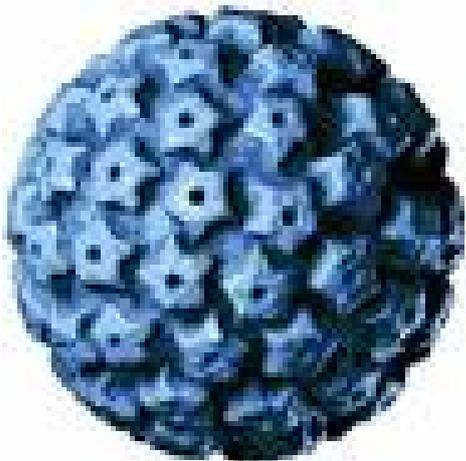




Impfen gegen Krebs? – Ist Krebs ansteckend?

Eine komplexe Erkrankung als Herausforderung für Gesellschaft und Medizin



WiS!-Projekt gefördert von:



KLAUS TSCHIRA STIFTUNG
GEMEINNÜTZIGE GMBH

WiS!-Materialien erstellt von:

Dr. Markus Herrmann
Landesakademie Bad Wildbad /
Regierungspräsidium Karlsruhe
Tel.: 0721 - 926 4521
eMail: markus.herrmann@rpk.bwl.de

Impfen gegen Krebs? – Ist Krebs ansteckend?

Eine komplexe Erkrankung als Herausforderung für Gesellschaft und Medizin

Inhaltsverzeichnis

	Seiten
(A) EINSTIEG und MOTIVATION	1-2
(B) ANBINDUNG an den Bildungsplan allg. bildender Gymnasien (von Baden-Württemberg von 2004)	2-4
1. <i>Übergeordnete Kompetenzen in dieser Unterrichtseinheit</i>	
2. <i>Stufenspezifische Hinweise zu Kompetenzen und Inhalten</i>	
(C) UNTERRICHTSGANG – KOMPETENZEN – LERNZIELE	5-16
1. <i>Übersicht über die Einheit</i>	
a) <i>Langversion (14 Unterrichtsstunden)</i>	
b) <i>Kurzversion (8-10 Unterrichtsstunden)</i>	
2. <i>Informationen zu den einzelnen Unterrichtsstunden</i>	
(D) LITERATUR - LINKS	17-18

Impfen gegen Krebs? – Ist Krebs ansteckend?

Eine komplexe Erkrankung als Herausforderung für Gesellschaft und Medizin

(A) EINSTIEG und MOTIVATION:

Der Begriff „KREBS“ löst, wenn damit die Erkrankung und nicht das Tier gemeint ist, bei jedem unangenehme Gefühle, Unbehagen oder Angst aus.

Was können Gründe hierfür sein?

1. Bezug zum eigenen Alltag, zur eigenen Lebenssituation
 - Man ist selbst direkt oder indirekt betroffen (in der Verwandtschaft oder im Freundeskreis gibt es Personen, die ein Krebsleiden haben oder sogar daran verstorben sind).
 - Berühmte Persönlichkeiten, denen man sich verbunden fühlt, erkranken oder sterben an einem Krebsleiden (z.B. die Sängerinnen Kylie Minogue, Sheryl Crow oder Anastacia, die Schauspielerin Christina Applegate, der Schriftsteller Michael Crichton, der 7-malige Tour de France-Sieger Lance Armstrong oder Fußballtrainer Jörg Berger).

z.B.

dpa-infocom - 5.11.2008 19:19

US-Bestseller-Autor Michael Crichton mit 66 Jahren gestorben

Los Angeles (dpa) - Der amerikanische Autor Michael Crichton, der Bestseller wie «Jurassic Park», «Enthüllung» und «Die Wiege der Sonne» schrieb, ist tot. Wie der US-Sender CNN berichtete, erlag Crichton in Los Angeles einem Krebsleiden. Er sei gestern im Alter von 66 Jahren gestorben, hieß es in einer Mitteilung seines Sprechers.

oder

Große Sorge um Patrick Swayze

Der Krebs hat gestreut – keine Heilungs-Chancen?

Chicago (*Rheinische Post online*; 28.11.2008). Große Sorge um Patrick Swayze (56): Der an Bauchspeicheldrüsenkrebs erkrankte "Dirty Dancing"-Star hatte gerade erst neuen Lebensmut gefasst – jetzt ist die Krankheit zurück. Der Krebs hat gestreut und sich in seiner Leber eingenistet.

oder

Moderatorin Miriam Pielhau hat Brustkrebs

Düsseldorf (*Rheinische Post online*; 02.04.2008). Bei der TV-Moderatorin Miriam Pielhau haben die Ärzte Brustkrebs festgestellt. Die erst 32-Jährige muss nun operiert werden. Doch die Chancen auf eine Heilung stehen offenbar gut.



2. Unsicherheit, Wissenslücken, gegensätzliche Aussagen
 - Fragen: Wie kann ich erkranken? Kann ich der Erkrankung vorbeugen?
 - Ist Krebs erblich?
 - Wie sehen die Heilungschancen aus, wenn man erkrankt ist?
 - Ist Krebs ansteckend? Kann ich mich impfen lassen?
 - Validität verschiedener Informationsquellen (Medien wie TV, Radio, Printmedien, Internet; Ärzte; Verwandte und Bekannte)

Auch wenn die Thematik mit Begriffen wie Krankheit, Leid, Schmerzen und Tod assoziiert wird und damit bedrohlich ist, hat sie für jedes Individuum, für die Lebensgemeinschaften „Familie“ sowie „Schule“, aber auch gesamtgesellschaftlich enorme Relevanz. Der heutige Kenntnisstand aller biomedizinischer Forschungen macht eindeutig klar, dass bewusstes Handeln jedes Einzelnen (z.B. Vermeidung von Risikofaktoren, regelmäßige Vorsorgeuntersuchungen) die Wahrscheinlichkeit an Krebs zu erkranken drastisch senkt, und zwar umso effektiver, je früher dies geschieht. In der Schule kann durch Aufklärung über die Gefahren des Rauchens sowie die Etablierung strikter Rauchverbote für alle ein wesentlicher Beitrag geleistet werden. Diese Vorbildfunktion muss auch durch Anbieten gesunder und schonend zubereiteter Essen in Schulmensen realisiert werden. Damit würden **die beiden** Hauptrisikofaktoren für eine spätere Krebsentstehung frühzeitig minimiert.

(B) ANBINDUNG an den Bildungsplan allg. bildender Gymnasien (von Baden-Württemberg von 2004):

1. Übergeordnete Kompetenzen in dieser Unterrichtseinheit:

Die Natur erkennen und verstehen	Die besondere Stellung des Menschen erkennen und verstehen	Biologische Erkenntnisse und ihre Anwendungsbereiche erfassen
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Phänomene des Lebens beschreiben, analysieren, vergleichen und erklären ▪ Grundlegende biologische Prinzipien und Erklärungskonzepte anwenden ▪ Multifaktorielle und dynamische Systeme wie Organismen analysieren und Zusammenhänge verstehen: <ul style="list-style-type: none"> ➤ Dynamische und komplexe Modelle zur Erklärung verwenden ➤ Über verschiedene Komplexitäts- und Systemebenen vernetzend denken 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Den eigenen Körper wahrnehmen und verstehen; dieses Verständnis im Umgang mit sich selbst und anderen nutzen ▪ Den Beitrag naturwissenschaftlicher Erkenntnisse für das eigene Leben und für die eigene Gesundheit begreifen 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wissenschaftliche Ergebnisse und Prognosen der Biowissenschaften nachvollziehen ▪ Tragweite und Grenzen biowissenschaftlicher Aussagen und Methoden beurteilen ▪ Aussagen zu biologischen Fragestellungen aus unterschiedlichen Perspektiven und auf der Grundlage von Fachkenntnissen sachgerecht bewerten

Legende für Symbolik:

Fach-/ Sachkompetenz	Sozialkompetenz	Methodenkompetenz	Bewertungskompetenz
			

2. Stufenspezifische Hinweise zu Kompetenzen und Inhalten:

Die dargelegte Unterrichtseinheit zum Thema „Krebs“ ist für die gymnasiale Oberstufe ausgerichtet und konzipiert. Bezugspunkte finden sich auch in den Bildungsstandards der Klassen 8 und 10.

Grundlegende biologische Prinzipien:

- a) Struktur und Funktion *
- b) Zelluläre Organisation *
- c) Spezifische Molekülinteraktion *
- d) Information und Kommunikation *
- e) Wechselwirkung

Kurstufe (2- bzw. 4-stündig) (* im Bildungsplan der 2-stündigen Kursstufe):

1. Von der Zelle zum Organ
 - Proteine als Struktur- und Funktionsmoleküle *
 - Schlüssel-Schloss-Mechanismus *
 - Regulation von Genaktivität
2. Aufnahme, Weitergabe und Verarbeitung von Information
 - Funktion des Immunsystems
 - Bedeutung des Immunsystems für die Gesunderhaltung des Menschen
3. Angewandte Biologie
 - Gentechnologische Methoden in der Grundlagenforschung und Medizin *
 - Embryonale und differenzierte Zellen vergleichen *
 - Betrachtung von Therapieansätzen
 - Bewertung neuartiger biologisch-technischer Projekte und Anwendungen *

Klasse 8 und Klasse 10:

1. Zelluläre Organisation der Lebewesen
 - Zelldifferenzierung als Grundlage für Gewebe- und Organbildung
2. Körper des Menschen und seine Gesunderhaltung
 - Wissen über Bau und Funktion des menschlichen Organismus befähigt zu gesunder Lebensführung
 - Infektionskrankheiten durch Viren
 - Impfung als Vorbeugung vor Infektionskrankheiten

(C) UNTERRICHTSGANG – KOMPETENZEN – LERNZIELE:

1. Übersicht über die Einheit (Langversion; 14 Std.):

Unterrichts- stunde	Stundenthema	Material / Medien
1. Std.	Was ist eigentlich Krebs? (Erläuterungen - Definitionen)	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Arbeitsblatt 1 + Info-Blatt 1 ➤ Lexikon (Biologie/Medizin) od. ➤ Computerarbeitsplätze mit Internet-anschluss  
2. – 3. Std.	Wer bekommt Krebs? (Häufigkeit und Verteilung von Krebs)	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Arbeitsblätter 2-5 + Info-Blätter 2a-f ➤ Taschenrechner 
4. Std.	Warum erkrankt man an Krebs? (Ursachen von Krebs)	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Arbeitsblätter 6 a-c + Info-Blätter 3-5
5. – 6. Std.	Wie entsteht Krebs? (Krebsentstehung auf Zellebene)	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Arbeitsblätter 7 a-d + Info-Blatt 6 ➤ Computerarbeitsplätze mit Internet-anschluss für eine Station des Lernzirkels 
7. Std.	Ist Krebs erblich? – Mutation ist nicht gleich Mutation	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Arbeitsblatt 8 ➤ Lehrbuch Biologie 
8. – 9. Std.	Praktikum: Nachweis von p53-Antikörpern in Patientenserum (ELISA)	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Arbeitsblatt 9 + Info-Blatt 7 Infos und/oder Bestellmaterialien z.B.: ➤ Stützpunktschulen Molekularbiologie: http://www.stuetzpunktschulen.de/index.php (links: → Molekularbiologie → Nutzungsoptionen) ➤ Explo Heidelberg / Bioteach: http://www.explo-heidelberg.de/lernlabor/ExploBioteach.htm
10. Std.	Wie führt der Flügelschlag eines Schmetterlings zum GAU? – oder: Warum kann ein einzelnes Protein eine Zelle ins Chaos stürzen? (Struktur und Funktion am Beispiel von p53)	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Arbeitsblatt 10 + Info-Blatt 8 + Hausaufgaben für Gruppen A-C ➤ Computerarbeitsplätze mit vorinstalliertem Visualisierungsprogramm PyMOL (Näheres s. weiter unten bei Detail-Infos zur 10. Std.) 

Fortsetzung: Übersicht über die Einheit (Langversion; 14 Std.):

Unterrichts- stunde	Stundenthema	Material / Medien
11. Std.	Ist Krebs ansteckend? (Infektionen und Krebs)	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Arbeitsblatt 11 + Blatt mit Textbausteinen + idealisierte Lösungshinweise für alle Schüler ➤ Lexikon – Taschenrechner – Computerarbeitsplatz mit Internetanschluss 
12. Std.	Impfen gegen Krebs? (Möglichkeit zur Vorbeugung)	➤ Arbeitsblatt 12 + Hausaufgaben für Gruppen A-C
13. Std.	Soll man sich gegen HPV impfen lassen? (Pro – Contra „Impfung gegen HPV“)	➤ Info-Blatt 9 nach Diskussion an alle Schüler
14. Std.	Zusammenfassung	➤ Arbeitsblatt 13 + Info-Blatt 10

Übersicht über die Einheit (Kurzversion; 8-10 Std.):

Unterrichts- stunde	Stundenthema	Material / Medien
1. Std.	Was ist eigentlich Krebs? (Erläuterungen - Definitionen)	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Arbeitsblatt 1 + Info-Blatt 1 ➤ Lexikon (Biologie/Medizin) od. ➤ Computerarbeitsplätze mit Internet-anschluss  
2. Std.	Wer bekommt Krebs? (Häufigkeit und Verteilung von Krebs)	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Arbeitsblätter 2 a u. b ➤ Taschenrechner 
3. Std.	Warum erkrankt man an Krebs? (Ursachen von Krebs)	➤ Arbeitsblätter 6 a-c + Info-Blätter 3-5
4. Std.	Wie entsteht Krebs? (Krebsentstehung auf Zellebene)	➤ Arbeitsblatt 7 a
5. Std.	Ist Krebs erblich? – Mutation ist nicht gleich Mutation	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Arbeitsblatt 8 ➤ Lehrbuch Biologie 
6. – 7. Std.	Praktikum: Nachweis von p53-Antikörpern in Patientenserum (ELISA)	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Arbeitsblatt 9 + Info-Blatt 7 Infos und/oder Bestellmaterialien z.B.: ➤ Stützpunktschulen Molekularbiologie: http://www.stuetzpunktschulen.de/index.php (links: → Molekularbiologie → Nutzungsoptionen) ➤ Explo Heidelberg / Bioteach: http://www.explo-heidelberg.de/lernlabor/ExploBioteach.htm
8. Std.	Ist Krebs ansteckend? (Infektionen und Krebs)	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Arbeitsblatt 11 + Blatt mit Textbausteinen + idealisierte Lösungshinweise für alle Schüler ➤ Lexikon – Taschenrechner – Computerarbeitsplatz mit Internet-anschluss   
9. Std.	Impfen gegen Krebs? (Möglichkeit zur Vorbeugung)	➤ Arbeitsblatt 12 + Hausaufgaben für Gruppen A-C
10. Std.	Soll man sich gegen HPV impfen lassen? (Pro – Contra „Impfung gegen HPV“) Zusammenfassung	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Info-Blatt 9 nach Diskussion an alle Schüler ➤ Arbeitsblatt 13 + Info-Blatt 10 (anstelle der Diskussionsrunde nur zu Einzelaspekten eine Debatte anregen)

* Kürzung um **Praktikum** möglich, wenn man ELISA als molekularbiologische Arbeitsmethode in der Themeneinheit „Immunsystem“ behandelt.



2. Informationen zu den einzelnen Unterrichtsstunden:

1. Stunde: Was ist eigentlich Krebs? (Erläuterungen – Definitionen)

- Einstieg: Brainstorming (Dauer: etwa 10 min.)
 - z.B. Notiz von 2 Fragen zum Thema „KREBS“
 - Sammeln und Strukturieren-Clustern der Fragen
- Arbeitsphase (z.B. Partnerarbeit)
 - Bearbeitung des Arbeitsblatts AB 1 (Dauer: 25 min.)
(Computer mit Internetzugang notwendig)
- Präsentation der Ergebnisse (Dauer: 10 min.)
- Hausaufgabenstellung (Dauer: 1 min.)
 - Informationsblatt 1 lesen u. bearbeiten

Kompetenzen:

- a) Bereich *Erkenntnisgewinn - Methodik*:
 - Erschließung von Quellen
 - Computereinsatz
- b) Bereich *Kommunikation*:
 - Zusammenarbeit mit Mitschülern
 - Umgang mit Fachsprache
 - Präsentation von Ergebnissen
- c) Bereich *Bewertung*:
 - Folgen eigenen Handelns erkennen
 - Einnehmen von Fremdperspektiven

Lernziele:

Die Schülerinnen und Schüler können

- Fachbegriffe des Themenbereichs „Tumorbiologie“ definieren und erläutern
- beispielhaft die Bedeutung von Umweltfaktoren bei der Entstehung bestimmter Krebsarten erläutern und hieraus Maßnahmen für eigene Verhaltensweisen ableiten

2.-3. Stunde: Wer bekommt Krebs? (Häufigkeit und Verteilung von Krebs)

- Einstieg: Besprechung der Hausaufgabe
 - Sammeln und Strukturieren der Beiträge (Dauer: 5 min.)
- Gruppenarbeitsphase (z.B. 4er-Gruppen)
 - gruppenteilige Bearbeitung der Arbeitsblätter AB 2-5 (Dauer: 40 min.); AB 4 bietet Möglichkeit zur Binnendifferenzierung
- Präsentation der Ergebnisse (Dauer: je 10 min.)
- Zusammenfassung der Hauptergebnisse (Dauer: 5 min.)

Kompetenzen:

- a) Bereich *Erkenntnisgewinn - Methodik*:
 - Erschließung von Quellen
 - Computereinsatz
- b) Bereich *Kommunikation*:
 - Zusammenarbeit mit Mitschülern
 - Veranschaulichung von Messdaten und Ergebnissen
 - Präsentation von Ergebnissen



c) Bereich *Bewertung*:

- Erkennen und Reflektieren von relevanten Sachinformationen
- Datenmaterial und Statistiken bezüglich Aussagekraft einschätzen und bewerten

Lernziele:

Die Schülerinnen und Schüler können

- die Bedeutung von Krebserkrankungen für die heutige Bevölkerung auf nationaler wie internationaler Ebene quantifizieren und differenzieren
- die Bedeutung von Krebserkrankungen im historischen Rückblick darstellen und auch für künftige Entwicklungen prognostizieren

4. Stunde: Warum erkrankt man an Krebs? (Ursachen von Krebs)

- Einstieg: Zeitungsartikel zum Rauchverbot der EU
 - z.B. Provokation über Partei-Position (Dauer: 2 min.)
- Arbeitsphase (z.B. Partnerarbeit)
 - Bearbeitung der Arbeitsblätter AB 6a - c (pro Drittel der Klasse je ein AB; Binnendifferenzierung mit AB 6c möglich) unter Einbeziehung der Informationsmaterialien (Dauer: 25 min.)
- Präsentation der Ergebnisse (Dauer: je 5 min.)
- Zusammenfassung der Hauptergebnisse (Dauer: 2 min.)
- Hausaufgabenstellung (Dauer: 1 min.)
 - Weiterführende Literatur lesen

Kompetenzen:

- a) Bereich *Fachwissen – Prinzipien der Biologie*:
 - Information und Kommunikation: Auslösen einer Reaktion
- b) Bereich *Erkenntnisgewinn - Methodik*:
 - Erschließung von Quellen
 - Vergleichen, ordnen
- c) Bereich *Kommunikation*:
 - Zusammenarbeit mit Mitschülern
 - Einbeziehen anderer Beiträge
 - Präsentation von Ergebnissen
- d) Bereich *Bewertung*:
 - Erkennen und Reflektieren von relevanten Sachinformationen
 - Folgen eigenen Handelns erkennen

Lernziele:

Die Schülerinnen und Schüler können / sind

- Ursachen von Krebserkrankungen nennen, zuordnen und einschätzen
- sensibilisiert für Krankheitssymptome, die auf eine Krebserkrankung hindeuten
- aus den gewonnenen Erkenntnissen Maßnahmen für eigenes Verhalten ableiten

5.-6. Stunde: Wie entsteht Krebs? (Krebsentstehung auf Zellebene)

- Einstieg: Erläuterungen zum zeitlichen Verlauf der Doppelstunde (Dauer: 2 min.)
- Arbeitsphase „Lernzirkel“ (z.B. 3er Gruppen)
 - Bearbeitung der Arbeitsblätter AB 7a - d (3 Schüler je ein AB) unter Einbeziehung der Informationsmaterialien (Dauer: je 20 min.); Computerarbeitsplatz mit Internet-Anschluss für Bearbeitung von AB 7d notwendig
 - Lösungshinweise für Schüler an jeweils nächster Station
- Zusammenfassung der Hauptergebnisse durch Lehrkraft (Dauer: 7 min.)
- Hausaufgabenstellung (Dauer: 1 min.)
 - Abgleich eigener Ergebnisse mit Lösungshinweisen
 - Weiterführende Literatur lesen

Kompetenzen:

- a) Bereich *Fachwissen – Prinzipien der Biologie*:
 - Zelluläre Organisation: Entartung von Zellen, Angiogenese, Apoptose
 - Spezifische Molekülinteraktion: Schlüssel-Schloss-Prinzip
 - Zell-Zell-Kommunikation und deren Regulation
- b) Bereich *Erkenntnisgewinn - Methodik*:
 - Beobachtung und Beschreibung
 - Erschließung von Quellen
 - Unterscheidung der verschiedenen Systemebenen
 - Modellvorstellung
 - Hypothesenbildung
- c) Bereich *Kommunikation*:
 - Zusammenarbeit mit Mitschülern
 - Einbeziehen anderer Beiträge
 - Präsentation von Ergebnissen

Lernziele:

Die Schülerinnen und Schüler können

- Vorgänge, die bei der Krebsentstehung auf Zellebene ablaufen, erläutern
- Eigenschaften entarteter Zellen denen normaler Zellen gegenüberstellen
- elektronenmikroskopische Bilder von Zellen interpretieren
- die physiologische Bedeutung der Neubildung von Blutgefäßen (= Angiogenese) nennen und Abläufe auf Zellebene erläutern
- die physiologische Bedeutung des programmierten Zellselbstmords (= Apoptose) nennen und Abläufe auf Zellebene erläutern

7. Stunde: Ist Krebs erblich? - Mutation ist nicht gleich Mutation

- Einstieg: Stammbaum einer Familie mit weit überdurchschnittlicher Inzidenz und Mortalität infolge von Brustkrebs (Dauer: 2 min.)
- Arbeitsphase: in Einzelarbeit
 - Bearbeitung des Arbeitsblatts AB 8 (Dauer: 35 min.); Schulbuch oder Fachliteratur zur Bearbeitung von Aufg. a)
- Präsentation der Ergebnisse; OHP-Vorlagen für Aufg. b) nutzen (Dauer: 7 min.)



- Hausaufgabenstellung (Dauer: 1 min.)
 - Weiterführende Literatur lesen

Kompetenzen:

- a) Bereich *Fachwissen – Prinzipien der Biologie:*
 - Variabilität
 - Vorkommen und Funktion von Onkogenen und Tumorsuppressorgenen
 - Spezifische Molekülinteraktion: Schlüssel-Schloss-Prinzip
 - Information und Kommunikation: Signaltransduktion
 - Regulation
 - Zellzyklus
- b) Bereich *Erkenntnisgewinn - Methodik:*
 - Erschließung von Quellen
 - Unterscheidung der verschiedenen Systemebenen
 - Modellvorstellung
- c) Bereich *Kommunikation:*
 - Zusammenarbeit mit Mitschülern
 - Präsentation von Ergebnissen

Lernziele:

Die Schülerinnen und Schüler können

- Vorgänge, die bei der Krebsentstehung auf molekularer Ebene ablaufen, erläutern
- Ablauf und Phasen des Zellzyklus' darstellen
- die Komplexität der molekularbiologischen Vorgänge, die zur Krebsentstehung beitragen, beschreiben

8.-9. Stunde: Praktikum: Nachweis von p53-Antikörpern in Patientenserum

- Einstieg: Präsentation zu ELISA (Dauer: 10 min.)
- Praktikum in Gruppenarbeit (z.B. 3er Gruppen)
 - Durchführung wie in Arbeitsblatt 9 (Dauer: 75 min.)

Hinweis:

Zur Zeitersparnis kann Arbeitsschritt 4 auch auf 5 min. verkürzt werden. Dann wird „Lesen von Informationsblatt 6“ zur Hausaufgabe.

- Besprechung der Ergebnisse (Dauer: 5 min.)

Kompetenzen:

- a) Bereich *Fachwissen – Prinzipien der Biologie:*
 - Spezifische Molekülinteraktion: Schlüssel-Schloss-Prinzip
- b) Bereich *Erkenntnisgewinn - Methodik:*
 - Anwendung molekularbiologischer Arbeitstechniken
 - Durchführung und Auswertung eines Experiments
- c) Bereich *Kommunikation:*
 - Zusammenarbeit mit Mitschülern

**Lernziele:**

Die Schülerinnen und Schüler können

- ein Experiment zum immunologischen Nachweis von Antigenen bzw. Antikörpern erläutern, durchführen sowie dessen Ergebnisse interpretieren

10. Stunde: Wie führt der Flügelschlag eines Schmetterlings zum GAU? – oder: Warum kann ein einzelnes Protein eine Zelle ins Chaos stürzen? (Struktur und Funktion am Beispiel von p53)

- Einstieg: Wiederholung „Tumorsuppressorprotein p53“ (Dauer: 3 min.)
- Arbeitsphase z.B. Partnerarbeit
 - Bearbeitung des Arbeitsblatts AB 10 (Dauer: etwa 30 min.); Computerarbeitsplätze mit vorinstalliertem Molekül-Visualisierungsprogramm PyMOL (s. Ordner „Lehrerinfos“ → „Datensuche_3DVisual“ → Datei: „Datensuche_PyMOL“ ab S. 9 oder kostenlos zum Herunterladen unter: <http://pymol.sourceforge.net/>) für Bearbeitung notwendig
 - Binnendifferenzierung über Zusatzaufgabe möglich
- Besprechung der Ergebnisse (Dauer: 5 min.)
- gruppenteilige Hausaufgabe als Vorbereitung für die nächste Unterrichtsstunde (Dauer: 5 min.):
 - Gruppe A:* Ausschneiden und Zusammenkleben des Papiermodells eines Ikosaeders
 - Gruppe B:* Betrachten und Vertrautmachen mit der schematischen Animation des HPV-Vermehrungszyklus unter: http://www.bris.ac.uk/biochemistry/gaston/hpv_life_cycle.htm (**Hinweise:** die Animation mit dem grünen Punkt starten; 2 Pausen während der Animation können durch Klicken des blauen Punkts fortgesetzt werden; beachte den Farbcode für die viralen Proteine)
 - Gruppe C:* Lesen der Zusammenfassung eines wissenschaftlichen Original-Artikels

Kompetenzen:

- Bereich *Fachwissen – Prinzipien der Biologie:*
 - Struktur und Funktion auf molekularer Ebene
 - Spezifische Molekülinteraktion: Schlüssel-Schloss-Prinzip
- Bereich *Erkenntnisgewinn - Methodik:*
 - Arbeiten mit Modellvorstellungen
 - Interpretation von graphischen Darstellungen – Schlussfolgerungen ziehen
 - Einsatz des Computers als Arbeitsmittel
- Bereich *Bewertung:*
 - Stellung nehmen und begründen

Lernziele:

Die Schülerinnen und Schüler können

- mit Hilfe von Sequenzdaten und Visualisierung von 3D-Strukturen auf die Funktionalität von Proteinen zurück schließen

11. Stunde: Ist Krebs ansteckend? (Infektionen und Krebs)

- Einstieg: Zeitungsartikel „Medizin-Nobelpreis 2008“ (Dauer: 2 min.)
- Arbeitsphase als gruppenteilige Bearbeitung: (Dauer: 20 min.)
 - für Gruppe A: Lexikon + Taschenrechner
 - für Gruppe B: Computerarbeitsplatz mit Internetanschluss
 - für Gruppe C: Englisch-Deutsch-Wörterbuch oder Computerarbeitsplatz mit Internetanschluss (z.B. <http://dict.leo.org/>)
- Besprechung der Ergebnisse (Dauer: je 5 min.)
- Abschlussdiskussion: Ist Krebs ansteckend? (Dauer: 8 min.)

Kompetenzen:

- a) Bereich *Fachwissen – Prinzipien der Biologie*:
 - Bedeutung von Viren bei Krebsentstehung
 - Reproduktion bei Viren
 - Zelluläre Organisation – Zelldifferenzierung
- b) Bereich *Erkenntnisgewinn - Methodik*:
 - Erschließung von Quellen
 - Entstehung eines gesellschaftlich bedeutsamen Forschungsergebnisses als Leistung bedeutender Personen / Personengruppe nachvollziehen
 - Unterscheidung der verschiedenen Systemebenen
 - Modellvorstellung
- c) Bereich *Kommunikation*:
 - Zusammenarbeit mit Mitschülern
 - Präsentation von Ergebnissen
- d) Bereich *Bewertung*:
 - Stellung nehmen und begründen

Lernziele:

Die Schülerinnen und Schüler können am Bsp. Humaner Papillomviren (HPV):

- Bau und Geometrie von Virushüllen beschreiben
- Wirtsspezifität, Genomaufbau und Vermehrungszyklus wiedergeben
- die Bedeutung bei der Tumorentstehung erläutern

12. Stunde: Impfen gegen Krebs? (Möglichkeit zur Vorbeugung)

- Einstieg: Auffrischen des Wissens (Dauer: 5 min.)
 - Warum kommen in Deutschland Erkrankungen wie Kinderlähmung, Mumps, Masern kaum noch vor? (→ Impfungen bereits im Kindesalter)
 - Was bedeutet „Impfen“? (→ gezieltes Einführen von Antigenen bspw. inaktiverer Krankheitserreger in den Körper – Auslösen einer primären Immunantwort, bei der ein immunologisches Gedächtnis angelegt wird, ohne dass der Mensch/ das Tier erkrankt – bei Infektion mit den entsprechenden Krankheitserregern erfolgt schnell und verstärkt eine spezifische humorale und zelluläre Abwehr)
- Arbeitsphase: z.B. Gruppenarbeit (Dauer: 8 min.)
 - Entwicklung eines Impfstoffs gegen HPV
- Diskussion der Ergebnisse (Dauer: 10 min.)



- Vergleich mit realem Ablauf (Dauer: 15 min.)
 - Entwicklung und Testung von Impfstoffen gegen HPV (Präsentation durch Lehrer + Informationsblatt 9)
- Erläuterungen zur Hausaufgabe / nächsten Unterrichtsstunde (Dauer: 7 min.)
Lesen der Info-Texte: gruppenteilige Vorbereitung auf Diskussionsrunde:
Gruppe A: Vertreter der Forschung + Industrie (Impf-Befürworter)
Gruppe B: Vertreter von „Impfschaden.de“ (Impf-Gegner)
Gruppe C: Vertreter des Paul-Ehrlich-Instituts / Robert-Koch-Instituts (Zulassungsbehörde für neue Medikamente)

Kompetenzen:

- a) Bereich *Fachwissen – Prinzipien der Biologie:*
 - Information und Kommunikation: Auslösen einer Reaktion
 - Bedeutung von Impfungen als Infektionsschutz
 - Impfstoffentwicklung
- b) Bereich *Erkenntnisgewinn - Methodik:*
 - Erschließung von Quellen
- c) Bereich *Kommunikation:*
 - Zusammenarbeit mit Mitschülern
 - Präsentation von Ergebnissen
 - Eingehen auf andere Beiträge
- d) Bereich *Bewertung:*
 - experimentelles Vorgehen planen und diskutieren

Lernziele:

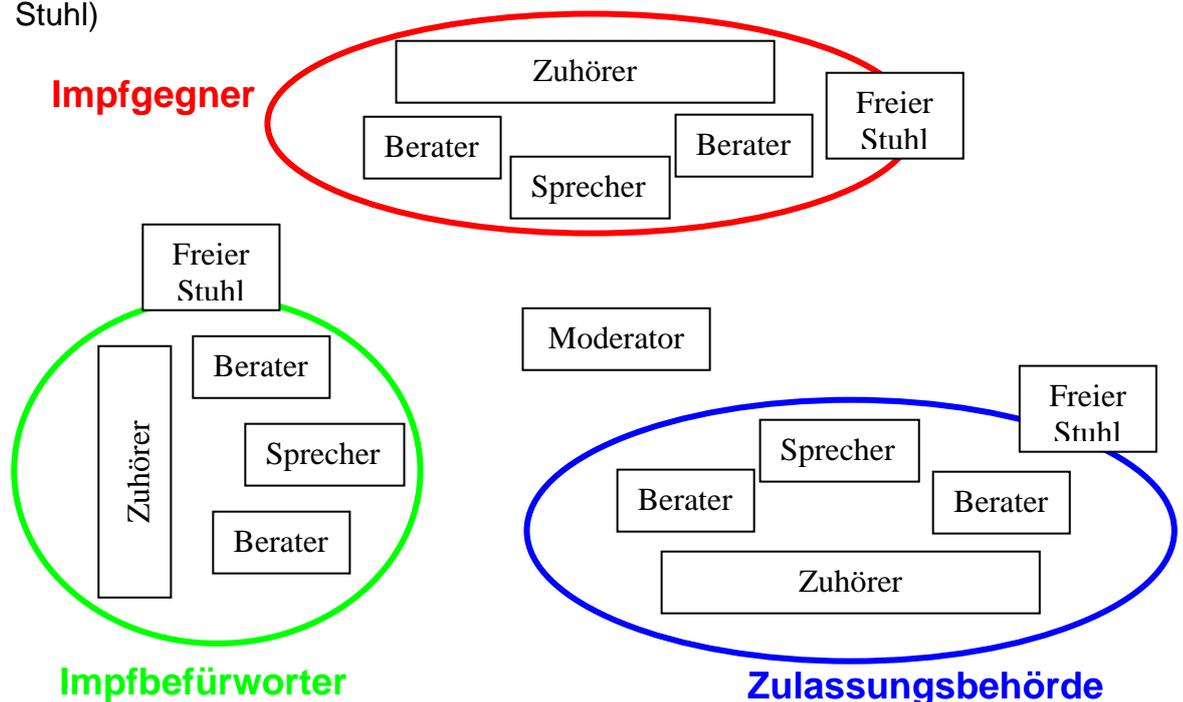
Die Schülerinnen und Schüler können

- die Bedeutung von Impfstoffen und ihre Entwicklung bis zur Zulassung darstellen
- zum Thema „HPV-Impfung“ faktenbasiert eine eigene Position beziehen



13. Stunde: Soll man sich gegen HPV impfen lassen? (Pro – Contra „Impfung gegen HPV“)

- Einstieg: Erläuterungen zur Diskussion (Dauer: 5 min.)
Moderator der Diskussion = Lehrkraft
3 Vertreter jeder Gruppe werden als Mitglieder der Diskussionsrunde definiert (1 x Sprecher+ 2 x Berater)
die restlichen Mitglieder der jeweiligen Gruppe sind Zuhörer / Beobachter der Diskussion: sie geben in der nächsten Unterrichtsstunde ein Feedback (z.B. in Hinblick auf Glaubwürdigkeit in der Rolle als ..., Logik in der Argumentation etc.)
(Zuhörer können während der Diskussion auch Beiträge liefern → Freier Stuhl)



- Arbeitsphasen:
 - Diskussion im Plenum (Dauer: etwa 40 min.)

Kompetenzen:

- a) Bereich *Erkenntnisgewinn - Methodik*:
 - Erschließung von Quellen
- b) Bereich *Kommunikation*:
 - Zusammenarbeit mit Mitschülern
 - Eingehen auf andere Beiträge
- c) Bereich *Bewertung*:
 - Anwendung von Strategien zur Bewertung
 - Stellung nehmen und begründen

Lernziele:

Die Schülerinnen und Schüler können

- Informationen differenziert analysieren und sachlogisch argumentieren
- Beiträge naturwissenschaftlicher Erkenntnisse für das eigene Leben und die eigene Gesundheit erkennen und bewerten



14. Stunde: Evaluation der Diskussionsrunde / Zusammenfassung

- Arbeitsphasen:
 - Feedback zur Diskussion und zu den Gruppenvertretern (Dauer: 10 min.)
 - z.B. in Partnerarbeit: Arbeitsblatts AB 13 (Dauer: 15 min.)
- Besprechung der Ergebnisse zu AB 13 (Dauer: 15 min.)
- Hinweis zu Weblinks (Informationsblatt 10) (Dauer: 5 min.)

Kompetenzen:

- b) Bereich *Erkenntnisgewinn - Methodik*:
 - Erschließung von Quellen
- b) Bereich *Kommunikation*:
 - Zusammenarbeit mit Mitschülern
 - Präsentation von Ergebnissen
 - Eingehen auf andere Beiträge
- c) Bereich *Bewertung*:
 - Anwendung von Strategien zur Bewertung
 - Stellung nehmen und begründen

Lernziele:

Die Schülerinnen und Schüler können

- Beiträge naturwissenschaftlicher Erkenntnisse für das eigene Leben und die eigene Gesundheit erkennen und bewerten



(D) LITERATUR und LINKS:

Fachwissenschaft:

Allgemein:

- Pschyrembel Klinisches Wörterbuch, Walter de Gruyter Verlag Berlin, 261. Aufl., September 2007
- W. K. Purves et al.: «*Biologie*», Elsevier Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg, 7. Aufl., 2006
- Lexikon der Biologie, Elsevier Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg, 1. Aufl., 2004
- G.-R. Burmester, A. Pezzutto: „*Taschenatlas der Immunologie*“, Thieme Verlag Stuttgart, 2007
- H. Kleinig, P. Sitte: „*Zellbiologie*“, Gustav Fischer Verlag Stuttgart, 4. Aufl., 1999
- Bruce Alberts et al.: „*Molecular Biology of the Cell*“, Garland Verlag New York, 4. Aufl., 2002
- E. Betz et al.: „*Biologie des Menschen*“, Quelle & Meyer Verlag Wiesbaden, 14. Aufl., 1997

Thema Krebs allgemein:

- <http://www.krebsinformationsdienst.de/>
- H. Stamatiadis-Smidt, H. zur Hausen, O. D. Wiestler (Hrsg): *Thema Krebs*. 3. Auflage. Springer, Berlin 2006
- [http://de.wikipedia.org/wiki/Krebs_\(Medizin\)](http://de.wikipedia.org/wiki/Krebs_(Medizin))
- Joachim Rassow et al.: „*Biochemie – duale Reihe*“, 2. Aufl., Thieme Verlag Stuttgart, 2008
- <http://www.krebsgesellschaft.de/krebsinformation,700.html>

Thema Rauchen:

- <http://www.rauchfrei-info.de/index.php?id=39>
- <http://www.rauchfrei.de/rauchen.htm>

Thema Tumorsuppressorprotein p53:

- K. H. Vousden, D. P. Lane: „*p53 in health and disease*“, Nature Reviews – Molecular Cell Biology, Vol. 8, pp. 275-283, April 2007
- p53 knowledgebase <http://p53.bii.a-star.edu.sg/>
- <http://idw-online.de/pages/de/news272764>
- p53-Autoantikörper-Nachweis:
 - (1) http://www.innovations-report.de/html/berichte/medizin_gesundheit/bericht-930.html
 - (2) <http://www.stz-frey.de/Pdf/p53ELISA.pdf>

Thema Apoptose:

- http://www.wdr.de/tv/quarks/sendungsbeitraege/2005/0906/006_sterben.jsp



Thema Humane Papillomviren und Krebs:

- M. Dürst, L. Gissmann, H. Ikenberg, H. zur Hausen: "A papillomavirus DNA from a cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsy samples from different geographic regions", Proceedings of the National Academy of Sciences USA, Vol. 80, pp. 3812-3815, June 1983
- M. Schiffman et al.: «Human papillomavirus and cervical cancer», The Lancet, Vol. 370, pp. 890-907, Sept. 2007
- <http://www.krebsinformationsdienst.de/themen/risiken/hpv.php>
- F. T. Cutts et al.: «Human papillomavirus and HPV vaccines: a review», Bulletin of the World Health Organization, Vol. 85(9), pp. 719-726, Sept. 2007
- Krebsimpfung: <http://www.zeit.de/online/2006/44/krebsimpfung> (Interview mit Prof. Dr. H. zur Hausen)

Methodik – Didaktik:

Birgit Töpferwien, Nadine Köttker: „Kompetenzen vermitteln, Kompetenzen erwerben – Biologie“, Aulis Verlag Deubner Köln, 2008

Wilfried Reisse: „Kompetenzorientierte Aufgabenentwicklung“, Aulis Verlag Deubner Köln, 2008

Bildungsplan 2004: „Allgemein bildendes Gymnasium“, Ministerium für Kultus, Jugend und Sport Baden-Württemberg

Arbeitsblatt 1:

Immer wieder wird man durch solche Schlagzeilen von Pressemeldungen oder Nachrichtenberichten aufgeschreckt und verängstigt:

Wie gefährlich ist der Knabberspaß?

Wissenschaftler weisen krebsauslösendes Glycidamid in Chips und Pommes nach

Krebserregendes PAK in Badeschuhen

In den Artikeln bzw. Berichten selbst werden meist viele Begriffe verwendet, die man zwar schon mal gehört hat, von denen man aber dennoch nicht so genau weiß, was damit gemeint ist: z.B. Krebs, krebserregend – krebsauslösend, Geschwulst, Wucherung, Tumor, bösartig – gutartig, Karzinom, Metastasen, Leukämie, Melanom.

Was ist eigentlich Krebs?

„**KREBS**“ ist die umgangssprachliche Sammelbezeichnung für jede **bösartige** (= maligne) Neubildung von Gewebe (**Tumor**, **Wucherung** oder **Geschwulst**), die durch unkontrolliertes Wachstum und zerstörendes Eindringen in umliegendes Gewebe gekennzeichnet ist. Mittlerweile werden beim Menschen mehr als 200 verschiedene Krebsarten unterschieden. Solch unkontrollierte Zellvermehrung ist nicht allein auf den Menschen beschränkt, sondern kommt auch bei Tieren und Pflanzen vor.

Zunächst vermehrt sich **eine** Zelle ungehemmt, so dass sich das betroffene Gewebe vergrößert (= Hyperplasie) und im weiteren Verlauf seine normale Funktion verliert oder verändert (= Dysplasie). Weitere Zellvermehrung führt dann zu einem Primärtumor, in den Blutgefäße zu seiner Ernährung einwachsen und der in das umliegende Gewebe hineinwächst. Oft wandern Krebszellen über den Blut- oder Lymphweg in andere Organe ein und vermehren sich dort als Tochtergeschwülste (= **Metastasen**). Man unterscheidet zwei große Gruppen bösartiger Neubildungen: die soliden, harten Tumoren und die bösartigen Erkrankungen des blutbildenden Systems wie z.B. **Leukämien**. Tumoren gehen entweder von Epithelzellen (**Karzinome**: z.B. Lunge, Darm, Brust, Blase, Haut) oder von Binde- und Stützgewebe (**Sarkome**: z.B. Muskel, Knochen) aus. Etwa 85-90% aller Tumore beim Menschen sind Karzinome, etwa 5% sind Sarkome und die restlichen 5% sind Leukämien und Lymphome.

Demgegenüber stehen **gutartige** (= benigne) Gewebeneubildungen (**Tumor**, **Wucherung** oder **Geschwulst**). Sie ähneln in Aussehen und Funktion dem Ursprungsgewebe, wachsen langsam und bleiben auf den Bereich beschränkt, in dem sie sich entwickeln. Beispielsweise können sich so genannte Lipome (gutartiger Tumor von Fettzellen) in der Achselhöhle bilden. Gutartige Tumore müssen nicht entfernt werden, solange sie keine lebenswichtigen Organe (z.B. Gehirn) bedrohen.

Prinzipiell kann jedes Gewebe einen Tumor ausbilden.

Die Gut- oder Bösartigkeit des Tumors wird dann mittels Gewebeuntersuchung, Nachweis von Tumormarkern und ggf. genetischer Analysen bestimmt.

Aufgaben:  ,  

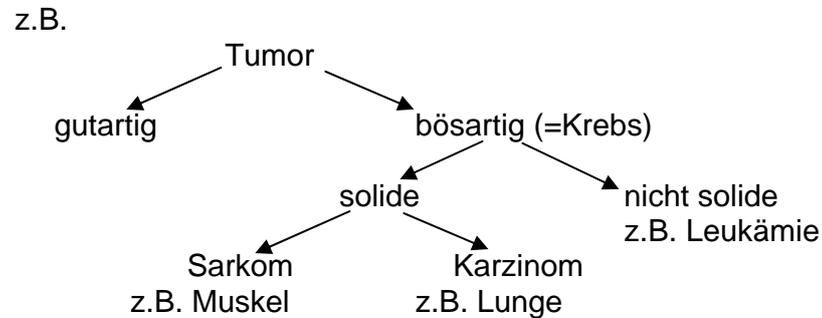
1. Erstellen Sie ein Übersichtsschema zu oben dargelegter Tumorsystematik.
2. Recherchieren Sie die Definition für den Begriff **Melanom** sowie nach Angaben zur Häufigkeitsverteilung dieses Krebses, zu Risikofaktoren sowie deren Vermeidung.

Quelle (verändert Dez. 2008): www.wissen.de; Gesundheitsberichterstattung des Bundes

Lösungshinweise zu Arbeitsblatt 1:

Aufgaben: 

1. Erstellen Sie ein Übersichtsschema zu oben dargelegter Tumorsystematik.



2. Recherchieren Sie die Definition für den Begriff **Melanom** sowie nach Angaben zur Häufigkeitsverteilung dieses Krebses, zu Risikofaktoren sowie deren Vermeidung.

Das Melanom (schwarzer Hautkrebs) ist eine bösartige Wucherung der Melanozyten (Pigmentzellen) und kann überall auf der Haut entstehen, vor allem aber an lichtexponierten Arealen. Das Melanom ist die gefährlichste Variante des Hautkrebses, weil entartete Melanozyten eine große Tendenz zeigen, sich aus dem Verband in der Haut zu lösen und überall im Körper Metastasen hervorzurufen.

Die Häufigkeit der Neuerkrankung beträgt in Mitteleuropa etwa 10 auf 100.000 Einwohner pro Jahr, in Australien und den Südstaaten der USA liegt sie bei 30–45 pro 100.000 Einwohner pro Jahr. Am höchsten weltweit liegt sie in Auckland, der größten Stadt Neuseelands.

In Deutschland gibt es jährlich etwa 15.000 Fälle des malignen Melanoms. Etwas mehr als 2.000 Deutsche sterben daran. Als Todesursache ist das bösartige Melanom der Haut mit einem Anteil von etwa einem Prozent an allen Krebstodesursachen für beide Geschlechter selten.

UV-Strahlung gilt als die wichtigste umweltbedingte Melanomursache. Hellhäutige Menschen sind besonders gefährdet, im Vergleich zu ihnen beträgt die Erkrankungswahrscheinlichkeit dunkelhäutiger Menschen nur ein Sechstel. Derzeit verdoppelt sich etwa alle sieben Jahre die Zahl der an einem Melanom Erkrankten, weil in den westlichen Industrienationen „Braunsein = Gesundsein“ ein Schönheitsideal ist.

Zusatzinformationen:

Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt bei ca. 50-55 Jahren, Tendenz sinkend, d.h. es erkranken immer häufiger auch junge Menschen an einem Melanom.

Die Melanozyten sitzen zwar in der Oberhaut, sind aber nicht direkt ectodermalen Ursprungs wie die Epithelzellen der Haut, sondern entstammen dem Neuroektoderm und sind im Laufe der Embryonalentwicklung in bestimmte Schichten der Epidermis eingewandert (mögliche Erklärung für die hohe Metastasierungstendenz).

Quellen (verändert Dez. 2008): <http://www.melanom.net/melanom.html>
<http://de.wikipedia.org/wiki/Melanom>

Informationsblatt 1: Historischer Rückblick:

Als Namensgeber gilt heute der berühmteste Arzt der Antike: HIPPOKRATES (460 – 370 v. Chr.). In seinen Schriften „Corpus Hippocraticum“ sind krankhafte Veränderungen in der weiblichen Brust mit den Begriffen „KARKINOS“ bzw. „KANKROS“ (beides griech. für Krebs) benannt, weil ihn die bizarre Form der oberflächlichen Wucherung mit den ringsum zur Versorgung notwendigen Blutgefäßen an einen Krebs erinnerte.

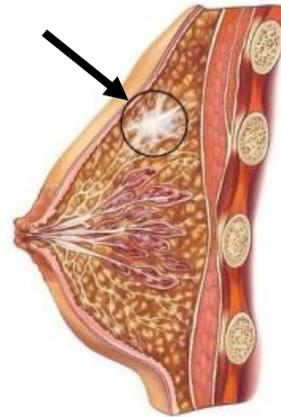


Abb.: Krebs: Bsp. Strandkrabbe
(Quellen: www.nationalpark-wattenmeer.niedersachsen.de; www.ostseeschutz.de)

Abb.: Brustkrebs
(Quelle: www.haz.de)

Archäologische Funde lassen jedoch vermuten, dass die Erkrankung so alt ist wie die Menschheit selbst. So können aufgrund des hervorragenden Erhaltungszustands altägyptischer Mumien auch heute noch münzgroße Löcher in den Schädelknochen einer vor etwa 3000 Jahren einbalsamierten Frau erkannt werden. Diese Löcher deuten auf Metastasen (= Tochtergeschwülste) infolge einer Krebserkrankung hin. Bereits in dieser Zeit dokumentierten ägyptische Priester auf Papyri folgende Erkenntnis: „Eine Heilung ist ausgeschlossen, wenn die Wucherung so groß geworden ist, dass sie mit dem bloßen Auge sichtbar ist.“

HIPPOKRATES' allgemeine Vorstellung über die Entstehung von Krankheiten, dass ein Ungleichgewicht der verschiedenen Körpersäfte Ursache sei, galt auch für den Krebs. GALENUS, ein römischer Arzt des 2. Jh. n. Chr., präziserte die Annahme, indem die unzureichende Abfuhr schwarzer Galle als Ursache angesehen wurde. Dies führe zu einer Ansammlung in bestimmten Körperteilen und letztlich zu Krebs. Aus diesem Erklärungsversuch resultierte bis ins 17. Jh. die Behandlungsmethode des Aderlasses, um den vermeintlichen Überschuss an schwarzer Galle zu mindern. Diese Form der Therapie war jedoch wenig hilfreich, weil die Patienten aufgrund des ständigen Blutverlustes so geschwächt wurden, dass sie an Entkräftung starben. Über die zweite Behandlungsart von Krebspatienten in Antike und Mittelalter, nämlich die chirurgische Entfernung (= Amputation) von betroffenen Körperteilen ohne Narkose und unter unsterilen Bedingungen, soll hier zur Schonung der Nerven besser der Mantel des Schweigens gelegt werden.

Aufgaben: ,

1. Welche der genannten Vorstellungen und Behandlungsmethoden sind auch aus heutiger Sicht noch richtig? Begründen Sie!
2. Auch in unserer Zeit ist Krebs eine Erkrankung, die von vielen Menschen immer noch gefürchtet wird! Nennen Sie mögliche Gründe für diese Angst.



Lösungshinweise zum Informationsblatt 1: Historischer Rückblick:

Aufgaben:  ,  

1. Welche der genannten Vorstellungen und Behandlungsmethoden sind auch aus heutiger Sicht noch richtig? Begründen Sie!

z.B.

Erkenntnis ägyptischer Priester: „Eine Heilung ist ausgeschlossen, wenn die Wucherung so groß geworden ist, dass sie mit dem bloßen Auge sichtbar ist.“

→ bis zu diesem Zeitpunkt sind Tochtergeschwulste in vielen anderen Organen / Organsystemen entstanden, die keine erfolgreiche Behandlung mehr zulassen

oder

die chirurgische Entfernung (= Amputation) von betroffenen Körperteilen als Behandlungsmethode

→ je früher und umfänglicher der Primärtumor vor Metastasierung entfernt wird, desto größer sind die Heilungschancen; aufgrund der Fortschritte in der Medizin bei der Hygiene sowie beim Narkotisieren sind chirurgische Eingriffe weniger belastend für den Patienten und können z.T. minimal invasiv gestaltet werden, wodurch die Heilungsaussichten ebenfalls steigen

2. Auch in unserer Zeit ist Krebs eine Erkrankung, die von vielen Menschen immer noch gefürchtet wird! Nennen Sie mögliche Gründe für diese Angst.

- Krebs ist ohne Behandlung tödlich
- Krebs ist bei uns nicht selten (zweithäufigste Todesursache in Deutschland)
- „Krebs kann jeden treffen“
- Krebs verläuft lange ohne Symptome und wird daher erst spät im Krankheitsverlauf erkannt
- Manche Symptome sind typisch für eher harmlose Krankheiten
- Trotz Behandlung sterben viele Patienten
- Trotz intensiver Forschung seit vielen Jahrzehnten nur wenige durchschlagende Erfolge bei Diagnose oder Therapie; noch kein Universalrezept entdeckt
- Nicht alle Ursachen für die Entstehung einer Krebserkrankung sind bekannt – werden allgemein anerkannt
(z.B. Großvater raucht täglich seine Zigarren und ist mittlerweile mit 85 Jahren immer noch gesund und munter; es sterben auch 35-Jährige an Lungenkrebs, obwohl sie nie geraucht haben)

.....

Krebsregendes PAK in Badeschuhen

Test belegt: Fünf von sieben Produkten sind betroffen – Expertin fordert gesetzlichen Grenzwert

ots. In fünf von sieben getesteten Produkten (Badeschuhe und Wasserbälle) hat das ZDF-Wirtschaftsmagazin „WISO“ polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK) nachgewiesen.

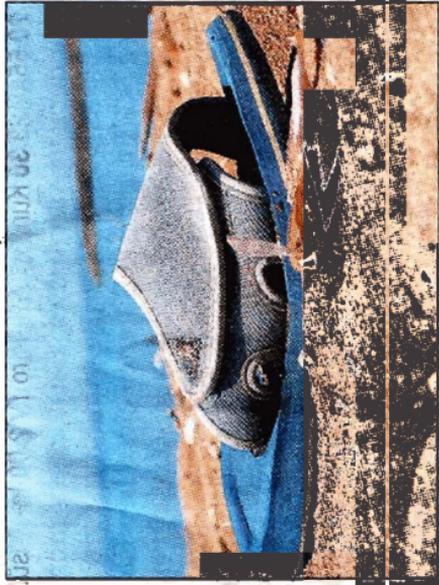
In vier Fällen lag der Wert über dem vom Handel selbst gesetzten Grenzwert von zehn Milligramm pro Kilogramm Plastik. „PAK kommen über Verunreinigungen in Weichmacheröfen oder auch als Ruß in die Gummiprodukte hinein. Sie sind krebserregend und können unfruchtbar machen“, warnt Johanna Wurbs vom Umweltbundesamt. Die Expertin fordert einen gesetzlichen Grenzwert.

Dabei enthielten alle der vier getesteten Badeschuhe sowie ein Wasserball PAK. Spitzenreiter war die Saunapantolette „Olympia“ von Karstadt (6,99

Euro), deren Wert mit 151,7 mg/kg mehr als 15-fach über dem selbstgesetzten Grenzwert lag, gefolgt vom günstigsten Produkt, „DRS“ von Rossmann, für 3,49

Euro (66,3 mg/kg). Auch die Plastikclogs „Sabine Trend“ für 7,99 Euro hielten den Grenzwert von zehn Milligramm pro Kilogramm Plastik nicht ein (14,1 mg/kg). „All diese Badeschlappen können gefährlos nicht länger als 30 Sekunden auf der bloßen Haut getragen werden“, so Bernhard Schieffer vom Chemie-Institut War-tig. Am wenigsten belastet war die „Adilette“ (5,2 mg/kg), das mit 27,95 Euro teu-erste Produkt im Test. Auch einer der drei getesteten Wasserbälle fiel durch:

Das Modell „Globus“ der Firma Friedla enthielt 19,5 mg/kg und damit fast doppelt so viel wie die selbstgesetzte Obergrenze des Handels. Gut abgeschnitten haben die Bälle „Ozean“ und „Spiegelburg Garden“, in beiden wurde der gesundheitsgefährdende Stoff nicht nachge-wiesen.



Vorsicht Badelatschen! Oft liegt der darin enthaltene PAK-Wert über dem Grenzwert. Foto: dpa



Arbeitsblatt 2a:

Todesursachen in Deutschland (2004): Anzahl der Gestorbenen nach Krankheiten u. Geschlecht

	Männer	Frauen
Bestimmte infektiöse und parasitäre Krankheiten	5.206	5.858
Bösartige Gewebeneubildungen (Krebs)	113.353	101.490
Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe sowie bestimmte Störungen mit Beteiligung des Immunsystems	807	1.222
Endokrine, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten	10.411	16.648
Psychische Störungen und Verhaltensstörungen	5.448	4.088
Krankheiten des Nervensystems	8.313	9.357
Krankheiten des Kreislaufsystems	152.496	216.004
Krankheiten des Atmungssystems	27.198	25.288
Krankheiten des Verdauungssystems	21.307	20.905
Krankheiten der Haut und der Unterhaut	161	421
Krankheiten des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes	646	1.349
Krankheiten des Urogenitalsystems	5.569	7.671
Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett	-	42
Bestimmte Zustände, die ihren Ursprung in der Perinatalperiode haben	807	630
Angeborene Fehlbildungen, Deformitäten und Chromosomenanomalien	847	717
Symptome und abnorme klinische und Laborbefunde, die anderenorts nicht klassifiziert sind	10.048	10.621
Verletzungen, Vergiftungen und bestimmte andere Folgen äußerer Ursachen (z.B. Unfälle)	20.742	12.560
Sonstige	81	91
Insgesamt	383.440	434.953

Aufgaben:  ,  

- Ermitteln Sie getrennt nach Geschlechtern die 5 häufigsten Todesursachen. Stellen Sie ausgewählte Daten anschaulich graphisch dar.
- Leiten Sie aus den Daten eine Kernaussage ab.

Glossar:

Endokrine Stoffwechselkrankheiten: Krankheiten, die z.B. das Hormonsystem betreffen

Urogenitalsystem: Harn-Geschlechts-Apparat

Perinatalperiode: Zeit um die Geburt (zw. Ende der 28. Schwangerschaftswoche bis zum 7. Lebenstag)

Quelle (Dez. 2008): Statistisches Bundesamt Deutschland (<http://www.gbe-bund.de/>)



Arbeitsblatt 2b:

Krebssterbefälle in Deutschland (2004)

Organ / Organsystem	Männer	Frauen
Verdauung	35.955	32.538
Atmung	30.427	11.380
Knochen und Knorpel	242	211
Mund, Rachen	3.470	1.012
Genitalorgane (z.B. Gebärmutter/ Ovar bei ♀; Prostata bei ♂)	11.501	10.748
Brust	161	17.575
Harnsystem	7.707	4.636
Blut, blutbildendes System	8.474	8.134
Zentralnervensystem	3.027	2.655
Haut	1.533	1.263
Sonstige	10.856	11.338
Summe aller Krebssterbefälle	113.353	101.490

Aufgaben:

- Ermitteln Sie die 5 häufigsten Krebserkrankungen als Todesursachen je Geschlecht und stellen ausgewählte Daten anschaulich graphisch dar!
- Die in Aufgabe 2a und 2b aufgeführten Daten sind Absolutwerte. Erläutern Sie, weshalb Epidemiologen beispielsweise Mortalitätsangaben immer in Relativwerten darstellen.
- Leiten Sie aus den Daten eine Kernaussage ab.

Glossar:

Epidemiologie: Lehre von der Häufigkeit und Verteilung von Krankheiten in Bevölkerungsgruppen; sie arbeitet mit statistischen Methoden, z.B. um Hinweise auf Krankheitsursachen und Risikofaktoren zu gewinnen.

Ovar: Eierstock

Mortalität: Sterblichkeit

Quelle (Dez. 2008): Gesundheitsberichterstattung des Bundes (<http://www.gbe-bund.de/>)

Weitere Informationen – links:

<http://www.krebsinformationsdienst.de/themen/grundlagen/krebsstatistiken.php>

<http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Doc/kid2008.pdf>

http://www.rki.de/cln_100/nn_204124/DE/Content/GBE/DachdokKrebs/Datenbankabfragen/datenbankabfragen__node.html?__nnn=true

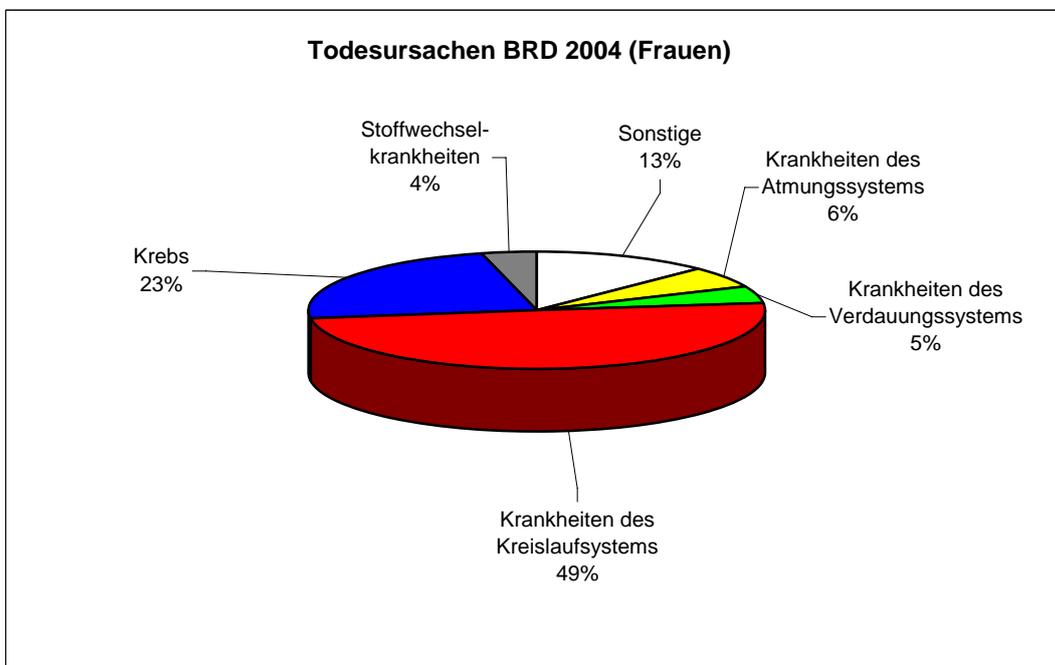
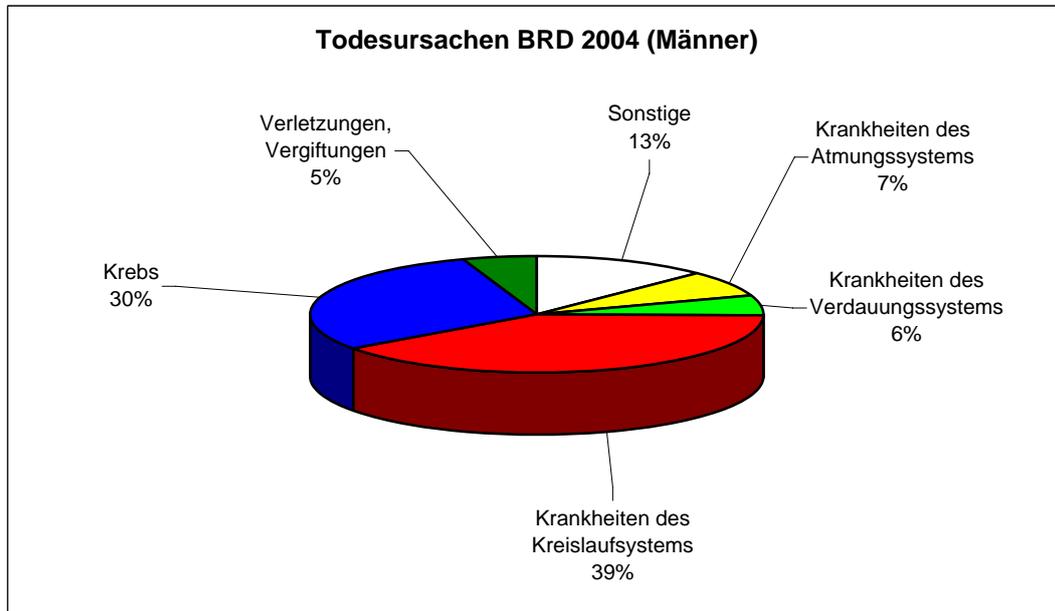


Lösungshinweise zu Arbeitsblatt 2a u. b:

Aufgabe 2a:



- Ermitteln Sie getrennt nach Geschlechtern die 5 häufigsten Todesursachen! Stellen Sie ausgewählte Daten anschaulich graphisch dar!



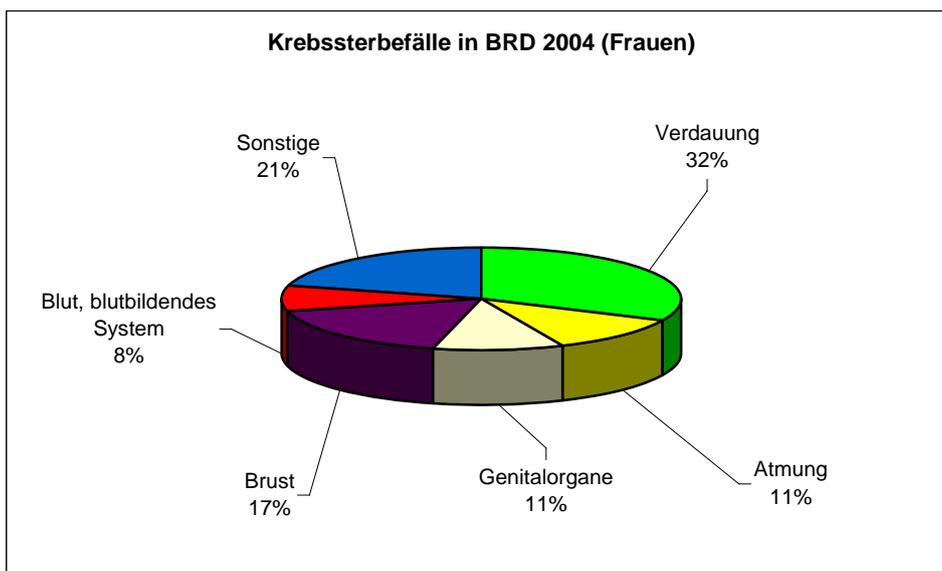
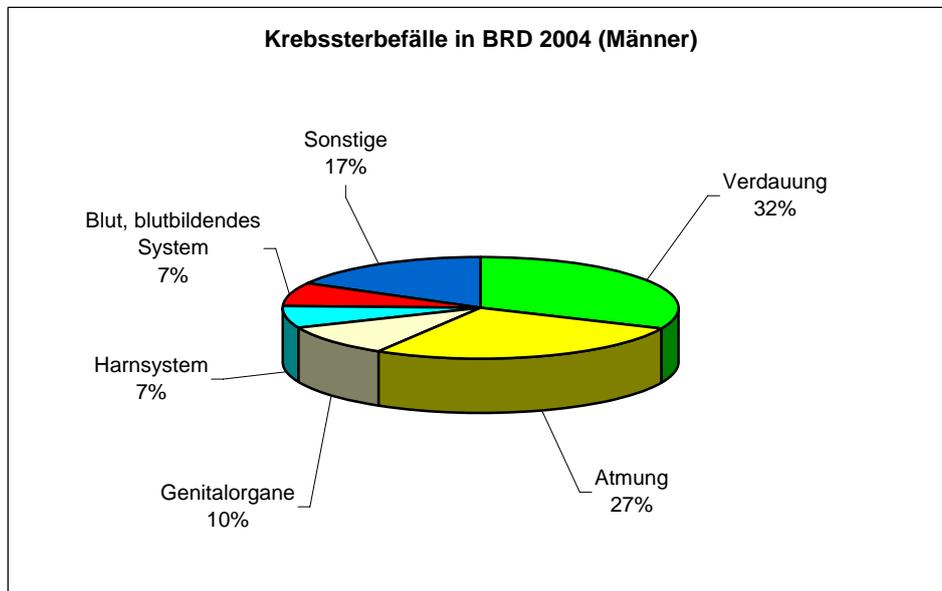
- Leiten Sie aus den Daten eine Kernaussage ab.

Etwa 70% der Todesursachen in Deutschland sind bei beiden Geschlechtern auf Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Krebs zurückzuführen, wobei Männer relativ häufiger infolge einer Krebserkrankung sterben.

Aufgaben 2b:



- Ermitteln Sie die 5 häufigsten Krebserkrankungen als Todesursachen je Geschlecht und stellen Sie ausgewählte Daten anschaulich graphisch dar!



- Die in Aufgabe 2a und 2b aufgeführten Daten sind Absolutwerte. Erläutern Sie, weshalb Epidemiologen beispielsweise Mortalitätsangaben immer in Relativwerten darstellen.

Ein Vergleich der Daten zwischen verschiedenen Regionen oder Bevölkerungsgruppen auf nationaler wie internationaler Ebene ist nur bei Relativwerten möglich (z.B. Zahl der Fälle pro 100.000 Einwohner).

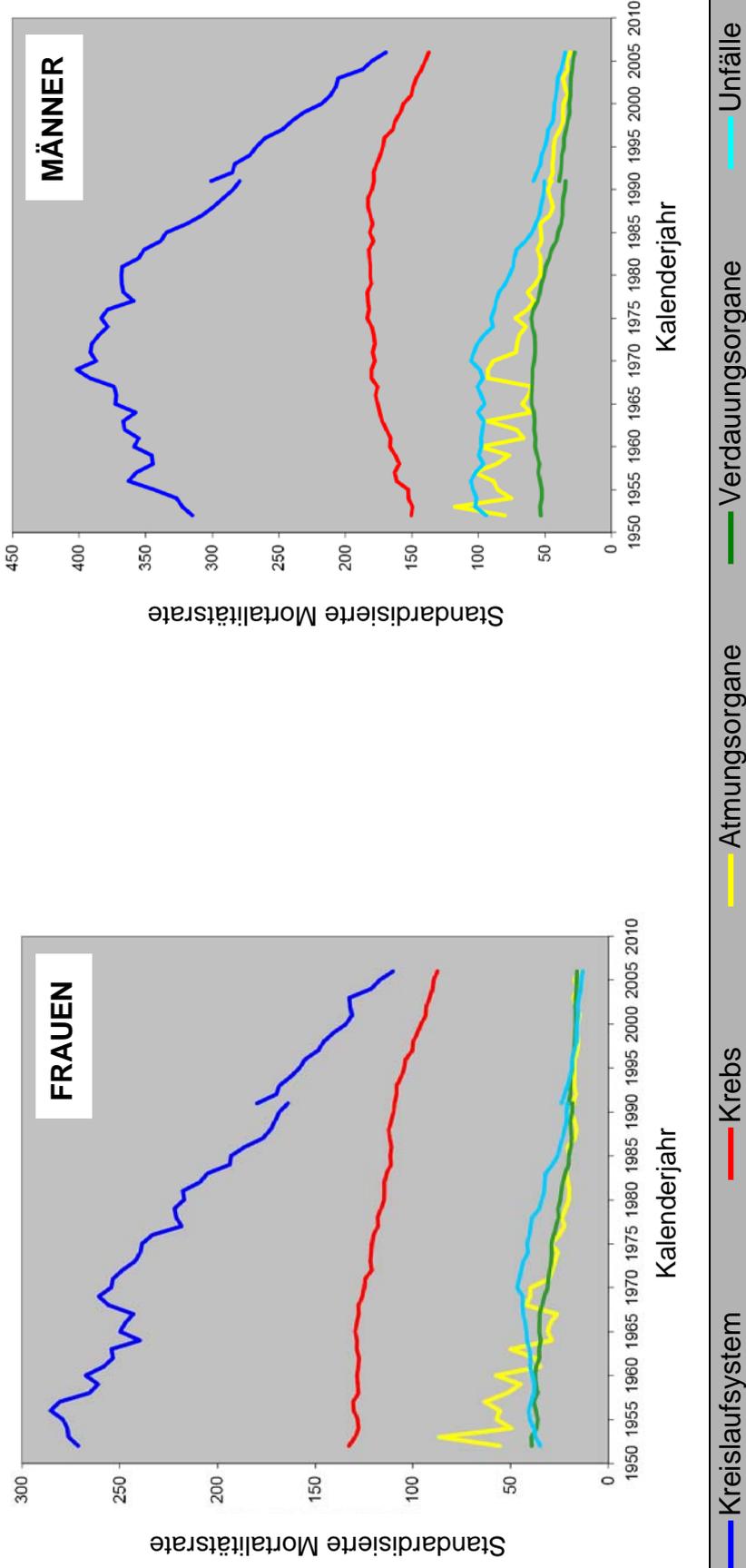
- Leiten Sie aus den Daten eine Kernaussage ab.

Mit etwa einem Drittel der Sterbefälle ist eine Krebserkrankung der Verdauungsorgane bei beiden Geschlechtern die Haupttodesursache in Deutschland, wobei es auch geschlechtsspezifische Unterschiede gibt (z.B. zweithäufigste Todesursache: Lungenkrebs bei Männern – Brustkrebs bei Frauen).



Arbeitsblatt 3:

Trendgraphiken zu den fünf häufigsten Todesursachengruppen in Deutschland



Aufgaben:

- Vergleichen Sie die Verhältnisse des Jahres 2005 mit der Situation im Jahre 1955. Betrachten Sie auch die Entwicklung im angegebenen Zeitraum.
- Geben Sie eine mögliche Erklärung für den Bruch der Mortalitätsraten um 1990!
- Prognostizieren Sie die Entwicklung in Bezug auf die Haupttodesursache in Deutschland ab dem Jahr 2015, einen gleichbleibenden Trend vorausgesetzt!

Glossar:

Standardisierte Mortalitätsrate: Anzahl der Todesfälle pro 100.000 Einwohner und Jahr je nach Altersgruppe

Quelle: N. Becker, S. Holzmeier, Abt. Epidemiologie von Krebskrankungen, Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg, Juni 2008



Lösungshinweise zu Arbeitsblatt 3:

Aufgaben: 

- a) *Vergleichen Sie die Verhältnisse des Jahres 2005 mit der Situation im Jahre 1955. Betrachten Sie auch die Entwicklung im angegebenen Zeitraum.*

Für alle 5 genannten Todesursachen ist von 1955 bis 2005 bei beiden Geschlechtern eine Abnahme der standardisierten Mortalitätsraten zu beobachten.

Bei Männern wie Frauen hat sich die Anzahl der Todesfälle je 100.000 Einwohner für die 5 häufigsten Todesursachen halbiert oder sogar noch stärker verringert bei:

- Herz-Kreislaufkrankungen
- Erkrankungen der Atmungsorgane
- Erkrankungen der Verdauungsorgane
- Unfällen

Die Krebs-Mortalitätsrate ist bei Frauen von 1955 bis 2005 kontinuierlich gesunken und hat sich in diesem Zeitraum etwa um ein Drittel verringert. Dagegen stieg sie bei Männern zwischen 1955 und 1975 um etwa 20%. Seit 1990 sinkt der Wert kontinuierlich und erreichte im Jahr 2000 wieder den Wert von 1955. Im Jahr 2005 lag die Krebs-Mortalitätsrate bei Männern etwa 5% unter dem Wert von 1955.

- b) *Geben Sie eine mögliche Erklärung für den Bruch der Mortalitätsraten um 1990!*

Nach der Wiedervereinigung wurden die neuen Bundesländer mit in die Wertermittlung und –berechnung einbezogen. Andere Lebensverhältnisse und Gesundheitssituation in der ehemaligen DDR wirken sich auf die Gesamtstatistik entsprechend aus.

Zusatzinformation:

Beispielsweise weist der Osten Deutschlands bei Todesfällen infolge von Herz-Kreislaufkrankungen zu Beginn der 90er Jahre Mortalitätsraten auf wie in den 60er Jahren in Westdeutschland.

- c) *Prognostizieren Sie die Entwicklung in Bezug auf die Haupttodesursache in Deutschland ab dem Jahr 2015, einen gleichbleibenden Trend vorausgesetzt!*

Bei gleichbleibenden Trends für die Mortalitätsraten infolge von Herz-Kreislaufkrankungen und Krebs wird bei Frauen ab 2015 Krebs zur Haupttodesursache werden. Bei Männern könnte dies sogar noch früher der Fall sein.

**Arbeitsblatt 4:**

"Wenn man dem Geschwätz der Leute glauben wollte, dann war das Jahr des Herrn 1021, in dem Agnes Cole zum achtenmal schwanger war, das Jahr des Satans. Verhängnisvolle Ereignisse und Naturkatastrophen kennzeichneten es. Schon im Vorherbst war die Ernte auf den Feldern von bitteren Frösten vernichtet worden, die sogar die Flüsse zum Gefrieren brachten. Es fielen so viele Niederschläge wie nie zuvor, und als das Tauwetter einsetzte, führte die Themse Hochwasser, das Brücken und Häuser wegriss. Sternschnuppen fielen, deren Licht über gepeitschten Winterwolken flackerte, und ein Komet erschien am Himmel.

Agnes hatte ihrem älteren Sohn Rob gesagt, er solle dem Gerede keine Beachtung schenken. Wenn er jedoch etwas Ungewöhnliches sehe oder höre, hatte sie besorgt hinzugefügt, müsse er ein Kreuz schlagen. In diesem Jahr haderten die Menschen mit Gott, denn die Missernte hatte schlimme Folgen gehabt. (...)

Der Schmerz war unerträglich. Dies war ein anderer, neuer Schmerz. Sie war an dicht aufeinanderfolgende Wehen gewöhnt; nach den ersten beiden Schwangerschaften waren die Geburten etwas schwierig gewesen; (...) Sie hatte vor und nach Anne Mary Fehlgeburten gehabt, (...) Bei fünf Geburten hatte sie nichts Derartiges erlebt. (...)

Ma sah am zweiten Tag besser aus, aber sein Vater meinte, die Farbe auf den Wangen komme vom Fieber. Sie zitterte, und sie breiteten zusätzliche Decken über sie. Als Rob ihr am dritten Morgen Wasser zu trinken gab, erschrak er über die Hitze, die von ihrem Gesicht ausging. (...) Als er am nächsten Morgen aufstand, war seine Mutter tot."

"Als sie schließlich am dritten Morgen ins Tal nach Schiras hinabritten, sahen sie von weitem Rauch aufsteigen. Die Näherkommenden trafen auf Männer, die außerhalb der Mauern Leichen verbrannten. (...)

Am Tor stand keine Wache, als sie in die Stadt einritten. „Sind die Seldschuken doch in die Stadt eingedrungen?“ fragte Karim, denn Schiras wirkte geplündert. (...) Sie ritten durch menschenleere Straßen. (...)

„Wir waren vierzehntausend Seelen“ antwortete Hafiz. „Als die Seldschuken kamen, flüchteten sich weitere viertausend in den Schutz unserer Mauern. (...) Fast sechstausend sind gestorben. Alle jene, die noch nicht erkrankt sind, hocken in ihren Wohnungen und beten zu Allah – Er ist barmherzig! -, dass sie verschont bleiben mögen.“ (...)"

Aufzeichnungen der Medizinerabordnung aus Isfahan:

(...). Wir sind seit 4 Tagen in Schiras, während denen allein 243 Menschen gestorben sind. Die (...) beginnt als leichtes Fieber, gefolgt von Kopfschmerzen, manchmal sehr schweren. Das Fieber steigt, und kurz danach tritt eine krankhafte Veränderung, für gewöhnlich bubo genannt, in der Leiste, in der Achselhöhle oder hinter einem Ohr auf. (...). Sie können so groß wie eine Pflaume werden, aber die meisten haben die Größe einer Linse. (...) Die meisten Opfer sterben innerhalb von zwei Tagen nach Auftreten eines bubo. Einige wenige haben Glück, weil das bubo eitert. Wenn dieser Fall eintritt, ist es so, als würde ein schlechter Saft aus dem Patienten entweichen, der dann vielleicht gesundet. (bubo = Beule)

Aufgaben: 

Analysieren Sie den Textauszug aus „Der Medicus“ sowie beigefügtes Informationsmaterial der Weltgesundheitsorganisation unter nachfolgend aufgeführten Aspekten:

- Vergleich der Lebenserwartung im 11. Jh. gegenüber heute in Industrienationen: Geben Sie mögliche Ursachen für den Unterschied an.
- Vergleich der Lebenserwartung im 11. Jh. gegenüber heute in der Dritten Welt.
- Fassen Sie gewonnene Erkenntnisse in einer Kernaussage zusammen.

Quelle: Auszug aus „Der Medicus“ von Noah Gordon, Droemersch Verlagsgesellschaft Th. Knauer Nachf., München, 1987



Informationsblatt 2a:

Mortality Country Fact Sheet 2006

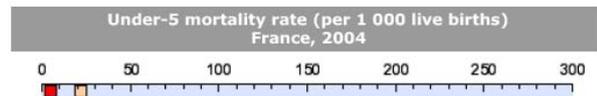
World Health Organization

France



Summary	Year	Males	Females	Both sexes
Population (millions)	2005	29	31	60
Life expectancy (years)	2004	76	83	80
Under-5 mortality (per 1 000 live births)	2004	5	4	5
Adult mortality (per 1 000)	2004	132	60	
Maternal mortality (per 100 000 live births)	2000		17	

Source: World Health Statistics 2006



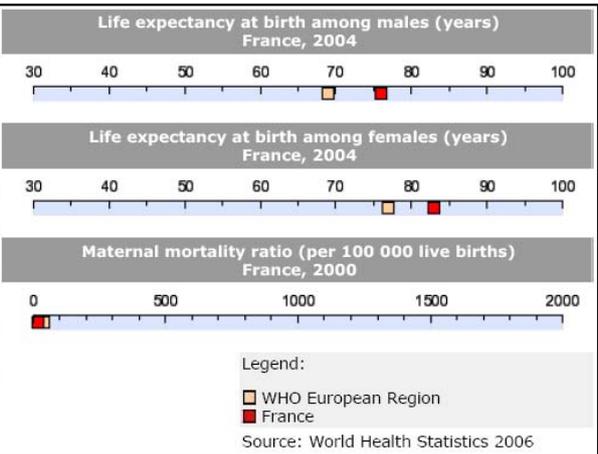
Legend:
 WHO European Region
 France
 Source: World Health Statistics 2006

Causes of Death

Top ten causes of death, all ages
France, 2002

Causes	Deaths		Years of Life Lost (%)
	(000)	(%)	
All causes	499	100	100
Ischaemic heart disease	45	9	7
Cerebrovascular disease	37	8	5
Trachea, bronchus, lung cancers	26	5	7
Lower respiratory infections	19	4	2
Colon and rectum cancers	17	4	3
Alzheimer and other dementias*	16	3	1
Chronic obstructive pulmonary disease	16	3	2
Breast cancer	12	3	4
Diabetes mellitus	11	2	2
Falls	10	2	1

Source: [Death and DALY estimates by cause, 2002](http://www.who.int/entity/healthinfo/statistics/bodgbdeathdalyestimates.xls)
<http://www.who.int/entity/healthinfo/statistics/bodgbdeathdalyestimates.xls>



Glossar:

- cerebrovascular disease*: Krankheiten, die die Blutgefäße des Hirns betreffen (z.B. Hirnschlag)
- ischaemic heart disease*: Mangel durchblutung am Herz (z.B. Herzinfarkt)
- trachea*: Luftröhre
- respiratory*: Atmungs....
- colon*: Hauptteil des Dickdarms
- rectum*: Teil des Enddarms
- obstructive*: behindernd, einengend, versperrend
- Diabetes mellitus*: Zuckerkrankheit
- pulmonary*: Lungen-...



Informationsblatt 2b:

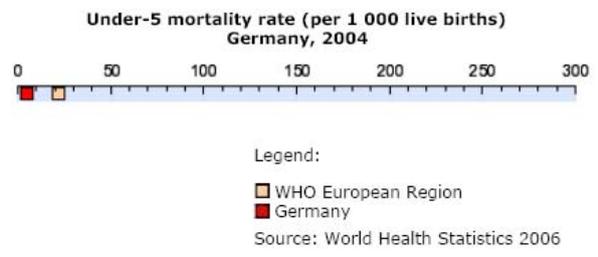
Mortality Country Fact Sheet 2006
World Health Organization

Germany



Summary	Year	Males	Females	Both sexes
Population (millions)	2005	40	42	83
Life expectancy (years)	2004	76	82	79
Under-5 mortality (per 1 000 live births)	2004	5	5	5
Adult mortality (per 1 000)	2004	112	58	
Maternal mortality (per 100 000 live births)	2000		9	

Source: World Health Statistics 2006



Causes of Death

Top ten causes of death, all ages Germany, 2002			
Causes	Deaths		Years of Life Lost
	(000)	(%)	(%)
All causes	815	100	100
Ischaemic heart disease	172	21	16
Cerebrovascular disease	79	10	6
Trachea, bronchus, lung cancers	42	5	7
Colon and rectum cancers	32	4	4
Chronic obstructive pulmonary disease	21	3	2
Diabetes mellitus	20	3	2
Lower respiratory infections	20	3	2
Breast cancer	19	2	3
Hypertensive heart disease	18	2	1
Cirrhosis of the liver	17	2	4

Source: [Death and DALY estimates by cause, 2002](http://www.who.int/entity/healthinfo/statistics/bodgbddeathdalyestimates.xls)
<http://www.who.int/entity/healthinfo/statistics/bodgbddeathdalyestimates.xls>

Life expectancy at birth among males (years) Germany, 2004

Life expectancy at birth among females (years) Germany, 2004

Maternal mortality ratio (per 100 000 live births) Germany, 2000

Legend:
 WHO European Region
 Germany

Source: World Health Statistics 2006

Glossar:

- cerebrovascular disease*: Krankheiten, die die Blutgefäße des Hirns betreffen (z.B. Hirnschlag)
- ischaemic heart disease*: Mangel durchblutung am Herz (z.B. Herzinfarkt)
- trachea*: Luftröhre
- colon*: Hauptteil des Dickdarms
- rectum*: Teil des Enddarms
- obstructive*: behindernd, einengend, versperrend
- Diabetes mellitus*: Zuckerkrankheit
- respiratory*: Atmungs....
- pulmonary*: Lungen-....
- hypertensive*: mit hohem Blutdruck



Informationsblatt 2c:

Mortality Country Fact Sheet 2006

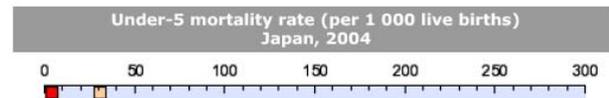
World Health Organization

Japan



Summary	Year	Males	Females	Both sexes
Population (millions)	2005	63	66	128
Life expectancy (years)	2004	79	86	82
Under-5 mortality (per 1 000 live births)	2004	4	3	4
Adult mortality (per 1 000)	2004	92	45	
Maternal mortality (per 100 000 live births)	2000		10	

Source: World Health Statistics 2006



Legend:
 WHO Western Pacific Region
 Japan
 Source: World Health Statistics 2006

Causes of Death

Top ten causes of death, all ages Japan, 2002			
Causes	Deaths		Years of Life Lost (%)
	(000)	(%)	
All causes	973	100	100
Cerebrovascular disease	133	14	10
Ischaemic heart disease	93	10	8
Lower respiratory infections	91	9	5
Trachea, bronchus, lung cancers	56	6	6
Stomach cancer	50	5	6
Colon and rectum cancers	39	4	4
Liver cancer	34	4	4
Self-inflicted injuries	31	3	9
Nephritis and nephrosis	21	2	1
Pancreas cancer	20	2	2

Source: [Death and DALY estimates by cause, 2002](http://www.who.int/entity/healthinfo/statistics/bodgbdeathdalyestimates.xls)

Life expectancy at birth among males (years) Japan, 2004

Life expectancy at birth among females (years) Japan, 2004

Maternal mortality ratio (per 100 000 live births) Japan, 2000

Legend:
 WHO Western Pacific Region
 Japan
 Source: World Health Statistics 2006

Glossar:

- cerebrovascular disease*: Krankheiten, die die Blutgefäße des Hirns betreffen (z.B. Hirnschlag)
- ischaemic heart disease*: z.B. Herzinfarkt
- respiratory*: Atmungs....
- trachea*: Luftröhre
- colon*: Hauptteil des Dickdarms
- rectum*: Teil des Enddarms
- self-inflicted injury*: Selbstverstümmelung
- Nephritis*: Nierenentzündung
- Pancreas*: Bauchspeicheldrüse

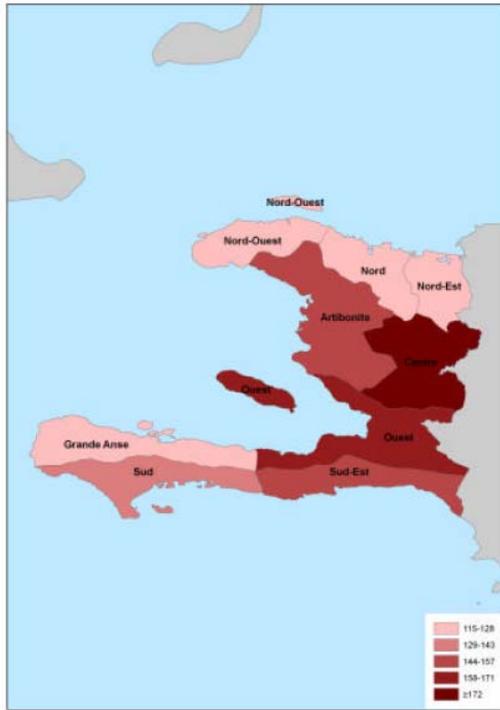


Informationsblatt 2d:

Mortality Country Fact Sheet 2006

World Health Organization

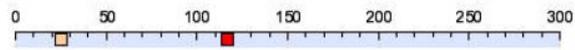
Under-5 mortality rates per 1 000 live births by sub-national region Haiti, 2000



Summary	Year	Males	Females	Both sexes
Population (millions)	2005	4	4	9
Life expectancy (years)	2004	53	56	55
Under-5 mortality (per 1 000 live births)	2004	122	112	117
Adult mortality (per 1 000)	2004	417	358	
Maternal mortality (per 100 000 live births)	2000		680	

Source: World Health Statistics 2006

Under-5 mortality rate (per 1 000 live births) Haiti, 2004



Legend:
 WHO Region of the Americas
 Haiti

Source: World Health Statistics 2006

About the map

Note:

- The interval of each of the categories have been derived by taking the difference between the minimum and maximum among the regional rates and dividing it equally into 5. The formula is: (maximum of regional rate - minimum of regional rate)/5
- Rate for 5 years preceding the survey

Source: DHS Haiti 2000

Causes of Death

Top ten causes of death, all ages Haiti, 2002			
Causes	Deaths		Years of Life Lost (%)
	(000)	(%)	
All causes	112	100	100
HIV/AIDS	24	22	20
Lower respiratory infections	7	7	9
Cerebrovascular disease	6	6	3
Meningitis	6	5	8
Diarrhoeal diseases	5	5	7
Perinatal conditions	4	4	7
Tuberculosis	4	4	4
Hypertensive heart disease	3	3	1
Anaemia	3	3	4
Diabetes mellitus	2	3	1

Source: [Death and DALY estimates by cause, 2002](http://www.who.int/entity/healthinfo/statistics/bodgbddeathdalyestimates.xls)
<http://www.who.int/entity/healthinfo/statistics/bodgbddeathdalyestimates.xls>

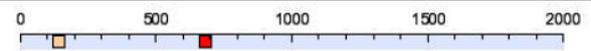
Life expectancy at birth among males (years) Haiti, 2004



Life expectancy at birth among females (years) Haiti, 2004



Maternal mortality ratio (per 100 000 live births) Haiti, 2000



Legend:
 WHO Region of the Americas
 Haiti

Source: World Health Statistics 2006

Glossar:

- respiratory*: Atmungs....
- cerebrovascular disease*: Krankheiten, die die Blutgefäße des Hirns betreffen (z.B. Hirnschlag)
- Meningitis*: Hirnhautentzündung
- Diarrhoe*: Durchfall
- perinatal*: Zeitraum vom Ende der 28. Schwangerschaftswoche bis zum 7. Tag nach der Geburt
- hypertensive*: Hochdruck....
- Anaemia*: Blutarmut, Verminderung der Zahl der roten Blutkörperchen
- Diabetes mellitus*: Zuckerkrankheit

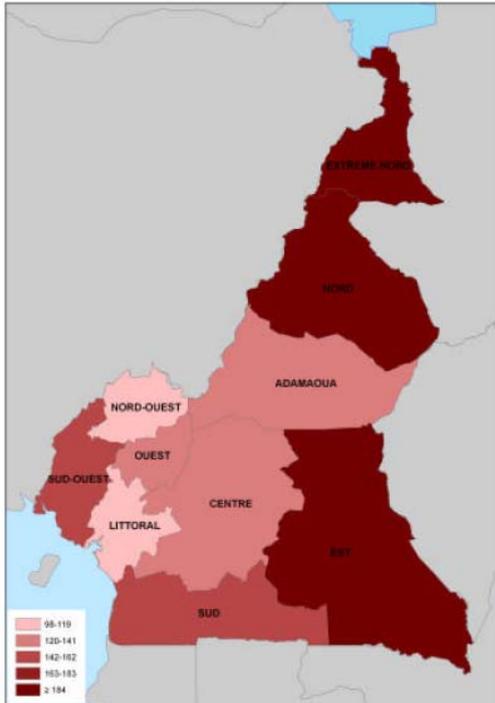


Informationsblatt 2e:

Mortality Country Fact Sheet 2006

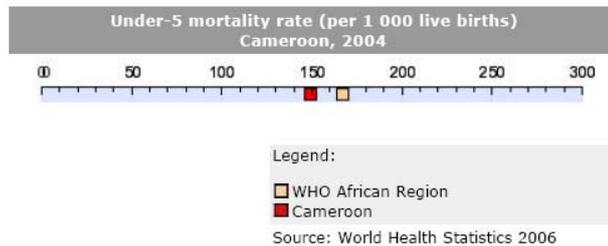
World Health Organization

Under-5 mortality rates per 1 000 live births by sub-national region Cameroon, 2004



Summary	Year	Males	Females	Both sexes
Population (millions)	2005	8.1	8.2	16.3
Life expectancy (years)	2004	50	51	50
Under-5 mortality (per 1 000 live births)	2004	156	143	149
Adult mortality (per 1 000)	2004	444	432	
Maternal mortality (per 100 000 live births)	2000		730	

Source: World Health Statistics 2006



About the map

Note:

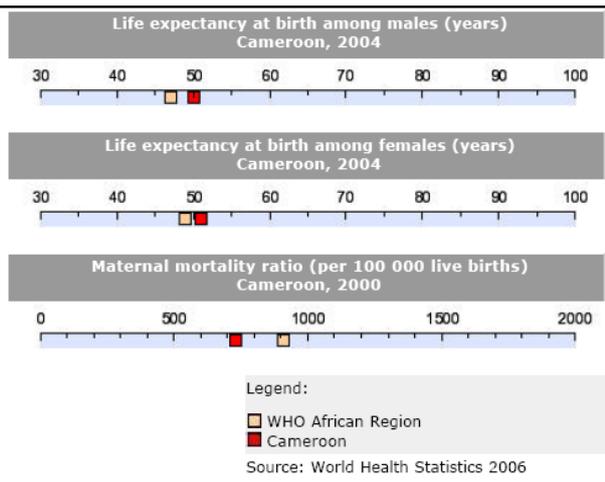
- The interval of each of the categories have been derived by taking the difference between the minimum and maximum among the regional rates and dividing it equally into 5. The formula is: (maximum of regional rate - minimum of regional rate)/5
- Rate for 5 years preceding the survey

Source: DHS Cameroon 2004

Causes of Death

Causes	Deaths		Years of Life Lost (%)
	(000)	(%)	
All causes	235	100	100
HIV/AIDS	49	21	24
Lower respiratory infections	32	14	17
Malaria	19	8	11
Diarrhoeal diseases	14	6	8
Perinatal conditions	11	5	7
Cerebrovascular disease	10	4	2
Ischaemic heart disease	9	4	1
Road traffic accidents	5	2	3
Tuberculosis	3	2	2
Whooping cough	3	2	2

Source: [Death and DALY estimates by cause, 2002](http://www.who.int/entity/healthinfo/statistics/bodgbddeathdalyestimates.xls)
<http://www.who.int/entity/healthinfo/statistics/bodgbddeathdalyestimates.xls>



Glossar:

- respiratory*: Atmungs....
- Diarrhoe*: Durchfall
- perinatal*: Zeitraum vom Ende der 28. Schwangerschaftswoche bis zum 7. Tag nach der Geburt
- cerebrovascular disease*: Krankheiten, die die Blutgefäße des Hirns betreffen (z.B. Hirnschlag)
- ischaemic heart disease*: z.B. Herzinfarkt
- whooping cough*: Keuchhusten



Informationsblatt 2f:

Mortality Country Fact Sheet 2006

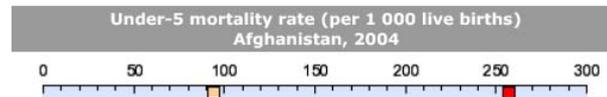
World Health Organization

Afghanistan



Summary	Year	Males	Females	Both sexes
Population (millions)	2005	15	14	30
Life expectancy (years)	2004	42	42	42
Under-5 mortality (per 1 000 live births)	2004	258	256	257
Adult mortality (per 1 000)	2004	509	448	
Maternal mortality (per 100 000 live births)	2000		1900	

Source: World Health Statistics 2006



Legend:

- WHO Eastern Mediterranean Region
- Afghanistan

Source: World Health Statistics 2006

Causes of Death

Top ten causes of death, all ages Afghanistan, 2002			
Causes	Deaths		Years of Life Lost (%)
	(000)	(%)	
All causes	484	100	100
Perinatal conditions	61	13	16
Lower respiratory infections	55	12	14
Diarrhoeal diseases	41	9	10
Ischaemic heart disease	33	7	3
Tuberculosis	21	4	4
Cerebrovascular disease	11	2	1
Congenital anomalies	8	2	2
Road traffic accidents	8	2	2
Meningitis	8	2	2
Hypertensive heart disease	7	2	1

Source: [Death and DALY estimates by cause, 2002](http://www.who.int/entity/healthinfo/statistics/bodgbddeathdalyestimates.xls)

<http://www.who.int/entity/healthinfo/statistics/bodgbddeathdalyestimates.xls>

Life expectancy at birth among males (years) Afghanistan, 2004

Life expectancy at birth among females (years) Afghanistan, 2004

Maternal mortality ratio (per 100 000 live births) Afghanistan, 2000

Legend:

- WHO Eastern Mediterranean Region
- Afghanistan

Source: World Health Statistics 2006

Glossar:

- perinatale*: Zeitraum vom Ende der 28. Schwangerschaftswoche bis zum 7. Tag nach der Geburt
- respiratory*: Atmungs....
- Diarrhoe*: Durchfall
- ischaemic heart disease*: z.B. Herzinfarkt
- cerebrovascular disease*: Krankheiten, die die Blutgefäße des Hirns betreffen (z.B. Hirnschlag)
- congenital anomalies*: Geburtsfehler
- Meningitis*: Hirnhautentzündung
- hypertensive*: Hochdruck....

**Lösungshinweise zu Arbeitsblatt 4:****Aufgaben:**

Analysieren Sie den Textauszug aus „Der Medicus“ sowie beigefügtes Informationsmaterial der Weltgesundheitsorganisation unter nachfolgend aufgeführten Aspekten:

- a) *Vergleich der Lebenserwartung im 11. Jh. gegenüber heute in Industrienationen! Geben Sie mögliche Ursachen für den Unterschied an!*

Die Lebenserwartung in Industrienationen wie Deutschland, Frankreich oder Japan liegt bei Männern zwischen 76 und 79 Jahren, bei Frauen zwischen 82 und 86 Jahren. Haupttodesursachen sind jeweils infolge von Herz-Kreislauf- oder Krebserkrankungen zu beobachten.

Kindersterblichkeit, Todesraten infolge des Geburtsvorgangs oder wegen Infektionskrankheiten sind sehr gering. Im 11. Jh. waren dies dagegen aufgrund der schlechteren hygienischen Bedingungen und medizinischen Versorgung die Hauptfaktoren für eine deutlich verringerte Lebenserwartung. Sie lag bei 25-30 Jahren.

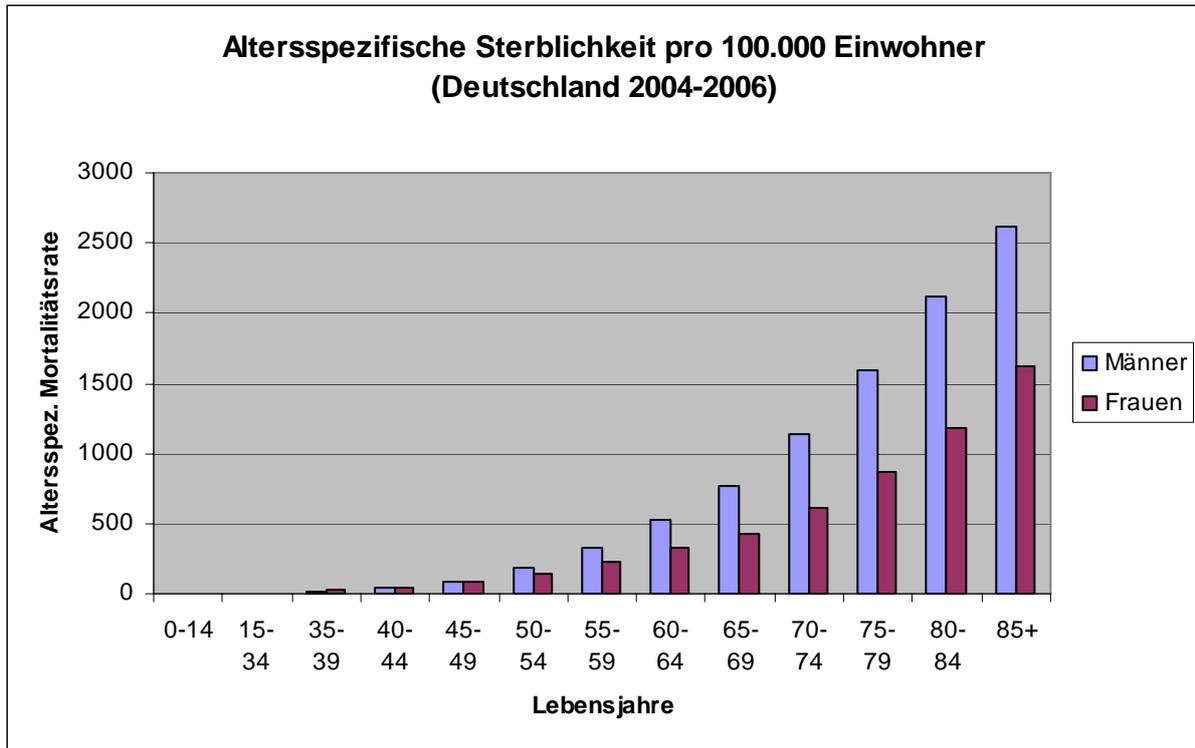
- b) *Vergleich der Lebenserwartung im 11. Jh. gegenüber heute in der Dritten Welt!*

Die Lebenserwartung in Drittweltstaaten wie Haiti, Kamerun oder Afghanistan liegt bei Männern zwischen 42 und 53 Jahren, bei Frauen zwischen 42 und 56 Jahren. Haupttodesursachen sind Folgen von Infektionskrankheiten (z.B. AIDS, Durchfall, Tuberkulose, Malaria) oder Sterblichkeitsraten bei Müttern, die um etwa das 80 – 200-fache über dem Wert in Industrienationen wie der BRD liegen. Hauptfaktoren für diese deutlich verringerte Lebenserwartung sind wie im 11. Jh. die schlechten hygienischen Bedingungen und die unzureichende medizinische Versorgung.

- c) *Fassen Sie gewonnene Erkenntnisse in einer Kernaussage zusammen.*

Bei geringer Lebenserwartung wie in den Dritte-Welt-Staaten oder im Mittelalter spielen Zivilisationskrankheiten wie Herz-Kreislaufkrankungen oder Krebs nur eine untergeordnete Rolle hinsichtlich der Haupttodesursachen.

Arbeitsblatt 5:



Krebssterbefälle pro Jahr (durchschnittlich für die Jahre 2004-2006):

Altersgruppen (Jahre)	Männer	Frauen
0-14	40	32
15-34	150	134
35-39	588	742
40-44	1428	1582
45-49	2879	2727
50-54	5206	4117
55-59	7626	5381
60-64	12669	8141
65-69	19213	11809
70-74	18968	12385
75-79	19218	15661
80-84	13814	17477
85+	9571	18121

Aufgaben:

- Fassen Sie die zentralen Aussagen der Grafik zusammen.
- Erstellen Sie für die Tabellenwerte ein Säulendiagramm.
- Vergleichen Sie beide Grafiken miteinander und geben Sie eine mögliche Erklärung für den auffälligen Unterschied im Altersbereich 75 – 85+! Welchen weiteren Verlauf der Säulengrafik erwartest du bei Frauen für die Altergruppen 85-89, 90-94, 95-99, 100+.

Quelle: N. Becker, S. Holzmeier, Abt. Epidemiologie von Krebserkrankungen, Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg, Juni 2008



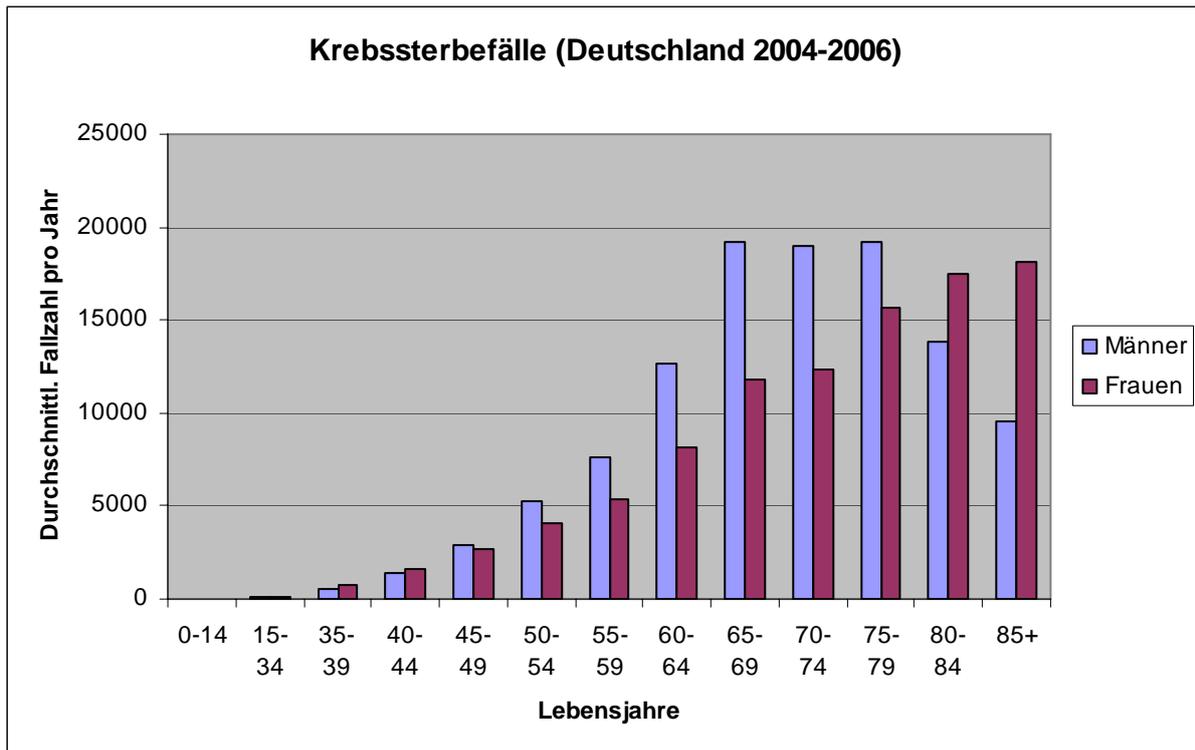
Lösungshinweise zu Arbeitsblatt 5:

Aufgaben:

a) *Gib die Kernaussage der Grafik wieder.*

Krebs ist tendenziell eine Erkrankung der späteren Lebensjahre.

b) *Erstelle für die Tabellenwerte eine Säulengrafik.*



c) *Vergleiche beide Grafiken miteinander und gib eine mögliche Erklärung für den auffälligen Unterschied im Altersbereich 75 – 85+! Welchen weiteren Verlauf der Säulengrafik erwartest du bei Frauen für die Altersgruppen 85-89, 90-94, 95-99, 100+.*

Bei den Mortalitätsraten bei Krebs ist bei Männern wie Frauen mit zunehmendem Alter ein exponentielles Wachstum zu beobachten. Gleiches gilt für die Krebssterbefälle im Altersbereich von 0-69 Jahren. Danach ist bei den Männern eine Plateauphase erkennbar. Die Sterbefälle infolge einer Krebserkrankung nehmen bei Männern in den Altersgruppen 80-84 und mehr als 85 Jahre deutlich ab, während sie bei Frauen dieser Altersgruppen immer noch zunimmt (wenn auch vermindert).

Erklärbar wird dieser Unterschied dadurch, dass die Lebenserwartung bei den deutschen Männern im Schnitt bei 76 Jahren und bei deutschen Frauen bei 82 Jahren liegt. In Grafik 1 mit den Mortalitätsraten sind relative Angaben dargestellt, während Grafik 2 mit den Krebssterbefällen für jede Altersgruppe absolute Werte angibt. Im Altersbereich 85-100 Jahre zeigen die absoluten Krebssterbefälle bei Frauen vermutlich einen ähnlichen Verlauf wie bei Männern im Altersbereich von 70-85 Jahren.



Nichts weiter als eine hartnäckige Erkältung!?

Auszug aus einem Patientengespräch:

Patient: *Ich habe mich wahrscheinlich erkältet. Ich fühle mich schlapp. Habe seit Wochen Husten, der nicht besser wird.*

Arzt: *Ich höre, dass Sie auch heiser sind. Ist der Husten mit Auswurf verbunden? Haben Sie auch Schnupfen?*

Patient: *Ja, mein Hals fühlt sich an wie ein Reibeisen. Auswurf habe ich keinen. Schnupfen auch nicht.*

Arzt: *Ich möchte zunächst mal Ihre Lunge abhören. Ziehen Sie bitte einmal Ihr Hemd aus. Ich habe nun noch einige allgemeine Fragen an Sie. Wann sind Sie geboren?*

Patient: *25. Juli 1942*

Arzt: *Ach, dann haben Sie ja morgen Geburtstag. Ich gratuliere natürlich heute noch nicht. Ihre Größe und Gewicht?*

Patient: *1 Meter 78; 90 Kilogramm.*

Arzt: *Rauchen Sie?*

Patient: *Nein, nicht mehr. Ich habe vor 15 Jahren aufgehört. Davor habe ich aber täglich 1 Schachtel geraucht. Ich habe mit 15 Jahren mit dem Rauchen begonnen.*

Arzt: *Welchen Beruf haben Sie?*

Patient: *Ich arbeite seit 2 Jahren nicht mehr. Ich war Schreiner.*

Arzt: *Da haben Sie doch auch sicher viel mit Lacken und Farben gearbeitet, oder?*

Patient: *Ja. In meinen letzten Berufsjahren sollte ich beim Streichen so eine Atemschutzmaske tragen. Daran konnte ich mich einfach nicht gewöhnen. Wenn der Chef weg war, habe ich sie immer wieder ausgezogen.*

Arzt: *Sind Sie im Laufe Ihres Berufslebens mit Schadstoffen in Kontakt gekommen?*

Patient: *Ja, schon. Aber das wussten wir damals nicht. Mitte der 60er Jahre wurden in dem Betrieb unter anderem auch Fensterbänke aus Mineralfaserplatten hergestellt. In den 80er Jahren wurde dann bekannt, dass diese Asbest enthalten. Beim Zusägen und Montieren habe ich immer schön den ganzen Staub eingeatmet.*

Der Hausarzt überweist den Patienten in eine Lungenfachklinik, um dort weitere Untersuchungen (z.B. Röntgen der Lunge) durchführen zu lassen. Auf dem Röntgenbild zeigt sich ein Schatten auf der Lunge, der den Anfangsverdacht erhärtet. Eine Bronchoskopie mit Gewebeentnahme brachte letzte Gewissheit.

Aufgaben:

- (1) Welche Erkrankung wurde bei dem Patienten in der Klinik diagnostiziert?
- (2) Nennen Sie 3 Indizien, die den Hausarzt bereits zu dieser Vermutung brachten.
Lesen Sie Informationsblatt 2 und ordnen Sie äußere Risikofaktoren bzw. Ursachen für eine Krebserkrankung in Gruppen ein.
- (3) Geben Sie eine Einschätzung hinsichtlich der Aussicht auf Heilung des Patienten.
- (4) Welche Symptome sollte auch ein Laie als Warnsignale in Hinblick auf eine mögliche Krebserkrankung ernst nehmen?

Weiteres Informationsmaterial:

- „Häufige Krebsneuerkrankungen in BRD: Statistik, Ursachen, Risikofaktoren“ (*Info-Blatt 2*)

Weiterführende Literatur:

- „Gifte, Mutagene und Cancerogene im Tabakrauch“ (*Info-Blatt 3*)

Glossar:

Bronchoskopie: Untersuchungsmethode, bei der ein Endoskop über Mund oder Nase eingeführt und durch die Luftröhre bis in die Bronchien der Lunge vorgeschoben wird



Lösungshinweise zu Arbeitsblatt 6a:

(1) Welche Erkrankung wurde bei dem Patienten in der Klinik diagnostiziert?

- Lungenkrebs (Bronchialkarzinom)

(2) Nennen Sie 3 Indizien, die den Hausarzt bereits zu dieser Vermutung brachten.

- Chronischer Husten und Heiserkeit (außerhalb der dafür typischen Jahreszeit; hier im Sommer)
- Patient war etwa 35 Jahre Raucher
- Patient hat berufsbedingt Schadstoffe eingeatmet, die krebserregend sein können (Lösungsmittel, Asbest)

Ordnen Sie äußere Risikofaktoren bzw. Ursachen für eine Krebserkrankung in Gruppen ein.

- Chemikalien (z.B. Alkohol, Asbest, Nitrosamine, polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe)
- Strahlung (z.B. UV-, Röntgen- oder radioaktive Strahlung)
- Viren (z.B. Papillom-, Hepatitisviren) – Bakterien (z.B. Helicobacter pylori)

(3) Geben Sie eine Einschätzung hinsichtlich der Aussicht auf Heilung des Patienten.

- 5-Jahres-Überlebensrate für Männer liegt bei 9%

(4) Welche Symptome sollte auch ein Laie als Warnsignale in Hinblick auf eine mögliche Krebserkrankung ernst nehmen?

z.B.

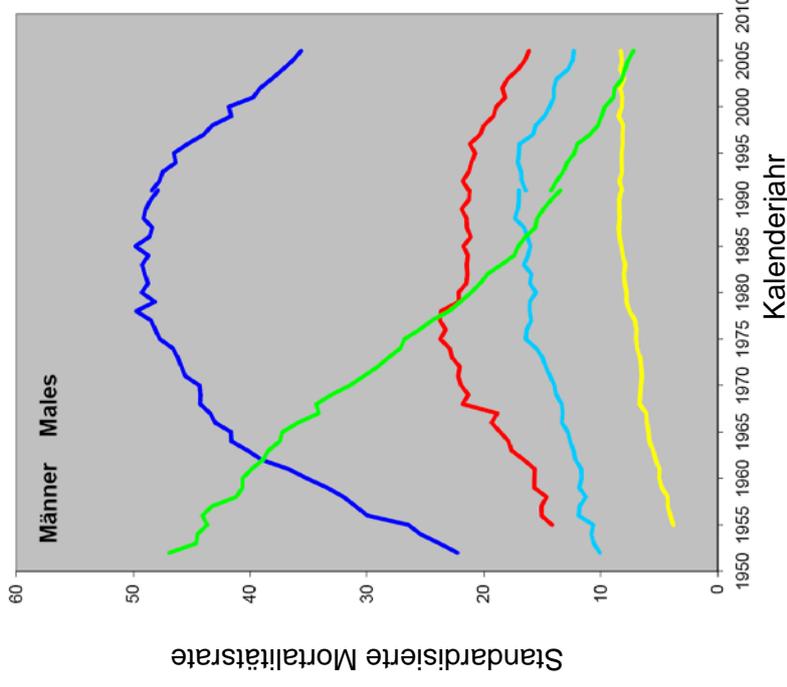
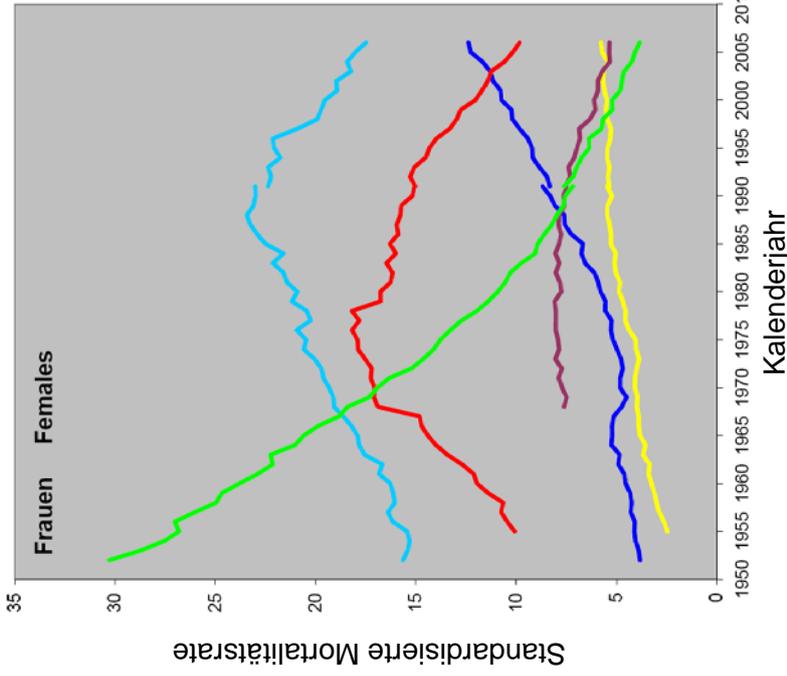
- Knoten in der Brust bei Frauen
- Schluckbeschwerden, Verdauungsstörungen
- Ungewöhnliche Blutungen, Blut im Stuhl
- Schlechte Wundheilung
- Beschwerden beim Wasserlassen bei Männern
- Vergrößerte Lymphknoten in Leiste, Achselhöhle oder am Hals
- Unerklärlicher Gewichtsverlust
- Seh-, Sprach- oder Koordinierungsstörungen, Lähmungserscheinungen

Sollten eine oder mehrere der genannten Veränderungen festgestellt werden, sollte umgehend ein Arzt aufgesucht werden. Die Diagnose lautet nicht automatisch Krebs. Im Gegenteil: Erfahrungsgemäß handelt es sich meist um andere Erkrankungen oder gutartige Veränderungen.



Trendgraphiken zu den häufigsten Krebstodesfällen in Deutschland

Arbeitsblatt 6b:



— Lunge
 — Dickdarm
 — Magen
 — Bauchspeicheldrüse
 — Prostata (♂)
 — Eierstock

Aufgaben:

- Nennen Sie mögliche Gründe für den auffälligen Kurvenverlauf bei Magenkrebs im Vergleich zu den anderen Krebsarten.
- Vergleichen Sie die Kurvenverläufe der beiden Geschlechter bei Lungenkrebs. Erstellen Sie eine Hypothese hierfür. Ermitteln Sie mithilfe der dargestellten Trendgraphiken die Jahreszahl, wenn bei gleichbleibendem Trend gleich viele Frauen wie Männer an Lungenkrebs sterben werden.

Glossar: Standardisierte Mortalitätsrate: Anzahl der Todesfälle pro 100.000 Einwohner und Jahr je nach Altersgruppe

Weitere Literatur: „Krebs: auch ein Ernährungsproblem“, Spektrum der Wissenschaft, Spezial: Krebsmedizin II, Spezial 3/2003, S. 40-44
„Dann sterben sie auch wie Männer“, Zeitungsartikel Rhein-Neckar-Zeitung vom 15.10.08

Quelle: N. Becker, S. Holzmeier, Abt. Epidemiologie von Krebserkrankungen, Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg, Juni 2008



**Lösungshinweise zu Arbeitsblatt 6b:**

- a) *Nennen Sie mögliche Gründe für den auffälligen Kurvenverlauf bei Magenkrebs im Vergleich zu den anderen Krebsarten.*

bei keiner der dargestellten Krebsarten ist im untersuchten Zeitraum (1950 bis 2006) die Sterblichkeitsrate so rapide zurückgegangen wie beim Magenkrebs
mögliche Gründe: - veränderte Essgewohnheiten

- verbesserte Früherkennung
- (- erfolgreiche Therapie)

- b) *Vergleichen Sie die Kurvenverläufe der beiden Geschlechter bei Lungenkrebs. Erstellen Sie eine Hypothese hierfür. Ermitteln Sie mithilfe der dargestellten Trendgraphiken die Jahreszahl, wenn bei gleich bleibendem Trend gleich viele Frauen wie Männer an Lungenkrebs sterben werden.*

- bei Frauen bleibt die Mortalitätsrate bei Lungenkrebs von Anfang der 50er bis Mitte der 70er Jahre des 20. Jh. nahezu gleich
- in diesem Zeitraum steigt die Mortalitätsrate für diese Krebsart bei Männern um mehr als das Doppelte
- Ende der 70er Jahre bis Ende der 80er Jahre erreicht die Mortalitätsrate von Lungenkrebs bei Männern ein Maximum; der Wert liegt in diesem Zeitraum fast 10-fach höher als bei Frauen
- Seit 1975 steigt die Mortalitätsrate von Lungenkrebs bei Frauen kontinuierlich an, während sie bei Männern seit 1990 kontinuierlich abnimmt; es sterben 2006 aber immer noch dreimal so viele Männer an Lungenkrebs wie Frauen
- Ursache: immer mehr Frauen rauchen; Mädchen beginnen immer früher zu rauchen
(Vergleich: 1950 waren 88% der Raucher Männer;
2005 waren es nur noch 61 %)
- Unter der Voraussetzung, dass die Entwicklung der Mortalitätsraten gleich bleibt, werden bis etwa zum Jahr 2025 genau so viel Frauen an Lungenkrebs sterben wie Männer



Arbeitsblatt 6c:

Krebs – die Umwelt ist schuld!?

Immer wieder wird man durch Medienberichte mit dem Thema „Krebs“ konfrontiert:

Zeitungsartikel aus der Rhein-Neckar-Zeitung vom 19. Aug. 2008:

Wie gefährlich ist der Knabberspaß?

Wissenschaftler weisen krebsauslösendes Glycidamid in Chips und Pommes nach

ap. Nach Acrylamid ist jetzt das weitaus gefährlichere Glycidamid in Kartoffelchips und Pommes frites nachgewiesen worden.

Es gilt als stark krebserregend, wie die Technische Universität München (TUM) am Montag mitteilte. Selbst geringste Mengen könnten Mutationen auslösen. Allerdings gibt Toxikologe und Lebensmittelchemiker Matthias Baum von der Technischen Universität Kaiserslautern bereits Entwarnung: Die Substanz werde im Körper in weitaus größeren Mengen gebildet, als sie im Essen nachgewiesen wurde.

Die Münchner Forscher hatten Glycidamid in Dosen zwischen 0,3 und 1,5 Mikrogramm pro Kilo nachgewiesen.

Auch der Leiter der Münchner Studie, Michael Granvogl, sagt, es gehe ihm nicht darum eine erneute Panik wie beim Acrylamid auszulösen, sondern darum, dass Herstellungsprozesse optimiert würden, um die Belastung zu senken. Er selbst jedenfalls esse noch Pommes frites. Das gilt auch für Baum: „Ich mache mir dabei wesentlich mehr Sorgen um Übergewicht als um Glycidamid“, sagt er.

Wie Acrylamid entsteht auch Glycidamid, wenn kohlenhydratreiche Speisen hoch erhitzt werden. Die Reaktion beginnt laut den Münchner Forschern ab 120 Grad, oberhalb von 180 Grad steigt der Gehalt des Giftstoffes stark an.

Die Forscher essen...

Typischerweise fände man in denselben Lebensmitteln 300 bis 600 Mikrogramm Acrylamid, schreiben sie. Letzteres wird in der Leber zu Glycidamid abgebaut – ein Prozess, der laut Baum hauptsächlich für die bekannte krebserregende Wirkung von Acrylamid verantwortlich ist. Es gebe Publikationen, die davon ausgingen, dass im menschlichen Körper rund zehn Prozent des Acrylamids umgewandelt würden, sagt der Toxikologe.

Demnach entstünde in der Leber ein Vielfaches der in den Lebensmitteln nachgewiesenen Menge an Glycidamid. „Aus dem Bauch heraus gesagt, dürfte das, was die Kollegen an Glycidamid gefunden haben, keinen wesentlichen Beitrag leisten“, sagt Baum.

... weiterhin Pommes

Glycidamid bildet sich dabei durch eine Reaktion von Acrylamid mit Teilen des Frittierfettes und Sauerstoff.

Entscheidend für die Menge ist deswegen neben der Temperatur auch die Art des Fettes. Gerade bei den eigentlich als gesund geltenden ungesättigten Fettsäuren entstehe besonders viel Glycidamid, erklärten die Münchner Forscher. Sie empfehlen kurzes Frittieren bei 175 Grad, damit weniger Glycidamid entsteht – eine Maßnahme, die auch die Acrylamid-Belastung senkt. Grundsätzlich gelte: „Vergolden statt verkohlen.“

Außerdem sinke der Glycidamid-Spiegel, wenn Frittierfette wie Palmöl verwendet würden, deren Fettsäuren gesättigt seien.

Aufgaben:

- Beschreiben Sie die alternative Herstellungsmethode für Kartoffelchips und Pommes frites und bewerten diese!
- Bisher wurde die krebsauslösende Wirkung von Acrylamid nur im Tierexperiment bewiesen. In 2003 - 2006 veröffentlichten, wissenschaftlichen Studien konnte aber kein Zusammenhang zwischen häufigem Verzehr acrylamidhaltiger Lebensmittel und Krebs beim Menschen festgestellt werden.
Beurteilen Sie diese Aussagen im Kontext des Zeitungsartikels!
- Nennen Sie mit Hilfe des beigefügten Informationsmaterials 3 Hauptrisikofaktoren für die Entstehung von Krebs. Teilen sie die genannten Risikofaktoren in Gruppen ein. Ziehen Sie ein Fazit für Ihr eigenes Verhalten!
- Diskutieren Sie die Argumentation, die Absicht und Wirkung des Artikels!

Glossar:

Acrylamid: chemisch gesehen ein Derivat (= Abkömmling) von Propensäure. Amide weisen jedoch anstelle der OH-Gruppe am Säurerest eine NH₂-Gruppe auf.

gesättigte Fettsäure: langkettige Alkansäure ohne Doppelbindungen zwischen C-Atomen

ungesättigte Fettsäure: langkettige Alkansäure mit mindestens einer Doppelbindung zwischen C-Atomen

Weiterführende Literatur:

- „Krebs: riskante Umwelt – riskantes Verhalten“, Spektrum der Wissenschaft, Spezial: Krebsmedizin II, Spezial 3/2003, S. 34-38
- „Krebs: auch ein Ernährungsproblem“, Spektrum der Wissenschaft, Spezial: Krebsmedizin II, Spezial 3/2003, S. 40-44





Lösungshinweise zu Arbeitsblatt 6c:

a) *Beschreiben Sie die alternative Herstellungsmethode für Kartoffelchips und Pommes frites und bewerten diese!*

- Kohlenhydratreiche Nahrungsmittel (z.B. Kartoffeln) nur kurzzeitig und nicht über Temperaturen von 175°C erhitzen
- Verwendung von Frittierfett mit hohem Anteil an gesättigten Fettsäuren (z.B. Palmöl)

Diese Alternativmethode verringert zwar die Bildung von krebserregenden Substanzen wie Acrylamid und Glycidamid, ist aber ebenfalls mit erheblichen Nachteilen für die Gesundheit verbunden. Fette mit hohem Anteil an gesättigten Fettsäuren führen schnell zu Übergewicht, was wiederum zu schwerwiegenden Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems (z.B. Bluthochdruck, Arteriosklerose, Herzinfarkt, Hirnschlag) und zu Diabetes führt.

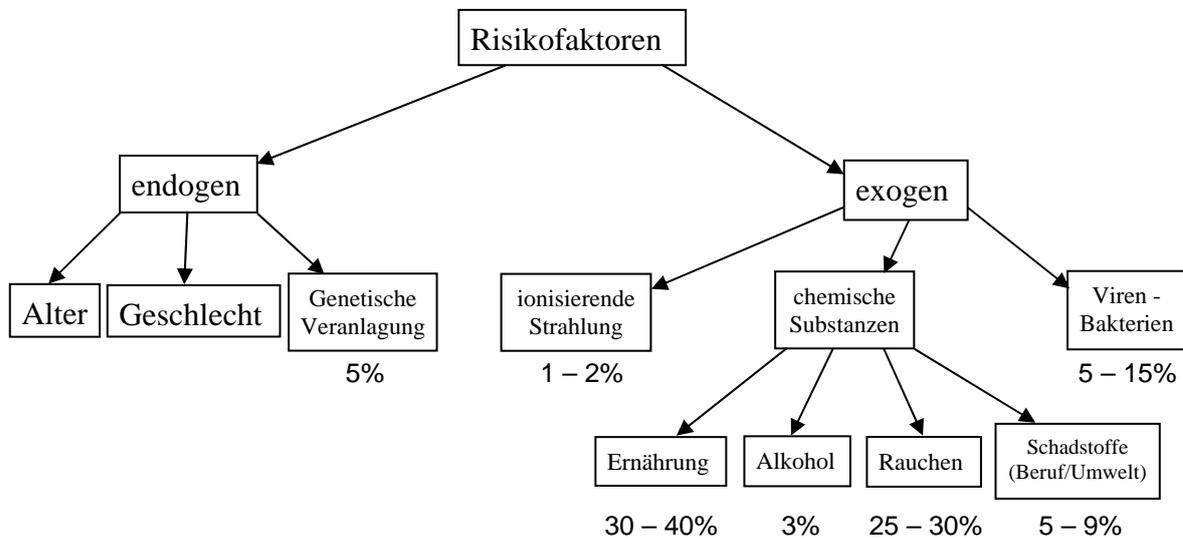
b) *Bisher wurde die krebsauslösende Wirkung von Acrylamid nur im Tierexperiment bewiesen. In 2003 - 2006 veröffentlichten, wissenschaftlichen Studien konnte aber kein Zusammenhang zwischen häufigem Verzehr acrylamidhaltiger Lebensmittel und Krebs beim Menschen gezeigt werden. Beurteilen Sie diese Aussagen im Kontext des Zeitungsartikels!*

Diese Aussagen stehen der Kernaussage des Zeitungsartikels entgegen.

Im Artikel werden Glycidamid und Acrylamid als „stark krebserregend“ bzw. „bekannt krebserregend“ gekennzeichnet. Auch wenn dahingehend relativiert wird, dass die in den Lebensmitteln nachgewiesene Menge an Glycidamid als unwesentlich angesehen wird, führt der Artikel in die Irre. Zwar weisen die befragten Wissenschaftler darauf hin, dass selbst bei Beibehaltung der bisher üblichen Herstellungsweise die Gesundheitsgefährdung durch Verzehr von frittierten Kartoffelprodukten eher im Übergewicht und den daraus resultierenden Herz-Kreislauf-Erkrankungen liege als im Krebsrisiko durch Glycidamid, bleibt folgender Eindruck bestehen: Anerkannten Experten (= Wissenschaftler) ist es gelungen, in weit verbreiteten Nahrungsmitteln (= Chips u. Pommes frites) eine chemische Substanz (= Glycidamid) nachzuweisen, die Ursache einer schweren bis tödlichen Erkrankung ist (= Krebs). Dies führt zu Verunsicherung, weil man solch eine Gefahr normalerweise nicht in Zusammenhang mit „Knabberspaß“ bringt.

Auch wenn bisher für die untersuchten Substanzen Acrylamid und Glycidamid keine direkte Beweisführung für die Cancerogenität beim Menschen gelungen ist, liefern die Tierexperimente ein Indiz, dem Beachtung geschenkt werden muss. Hier verharmlost der Artikel und es sollte safety first gelten.

c) Nennen Sie mit Hilfe des beigefügten Informationsmaterials 3 Hauptrisikofaktoren für die Entstehung von Krebs. Teilen sie die genannten Risikofaktoren in Gruppen ein. Ziehen Sie ein Fazit für Ihr eigenes Verhalten!



Die 3 Hauptrisikofaktoren sind Ernährung, Rauchen und Infektionen.

Fazit:

Während endogene Faktoren nicht beeinflusst werden können, lässt sich durch bestimmte Verhaltensweisen, die Gefahr an Krebs zu erkranken, minimieren. Dazu zählen:

- a) Gesunde und ausgewogene Ernährung!
- b) Nicht rauchen! Wenig – kein Alkohol!
- c) Impfung (wenn vorhanden)! Regelmäßig zur Vorsorgeuntersuchung!

d) Diskutieren Sie die Argumentation, die Absicht und Wirkung des Artikels!

z.B.: Mit den Überschriften soll auf eine große Gefahr hingewiesen werden, die jedoch im weiteren Artikel zunehmend als belanglos dargestellt wird. Beim Leser führt dies zur Verunsicherung und verfehlt die Funktion, aufgrund gegebener Sachinformationen bewusst zu handeln, völlig. Durch die Häufung solcher Meldungen kann sogar Gleichgültigkeit erzeugt werden.

Informationsblatt 3:

Häufige Krebsneuerkrankungen in Deutschland: Statistik, Ursachen, Risikofaktoren

Da Deutschland über kein flächendeckendes Krebsregister verfügt, ist die Zahl der Neuerkrankungen nur eine Schätzung, die unter anderem auf dem saarländischen Krebsregister beruht.

	<p>Brustkrebs: über 46.000 Neuerkrankungen pro Jahr; häufigstes Tumorleiden bei Frauen; mittleres Erkrankungsalter = 63 Jahre; 40% der Frauen sind jedoch unter 60; rel. 5-Jahres-Überlebensrate = 73% Risikofaktoren: Frauen, in deren naher Verwandtschaft Brustkrebs aufgetreten ist; frühe erste Regelblutung; Kinderlosigkeit; höheres Alter bei der ersten Geburt; hoher Alkoholkonsum</p>	<p>Lungenkrebs: etwa 27.900 Neuerkrankungen / Jahr rel. 5-Jahres-Überlebensrate = 9% berufliche Exposition gegenüber bestimmten erregenden Stoffen</p>	
<p>Lungenkrebs: 8.900 Neuerkrankungen pro Jahr; rel. 5-Jahres-Überlebensrate = 17% Haupttrisikofaktoren: Rauchen, krebs</p>	<p>Magenkrebs: etwa 8.000 Neuerkrankungen / Jahr; rel. 5-Jahres-Überlebensrate = 28% Haupttrisikofaktoren: falsche Ernährung, Rauchen, Infektion mit</p>	<p>Magenkrebs: etwa 11.000 Neuerkrankungen / Jahr rel. 5-Jahres-Überlebensrate = 27% Alkoholmissbrauch, Magengeschwüre, Helicobacter pylori</p>	
<p>Darmkrebs: etwa 30.000 Neuerkrankungen pro Jahr; mittleres Erkrankungsalter = 72 Jahre; rel. 5-Jahres-Überlebensrate = 51% Haupttrisikofaktoren: falsche Ernährung,</p>	<p>Darmkrebs: etwa 27.000 Neuerkrankungen pro Jahr; mittleres Erkrankungsalter = 67 Jahre; rel. 5-Jahres-Überlebensrate = 48% Übergewicht, Bewegungsmangel</p>	<p>Darmkrebs: etwa 27.000 Neuerkrankungen pro Jahr mittleres Erkrankungsalter = 67 Jahre; rel. 5-Jahres-Überlebensrate = 48% Übergewicht, Bewegungsmangel</p>	
<p>Gebärmutterhalskrebs: etwa 7.000 Neuerkrankungen pro Jahr; mittleres Erkrankungsalter = 54 Jahre; etwa 20% der Frauen sind jedoch zw. 25 u. 35; rel. 5-Jahres-Überlebensrate = 64% Haupttrisikofaktor: Infektion mit bestimmten Humanen Papillomviren</p>	<p>Prostatakrebs: etwa 31.500 Neuerkrankungen pro Jahr; häufigstes Tumorleiden bei Männern; mittleres Erkrankungsalter = 72 Jahre; rel. 5-Jahres-Überlebensrate = 70% Ursache: weitgehend unbekannt</p>	<p>Prostatakrebs: etwa 31.500 Neuerkrankungen pro Jahr; häufigstes Tumorleiden bei Männern; mittleres Erkrankungsalter = 72 Jahre; rel. 5-Jahres-Überlebensrate = 70% Ursache: weitgehend unbekannt</p>	

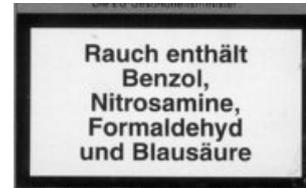
Glossar: Mit *Erkrankungsalter* bezeichnen Mediziner das Alter der Diagnose
Helicobacter pylori: menschliches Magenbakterium, das Magenentzündungen u. -geschwüre verursacht

Quellen + Bildnachweis: Spektrum der Wissenschaft, Spezial: Krebsmedizin II, Spezial 3/2003, S. 32-33;
Krebs in Deutschland, 3. Ausgabe, 2002, AG Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland

- Unterrichtsmaterialien erstellt von Dr. M. Herrmann (Jan. 2009) -

☞
☠
Gifte, Mutagene und Cancerogene im Tabakrauch:

Tabakrauch ist ein hochkomplexes Gemisch von bis zu 4000 verschiedenen chemischen Verbindungen, wobei viele als Gefahrstoffe eingestuft werden müssen. Allein im Teer sind über 40 verschiedene krebserregende (=cancerogen) Verbindungen enthalten. Die Ausbildung von bösartigen **Tumoren** in Lunge oder Kehlkopf ist letztlich auf die Ansammlung von **Mutationen** zurückzuführen. Die Etablierung dieser Schäden im Genom resultiert aus dem Zusammenwirken der verschiedenen Gefahrstoffe des Tabakrauchs. Diverse Gifte setzen die Selbstreinigung der Lunge außer Kraft und hemmen Entgiftungsmechanismen, wodurch Schadstoffe in die Lunge tief eindringen und dort auch lange verweilen können. Darüber hinaus wirken viele cancerogene Substanzen im Tabakrauch **synergistisch**, d.h. sie addieren sich nicht, sondern potenzieren sich in ihrer Wirkung. Neben **Tumorinitiatoren** (=Stoffe, die anfängliche Schäden verursachen) kommen auch viele **Tumorpromotoren** (=Stoffe, die die DNA-Reparatur verhindern und die Tumorentwicklung unterstützen) vor.



Beispiele:

	Inhaltsstoff	Menge/ Zigarette	Erlaubter Richtwert (mg/m ³ Luft)
erwiesen cancerogen	Benz[a]pyren	25-120 ng	0
	Benzanthrazen	81-612 ng	0
	Hydrazin	96 ng	0
	N-Nitrosopyrrolidin	2,8-700 ng	0
	N-Dimethylnitrosamin	0,14-1,04 mg	0
	N-Diethylnitrosamin	8,2-75 µg	0
	Cadmium	0,4-0,7 µg	0
	Nickel	0,6-1,0 µg	0
	Zink	0,1-0,4 µg	0
	Arsenverbindungen		0,1
	Formaldehyd	1,5 mg	0,03
cancerogen- verdächtig	Dioxine		
	Blei		0,1
	Acrolein	1 mg	0,0125
giftig	<i>Kohlenstoffmonooxid</i>	<i>50 ng</i>	<i>1.650.000 ng</i>
	<i>Blausäure</i>		
	<i>Nikotin</i>	<i>4 ng</i>	<i>2500 ng</i>

Glossar:

mg , *µg* , *ng*: Milligramm (10⁻³ g), Mikrogramm (10⁻⁶ g), Nanogramm (10⁻⁹ g)

Dioxine: Dioxine sind höchstgiftige organische Verbindungen, die in ihrer Giftigkeit **Cyankali** 100.000mal übertreffen.

Benzpyren, *Benzanthracen*: sind chemisch gesehen polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe Und die am längsten bekannten und untersuchten krebserregenden Substanzen.

Nitrosamine: Im Tierversuch wurde eine stark krebserzeugende Wirkung bei 90% der untersuchten Nitrosamine nachgewiesen. Es ist bis heute keine Spezies bekannt, in der die Substanz keine Tumore induzieren kann.

Quelle (verändert Dez. 2008): <http://de.wikipedia.org/wiki/Tabakrauch>



Arzneimitteln ist stets ein Beipackzettel beigelegt. Auch bei Zigaretten wäre dieser wegen der Risiken und Nebenwirkungen des Tabakrauchens nötig. Dieser sähe etwa wie folgt aus:

Liebe Raucherin, lieber Raucher !

Bitte lesen Sie die Gebrauchsanweisung sorgfältig durch, weil diese wichtige Informationen enthält, die Sie vor dem Konsum einer Zigarette berücksichtigen sollten.

Wenden Sie sich bei Fragen bitte an Ihren Tabakhändler oder besser an Ihren Arzt oder Apotheker.

Zusammensetzung

- Wirkstoff: Nikotin
- Eine Zigarette dieser Marke enthält 0.9 mg Nikotin und 12 mg Kondensat (Teer).
- Sonstige Inhaltsstoffe vor oder nach dem Anzünden:
Acetaldehyd, Acrolein, 4-Aminobiphenyl, Ammoniak, Anilin, Arsenverbindungen, Benzantracen, Benzol, Benzofluoranthren, Benzphenanthren, Benzpyren, Blausäure, Blei, Cadmium, Cadmiumchlorid, weitere Cadmiumverbindungen, Chrom, Chrysen, Crotonaldehyd, Cyanide, Dibenzacridin etc. (Liste ist nicht vollständig - insgesamt sind bis zu 4000 chemische Verbindungen enthalten)

Darreichungsform und Inhalt

Zigaretten sind in Packungen ab 17 Stück fast überall erhältlich.

Anwendungsgebiete

bei Stress, bei Langeweile, bei geselligen Anlässen, zur Anregung, zur Ablenkung, zur Behebung von Entzugssymptomen, zum Genuss, zum Gewichthalten oder nur aus Gewohnheit

Nebenwirkungen

Rauchen verursacht oder beschleunigt folgende Erkrankungen:

Krebserkrankungen: Lunge, Kehlkopf, Blase, Nieren u.a.

Herzinfarkt, Schlaganfall, Raucherbein (periphere Durchblutungsstörungen), Chronische Bronchitis, Emphysem (Lungenblähung), Asthma und Entzündungen der Atemwege, Magen- und Darmgeschwüre

Allgemein ist die Krankheitsanfälligkeit erhöht.

Warnhinweise

Das im Präparat enthaltene Nikotin kann bei häufigem und dauerhaftem Genuss süchtig machen.

Rauchen ist Ursache von:

- 90 % aller Beinamputationen durch periphere Verschlusskrankheiten
- 83 % aller Todesfälle durch chronisch-obstruktive Atemwegserkrankungen
- 82 % aller Lungenkrebsfälle
- 50 % aller Blasenkrebskrankungen
- 30 % aller Todesfälle durch Krebs (alle Arten)
- 30 % aller Nierenkrebskrankungen
- 30 % aller Bauchspeicheldrüsenkrebskrankungen
- 25 % aller Todesfälle durch Herzerkrankungen



(Quelle: Europäische Kommission:
<http://ec.europa.eu>)

Gegenanzeigen und Anwendungsverbote

Dieses Präparat dürfen wegen möglicher Gesundheitsschäden nicht anwenden:

- Schwangere und stillende Frauen
- Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren
- Frauen, die oral verhüten
- Personen, die einen Herzinfarkt oder Schlaganfall erlitten haben



Quelle (verändert Dez. 2008): <http://www.rauchfrei.de/rauchen.htm>



Riskantes Leben

Man unterscheidet bei den Krebsrisiken zwischen endogenen (d.h. inneren) und exogenen (d.h. äußeren) Faktoren. Bei Befragungen in der Gesellschaft werden vor allem Umweltverschmutzung, Strahlung (z.B. Hochspannungsleitungen, Handy, Atomkraftwerk) und Schadstoffbelastung im Beruf mit einem erhöhten Krebsrisiko in Zusammenhang gebracht.

Risikofaktor	geschätzter Anteil an Krebserkrankungen insgesamt	gefährdete Organe
Rauchen	25 – 30% Lungenkrebs ist bei 80 – 90% der Männer und bei 60 – 80% der Frauen auf das Rauchen zurückzuführen. Passivrauchen erhöht das Lungenkrebsrisiko um etwa 20%. Filter- oder Lightzigaretten senken es nicht. Pfeifen- oder Zigarrenraucher besitzen zwar ein niedrigeres Lungenkrebsrisiko; Mundhöhlenkrebs tritt aber öfter auf als bei Zigarettenrauchern.	Lunge, Mundhöhle, Kehlkopf, Speiseröhre, Harnblase, Bauchspeicheldrüse, Niere, Blut, Gebärmutterhals
Ernährung	30 – 40% Falsche Ernährung kann Tumoren auslösen oder ihre Entwicklung begünstigen. Zu viel Fett, zu wenig Ballaststoffe, gepökelte, geräucherte und stark gesalzene Lebensmittel gelten als krebsbegünstigend. Starkes Übergewicht erhöht das Risiko, an Krebs zu sterben, um rund 50%.	Mundhöhle, Kehlkopf, Speiseröhre, Bauchspeicheldrüse, Magen, Darm, Brust, Prostata
Alkohol	3% Schätzungsweise 30 Gramm Alkohol konsumiert jeder Deutsche im Durchschnitt pro Tag (Kinder, Alte und Abstinente eingerechnet). Männer sollten jedoch nicht mehr als 20 Gramm und Frauen nicht mehr als 10 Gramm pro Tag – etwa ein kleines Bier – zu sich nehmen. Das Risiko potenziert sich, wenn Rauchen hinzukommt.	Mundhöhle, Kehlkopf, Speiseröhre, Rachen, Leber
Infektionen	5 – 15% Zwischen Infektion und Krankheitsausbruch können Jahrzehnte liegen. Viele Infizierte erkranken aber niemals an Krebs. Ein Zusammenhang ist daher schwer zu beweisen. Immer wieder werden in Tumoren auch bisher unbekannte Viren entdeckt. Deshalb könnten sie weltweit an weiteren 15% der Krebserkrankungen beteiligt sein.	Leber, Magen, Gebärmutterhals, Lymphsystem, Blut, Nasen-Rachenbereich
Erbliche Faktoren	5% Ein von Mutter oder Vater ererbtes „Krebsgen“ ist defekt. Kommen weitere Mutationen hinzu, droht Krebs. Etwa 10% aller Darm- und 5-10% aller Brustkrebskrankungen sind auf eine solche genetische Vorbelastung zurückzuführen.	Auge, Darm, Brust, Eierstöcke
Berufliche Faktoren	4 – 8% Bestimmte Berufsgruppen sind am Arbeitsplatz chemischen und physikalischen Schadstoffen ausgesetzt, die über Haut, Mund und Nase in den Körper gelangen und dort die Entstehung von Tumoren begünstigen.	Lunge, Lymphsystem, Harnblase
Luftschadstoffe	1% Die Belastung durch Schadstoffe aus der Umwelt führt seltener zu Krebs als bisher angenommen. Auch die Luftverschmutzung hat deutlich abgenommen.	Lunge
Ionisierende Strahlung	1 – 2% Dazu gehören UV-Licht, Röntgen- und γ -Strahlen sowie Teilchenstrahlen. Experten führen etwa 90% aller Tumoren der Haut auf eine erhöhte UV-Exposition zurück. Die UV-A-Strahlung moderner Solarien ist nicht weniger schädlich als die der Sonne. Die Strahlen dringen tiefer in die Haut ein und werden in höherer Dosis eingesetzt, weil sie schlechter bräunen als andere Wellenlängen.	Brust, Schilddrüse, Lunge, Haut, Darm, Knochen, Speiseröhre, Blase, Bauchspeicheldrüse, Blut, Niere, Leber, Prostata, Gehirn

Quelle (verändert nach): Tabelle „Riskantes Leben“, Spektrum der Wissenschaft, Spezial: Krebsmedizin II, Spezial 3/2003, S. 36





Arbeitsblatt 7a:

Lernzirkel: Station 1

Zellteilung – lebenswichtig oder todbringend? Eine alltägliche Gratwanderung

„Am Anfang war das Feuer“ lautete ein Spielfilmtitel in den 80er Jahren. Die Kenntnisse zur Feuererzeugung sowie deren Weitergabe an die Nachkommen ist zweifelsohne einer der Motoren der kulturellen Entwicklung des steinzeitlichen Menschen. Das Feuer der biologischen Evolution sind spontane (d.h. natürlich verursacht) oder durch Mutagene ausgelöste Veränderungen des Erbguts. Beispiele für **Veränderungen der Erbsubstanz** sind Basenaustausche, Entfernung (= Deletion) oder Neueinfügung (= Insertion) von Basen in den DNA-Strang. Statistisch gesehen können solche Veränderungen in codierenden und nicht-codierenden DNA-Abschnitten auftreten; sie können aber auch DNA-Sequenzen betreffen, die für die Regulation und Koordination der Genexpression verantwortlich sind (= Promotor, Enhancer, Silencer). Solche Veränderungen im Erbgut sind keine Ausnahmeerscheinungen, die nur Menschen besonderer Risikogruppen betreffen, sondern ereignen sich täglich in unserem Körper - bei einer Mutationsrate von 1 auf je 10.000 Zellen und einer Gesamtzahl von etwa 4 Billionen Zellen (das ist eine Zahl mit 13 Nullen) auch nicht so verwunderlich. Im Normalfall werden Zellen, die aufgrund schwerwiegender, irreparabler Mutationen oder einer Ansammlung mehrerer Mutationen funktionsuntüchtig geworden sind, in den „Zellselfmord“ (= **Apoptose**) gezwungen. Es handelt sich hierbei um einen aktiven Prozess der Zelle, der unter genetischer Kontrolle steht: der Zellkern zerfällt, die Erbsubstanz wird zerkleinert, die Zelle schrumpft und zerfällt in membranumhüllte Bläschen. Die „Harakiri“-Zelle sorgt sogar noch für das Recycling der eigenen Reste, indem Nachbarzellen und Fresszellen des Immunsystems stimuliert werden, die Bläschen aufzunehmen und zu verwerten.

Bei sehr wenigen Zellen können die DNA-Schäden weder repariert noch das Selbstmordprogramm gestartet werden. Eine Krebserkrankung geht immer auf eine einzelne Zelle zurück, in deren Erbsubstanz sich zahlreiche, gravierende Veränderungen angehäuft haben und die somit in ihrem Teilungsverhalten nicht mehr kontrollierbar ist. Während sich beispielsweise nach einer Schnittverletzung noch intakte Hautzellen in der Wundregion aufgrund äußerer Einflüsse wie Wachstumsfaktoren nur so lange teilen, bis die Gewebelücke wieder geschlossen ist, teilen sich Tumorzellen unabhängig von Wachstumsfaktoren stetig weiter (= **Verlust der Proliferationskontrolle**). Sobald eine normale Zelle mit anderen Zellen im Gewebe zusammentrifft, hört sie auf sich zu teilen. Dies bezeichnet man als **Kontaktinhibition**. Darüber hinaus unterscheidet sich eine Tumorzelle von Zellen des umliegenden Gewebes durch große Zellkerne mit großen Nucleoli. Die Zellen haben eine andere Gestalt und erfüllen ihre ursprüngliche Funktion nicht mehr. Auf molekularer Ebene gibt es zahlreiche Veränderungen im Zellinneren, auf der Zelloberfläche und hinsichtlich der Abgabe von Stoffen. So führt die Freisetzung von zahlreichen Gewebefaktoren und Enzymen zum einen zur **Neubildung von Blutgefäßen** (= **Angiogenese**). Sie ist notwendig, um den wachsenden Tumor ausreichend mit Sauerstoff und Nährstoffen zu versorgen. Zum anderen sind diese Stoffe verantwortlich dafür, dass sich einzelne Tumorzellen aus dem ursprünglichen Zellverband lösen können (= **Verlust der Positionskontrolle**). Wenigen Tumorzellen gelingt es (schätzungsweise nur 1 von 10.000), über Blut- oder Lymphgefäße im Körper ausgebreitet zu werden, die Gefäße wieder zu verlassen, sich in anderen Organen anzusiedeln und sich dort zu vermehren. Es entstehen so genannte Tochtergeschwülste (= **Metastasen**).

Nach neuesten Erkenntnissen geht man davon aus, dass im ursprünglichen Tumorgewebe wie in den Metastasen so genannte **Tumorstammzellen** existieren. Diese sich langsam teilenden Tumorzellen sind zur Selbsterneuerung fähig, gegen die konventionelle Strahlen- und Chemotherapie resistent und können zu allen im Tumor vorkommenden differenzierten Zellen ausreifen.

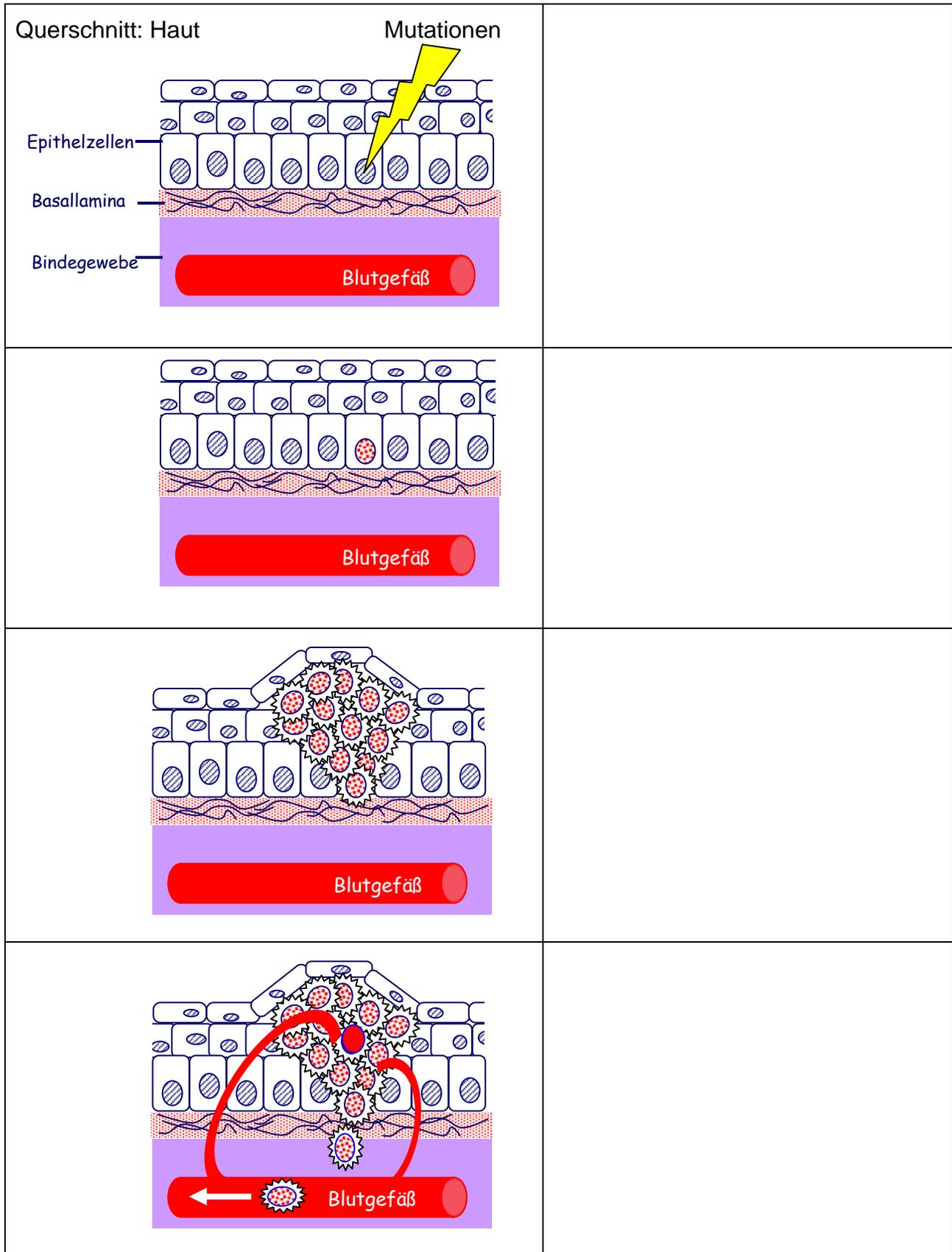
Glossar:

Mutagen: Chemische Substanz oder äußerer Faktor (Strahlen, Temperatur, Viren), der erbgutverändernd wirkt

Promotor: DNA-Bereich eines Gens, der die Startstelle und Häufigkeit der Transkription festlegt

Enhancer: DNA-Bereich, der die Häufigkeit der Transkription verstärkt

Silencer: DNA-Bereich, der die Häufigkeit der Transkription vermindert



Aufgaben:



- Ordnen Sie kursiv hervorgehobene Begriffe und Vorgänge im Text den jeweiligen Schemazeichnungen zu! Erklären Sie diese Begriffe und Vorgänge kurz mit eigenen Worten!
- Berechnen Sie die Anzahl an Mutationen pro Tag im menschlichen Körper. Erläutern Sie, weshalb trotz dieser Anzahl die Krebsentstehung vergleichsweise ein seltenes Ereignis ist.

Lösungshinweise zu Arbeitsblatt 7a:

a) Ordnen Sie kursiv hervorgehobene Begriffe und Vorgänge im Text den jeweiligen Schemazeichnungen zu! Erklären Sie diese Begriffe und Vorgänge kurz mit eigenen Worten!

	<p>Mutationen können beispielsweise durch Sonnenstrahlen erzeugt werden, wodurch es zu Veränderungen im Bau der Erbsubstanz z.B. bei Hautzellen kommen kann.</p>
	<p>Trotz schwerwiegender Veränderungen in der Erbsubstanz der Zelle wird der Zellselbstmord (= Apoptose) <u>nicht</u> ausgelöst.</p>
	<p>Die mutierte Zelle verändert sich in Gestalt und Funktion. Sie beginnt sich auch ohne äußeres Wachstumssignal zu teilen (= Verlust der Proliferationskontrolle). Die Tumorzellen verdrängen gesundes Gewebe (= Verlust der Kontaktinhibition).</p>
	<p>Tumorzellen geben Stoffe ab, die zu einer Neubildung von Blutgefäßen ins Tumorgewebe führen.</p> <p>Einzelne Tumorzellen verlassen das Tumorgewebe (= Verlust der Positionskontrolle).</p> <p>Tumorzellen wandern in Blutgefäße und werden durch den Blutstrom im Körper verteilt (= Metastasierung).</p>



b) Berechnen Sie die Anzahl an Mutationen pro Tag im menschlichen Körper. Erläutern Sie, weshalb trotz dieser Anzahl die Krebsentstehung vergleichsweise ein seltenes Ereignis ist.

Auf 10.000 Zellen kommt täglich 1 Mutation. Bei einer Gesamtzahl von etwa 4 Billionen Zellen ergeben sich dann etwa 4×10^9 Mutationen pro Tag.

- Mutationen betreffen nicht immer codierende DNA-Sequenzen
- es existieren hoch effiziente DNA-Reparatursysteme
- es müssen zahlreiche Mutationen in ganz bestimmten Genen zusammenkommen, damit eine Zelle zur Tumorzelle entartet
- die Ansammlung von Mutationen sowie ein möglicher Funktionsverlust führen die meisten geschädigten Zellen in die Apoptose
- ein funktionsfähiges Immunsystem erkennt und vernichtet permanent veränderte Zellen

Die Wahrscheinlichkeit, dass alle genannten Schutzmechanismen versagen und die Mutationen sich genau in den für eine Umwandlung in eine Tumorzelle notwendigen DNA-Sequenzen einer bestimmten Zelle akkumulieren, ist gering.

Arbeitsblatt 7b:

Lernzirkel: Station 2

Zellteilung – lebenswichtig oder todbringend? Eine alltägliche Gratwanderung

Nach einer Schnittverletzung teilen sich die noch intakten Hautzellen in der Wundregion aufgrund äußerer Einflüsse wie Wachstumsfaktoren. Diese werden von einwandernden Zellen (z.B. Makrophagen) abgegeben. Normale Hautzellen teilen sich nur so lange, bis die Gewebelücke wieder geschlossen ist. Sobald eine normale Zelle mit anderen Zellen im Gewebe zusammentrifft, hört sie auf sich zu teilen. Dies bezeichnet man als **Kontaktinhibition**. Tumorzellen teilen sich unabhängig von Wachstumsfaktoren stetig weiter (= **Verlust der Proliferationskontrolle**). Darüber hinaus unterscheidet sich eine Tumorzelle von Zellen des umliegenden Gewebes durch große Zellkerne mit großen Nucleoli. Die Zellen haben eine andere Gestalt und erfüllen ihre ursprüngliche Funktion nicht mehr. Auf molekularer Ebene gibt es zahlreiche Veränderungen im Zellinneren, auf der Zelloberfläche und hinsichtlich der Abgabe von Stoffen. Dies führt dazu, dass sich einzelne Tumorzellen aus dem ursprünglichen Zellverband lösen können (= **Verlust der Positionskontrolle**). Es entstehen so genannte Tochtergeschwülste (= **Metastasen**).

Aufgaben: ,

- a) Fertigen Sie analog unten aufgeführter Vorlage schematische Zeichnungen an, die die Wundheilung nach einer Schnittverletzung darstellen! Beschreiben Sie kurz in eigenen Worten!
- b) Stellen Sie tabellarisch Eigenschaften von Tumorzellen denjenigen normaler Zellen gegenüber! Vergleichen Sie die Angaben mit beiliegendem Informationsmaterial!

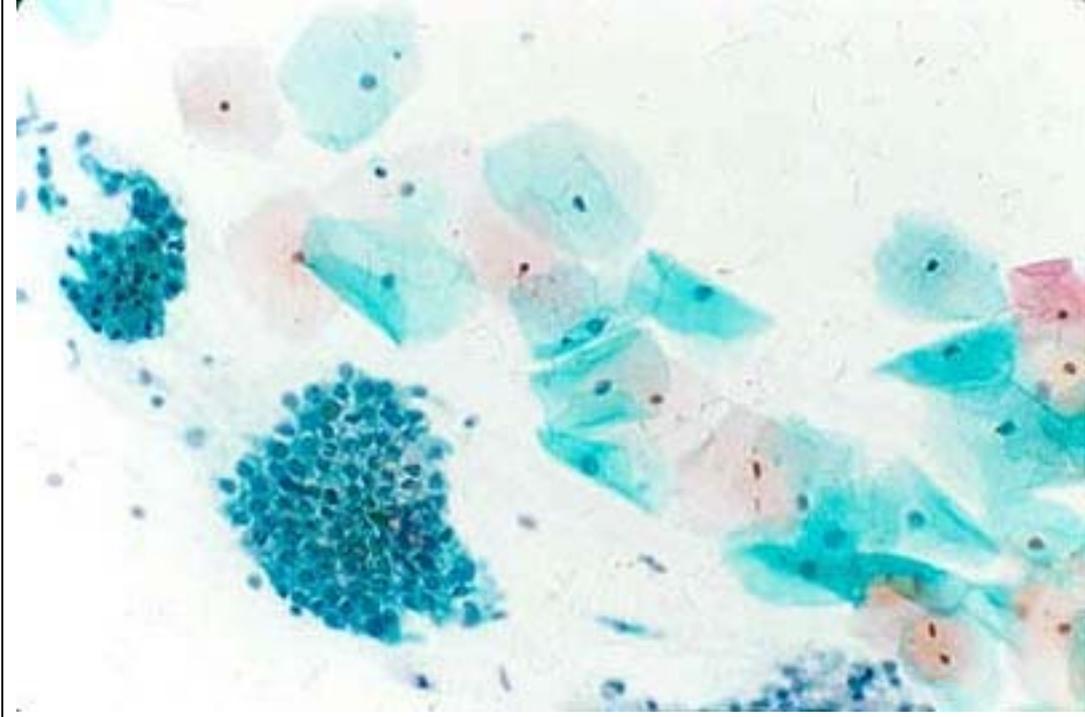
Glossar:
Makrophage: Zelle des Immunsystems, die aufgrund ihrer amöboiden Beweglichkeit in Gewebe einwandern und Krankheitserreger oder Zelltrümmer in sich aufnehmen und verdauen kann.

Informationsblatt 6:

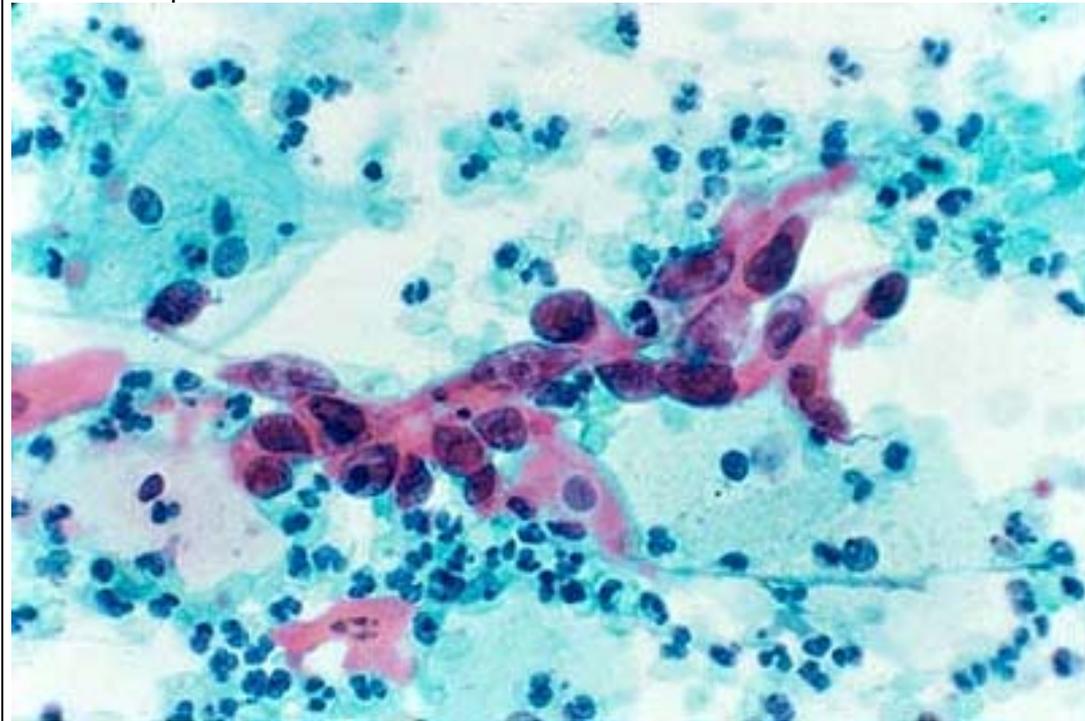
Lernzirkel: Station 2

Zellteilung – lebenswichtig oder todbringend?
Eine alltägliche Gratwanderung

Mikroskopisches Bild normaler Schleimhautzellen des Gebärmutterhalses



Mikroskopisches Bild veränderter Schleimhautzellen des Gebärmutterhalses



Quelle: Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg, Forschungsschwerpunkt: Infektionen und Krebs, Prof. Dr. Gissmann

Lösungshinweise zu Arbeitsblatt 7b:

a) Fertigen Sie analog unten aufgeführter Vorlage schematische Zeichnungen an, die die Wundheilung nach einer Schnittverletzung darstellen! Beschreiben Sie kurz in eigenen Worten!

	<p>Durch eine mechanische Verletzung der Haut werden Epithelzellen, Bindegewebe und Blutgefäße beschädigt.</p>
	<p>Mit dem Blut gelangen auch Zellen des Immunsystems wie Makrophagen in die Wunde. Sie sorgen zum einen für den Abbau von Zelltrümmern und zum anderen regen sie durch Abgabe von Wachstumsfaktoren noch intakte Zellen am Wundrand zur Teilung an.</p>
	<p>Sobald die sich teilenden Zellen mit benachbarten Zellen zusammentreffen, werden weitere Teilungsschritte gehemmt (= Kontaktinhibition).</p>

b) Stellen Sie tabellarisch Eigenschaften von Tumorzellen denjenigen normaler Zellen gegenüber!

Normale Zelle	Tumorzelle
Verhältnis von Zellkern zu Zellplasma ist ausgeglichen	Zellkern mit großen Nucleoli füllt Zelle nahezu komplett aus; kaum Zellplasma
Kontakt zu benachbarten Zellen hemmt Zellteilung (= Kontaktinhibition)	keine Kontaktinhibition
Zellteilung von äußeren Wachstumsfaktoren abhängig	teilungsfähig ohne Wachstumsfaktor (Verlust der Proliferationskontrolle)
im Zellverband verankert	kann Zellverband verlassen; keine Positionskontrolle
Zellselbstmord (= Apoptose) wird bei irreparablen DNA-Schäden eingeleitet	keine Apoptose trotz irreparabler DNA-Schäden
funktionstüchtig entsprechend des Gewebetyps	ursprüngliche Funktion verloren



Arbeitsblatt 7c:

Lernzirkel: Station 3

Angiogenesis is a physiological process describing the growth of new *blood vessels* from pre-existing vessels. Angiogenesis is a normal process in growth and development, as well as in wound healing. However, this is also a fundamental step in the transition of tumors from a *dormant* state to a malignant state. Cancer cells are cells that have lost their ability to divide in a controlled fashion. A tumor consists of a population of rapidly dividing and growing cancer cells. However, tumors wouldn't grow beyond a certain size, generally 1-2 mm³.

How do new blood vessels grow?

The process of angiogenesis can be described as an orderly series of events:

1. Injured or diseased *tissues* (e.g. tumor) produce and release angiogenic growth factors (proteins) that diffuse into the nearby tissues.
2. The angiogenic growth factors bind to specific receptors located on the *endothelial cells* of nearby pre-existing blood vessels.
3. Once growth factors bind to their receptors, the endothelial cells become activated. Signals are sent from the cell's surface to the nucleus. The endothelial cell's machinery begins to produce new molecules including enzymes.
4. Enzymes *dissolve* tiny holes in the *sheath-like* covering (basement membrane) surrounding all existing blood vessels.
5. The endothelial cells begin to divide (proliferate), and they migrate out through the dissolved holes of the existing vessel towards the diseased tissue.
6. Specialized molecules called *adhesion* molecules serve as *grappling hooks* to help pull the *sprouting* new blood vessel sprout forward.
7. Additional enzymes (matrix metalloproteinases) are produced to dissolve the tissue in front of the sprouting vessel *tip* in order to accommodate it. As the vessel extends, the tissue is *remolded* around the vessel.
8. Sprouting endothelial cells roll up to form a blood vessel tube.
9. Individual blood vessel tubes connect to form blood vessel *loops* that can circulate blood.
10. Finally, newly formed blood vessel tubes are stabilized by specialized muscle cells that provide structural support. Blood flow then begins.

Aufgaben:  ,  , 

1. Nennen Sie je ein Beispiel für einen Wachstums- und Entwicklungsprozess, bei denen Gefäßneubildungen (= Angiogenese) stattfinden.
2. Geben Sie eine Erklärung für die Tatsache, dass ein Tumor ohne Gefäßneubildung nicht größer als 1-2 mm³ werden kann.
3. Beschreiben Sie die auf der nächsten Seite schematisch dargestellten Vorgänge kurz mit eigenen Worten.
4. Benennen Sie das biologische Prinzip, das die Aktivierung von Endothelzellen bewirkt.
5. Entwickeln Sie auf Basis der Vorgänge bei der Angiogenese eine Tumorthherapie.

Glossar:

Angio- (von griech. *ageion* = Gefäß), *-genese* (von griech. *genesis* = Entstehung)

blood vessel: Blutgefäß; *dormant*: ruhend; *tissue*: Gewebe; *to dissolve*: lösen (chemisch)

adhesion: Anheftung; *tip*: Spitze; *loop*: Schlaufe

endothelial cell (= *Endothelzelle*): plattenförmige Zellen, die in einer einzigen Schicht die Blutgefäße auskleiden

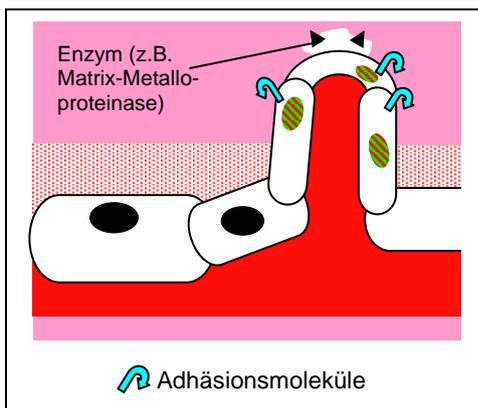
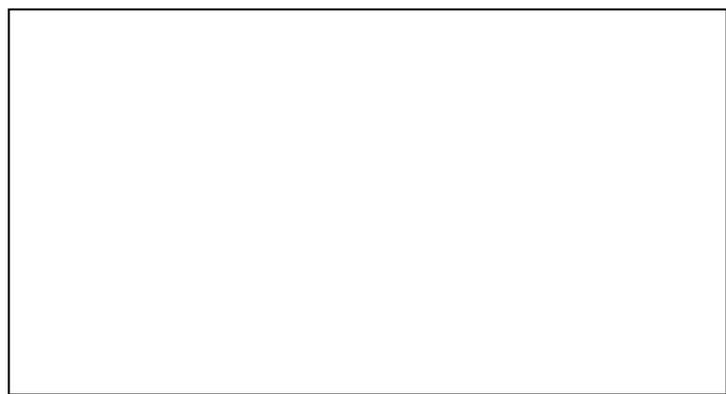
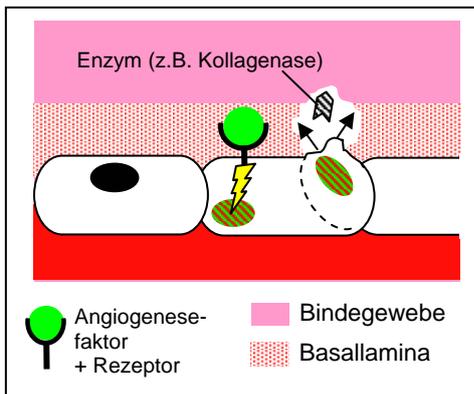
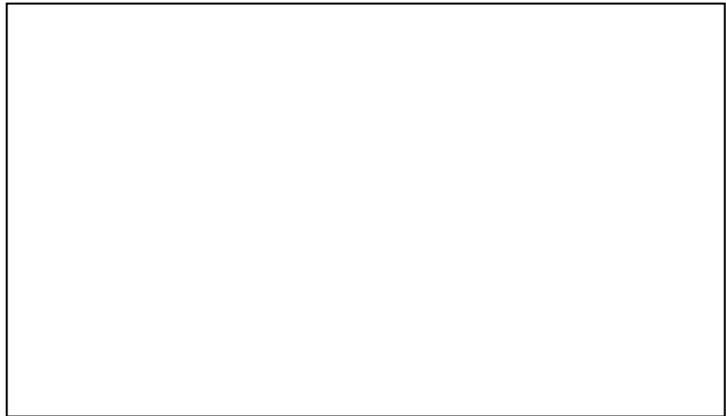
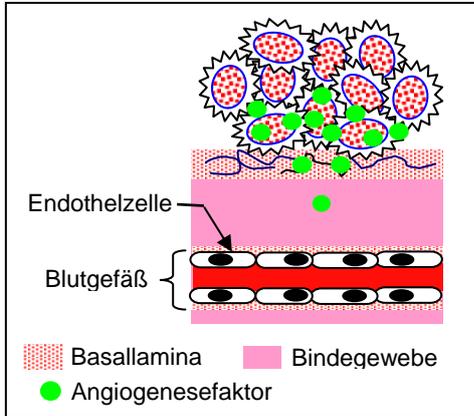
basement-membrane (= *Basallamina od. -membran*): stabilisierende und isolierende Grenzschicht zwischen Epithel- und Bindegewebe

sheath-like: hüllenartig; *grappling hook*: Enterhaken; *remold*: umgestalten; *sprouting*: Sprossung

- Quellen (Dez. 2008):** 1. <http://www.angio.org/understanding/understanding.html>
2. <http://en.wikipedia.org/wiki/Angiogenesis>

Lernzirkel: Station 3

Schematische Darstellung der Angiogenese:



Weiterführende Literatur - links:

1. Ausschaltung der Blutversorgung von Tumoren, Judah Folkman, Spektrum der Wissenschaft, Spezial 2: Krebsmedizin, S. 91-96, 1996
2. Zielsichere Medikamente, Claudia Eberhard-Metzger, Spektrum der Wissenschaft, Spezial 3: Krebsmedizin II, s. S. 78-81, 2003
3. <http://www.biochemweb.org/angiogenesis.shtml>





Lösungshinweise: Angiogenese

Aufgaben:

1. Nennen Sie je ein Beispiel für einen Wachstums- und Entwicklungsprozess, bei denen Gefäßneubildungen (= Angiogenese) stattfinden.

- Aufbau der Gebärmutterschleimhaut während des Menstruationszyklus'
- Vorgänge bei der Embryonalentwicklung

2. Geben Sie eine Erklärung für die Tatsache, dass ein Tumor ohne Gefäßneubildung nicht größer als 1-2 mm³ werden kann.

Auch Tumorgewebe ist auf eine ausreichende Versorgung mit Sauerstoff und Nährstoffen sowie die Entsorgung von Abfallstoffen seines Stoffwechsels angewiesen. Ab einem Tumolvolumen von 1-2 mm³ sind Diffusionsvorgänge zu langsam, um dies zu bewerkstelligen.

3. Beschreiben Sie die auf der nächsten Seite schematisch dargestellten Vorgänge kurz mit eigenen Worten.

Schema 1:

- Gewebe unter Sauerstoffmangel produziert Wachstumsfaktoren zur Gefäßneubildung
- diese Angiogenesefaktoren diffundieren in das umliegende Gewebe

Schema 2:

- Angiogenesefaktoren binden an spezifische Rezeptoren auf der Oberfläche von Endothelzellen
- Endothelzellen werden aktiviert und stellen u.a. verschiedene Enzyme (z.B. Kollagenase) her
- diese Enzyme schneiden kleine Hohlräume in die Basallamina
- Endothelzellen teilen sich und wandern in die Hohlräume ein

Schema 3:

- über spezielle Moleküle werden die sich neu bildenden Blutgefäße im Bindegewebe verankert
- weitere Enzyme lösen das Bindegewebe auf

4. Benennen Sie das biologische Prinzip, das die Aktivierung von Endothelzellen bewirkt.

Die Bindung von Wachstumsfaktoren für die Gefäßneubildung (=Angiogenesefaktoren) an ihre spezifischen Rezeptoren auf der Endothelzelloberfläche erfolgt nach dem **Schlüssel-Schloss-Prinzip**.

5. Entwickeln Sie auf Basis der Vorgänge bei der Angiogenese eine Tumorthherapie.

- Hemmung der Produktion oder Freisetzung von Angiogenesefaktoren durch das Tumorgewebe
- Hemmung der Bindung von Angiogenesefaktoren an Rezeptoren auf Endothelzellen; hierdurch werden Endothelzellen nicht aktiviert, d.h. es erfolgt keine Zellteilung, keine Freisetzung von Enzymen, die die Basallamina auflösen, keine Wanderung von Endothelzellen ins umliegende Bindegewebe
- Hemmung der Enzyme, die die Basallamina bzw. das Bindegewebe auflösen (z.B. Kollagenasen, Matrix-Metalloproteinasen)



Arbeitsblatt 7d:

Lernzirkel: Station 4**Die zelluläre Kunst des Sterbens**

Unter Apoptose versteht man den programmierten Zellselbstmord bei vielzelligen Organismen. Infolge der Apoptose sterben bei einem Erwachsenen täglich durchschnittlich zwischen 50 und 70 Milliarden Zellen. Während der Bearbeitung dieses Arbeitsblatts verliert ein Schüler also Millionen von Zellen durch Apoptose.

Die Apoptose spielt bei verschiedenen Vorgängen eine wichtige Rolle: z.B. wird die Mitose-Rate (Zahl der Zellteilungen) in einem Gewebe durch den Tod von Zellen ausgeglichen, so dass eine Homöostase erreicht wird. Weiterhin kommt es zur Apoptose, wenn eine Zelle geschädigt wird (z.B. bei DNA-Schäden durch ionisierende Strahlung oder toxische Chemikalien). Apoptose ist auch der Mechanismus, durch den im Körper funktionsuntüchtige und potenziell gefährliche unreife Immunzellen entfernt werden. Zudem spielt die Apoptose bei der Entwicklung eines menschlichen Embryos eine wichtige Rolle: so erfolgt beispielsweise die Trennung der Finger und Zehen, weil die Zellen dazwischen Apoptose betreiben. Apoptose ist nicht auf Menschen beschränkt, sondern spielt ebenfalls bei der Entwicklung von Tieren und Pflanzen eine wesentliche Rolle.

Der Prozess, ob eine Zelle in die Apoptose getrieben wird, kann in der Zelle selbst eingeleitet (intrazellulär) oder vom umgebenden Gewebe bzw. von einer Zelle des Immunsystems (extrazellulär) induziert werden. Auf molekularer Ebene wird der Vorgang der Apoptose von einem breiten Spektrum zellulärer Signale kontrolliert. Stress wie z.B. Hitze, Strahlung, Virusinfektion oder Sauerstoffmangel führen zu intrazellulären Signalen, die eine Apoptose auslösen. Extrazelluläre Signale können Gifte, Hormone oder Cytokine sein. TNF (Tumor-Nekrose-Faktor) ist beispielsweise ein Cytokin, das von aktivierten Makrophagen hergestellt wird und extrazellulär als Hauptauslöser für Apoptose gilt. Für die Bindung von TNF an seinen Rezeptor auf der Zelloberfläche konnte gezeigt werden, dass dadurch die kaskadenartige Aktivierung von Caspasen eingeleitet wird.

Auch wenn verschiedene Stoffwechselwege oder Signale eine Apoptose auslösen können, führt nur ein Mechanismus zum eigentlichen Zelltod:

(s. auch: http://www.wdr.de/tv/quarks/sendungsbeitraege/2005/0906/006_sterben.jsp)

1. Caspasen zerlegen das Cytoskelett aus Proteinen, wodurch die Zellen schrumpfen und sich abrunden.
2. Das Cytoplasma wird dichter und die Zellorganellen werden eng gepackt.
3. Das Chromatin wird zu kompakten Feldern an der Kernmembran kondensiert. Dies ist das Erkennungsmerkmal einer Apoptose.
4. Die Kernmembran weist Lücken auf und die DNA im Innern wird zerteilt. Der Zellkern zerbricht in verschiedene Chromatinkörper.
5. Die Zellmembran zeigt unregelmäßige Blasen.
6. Die Zelle zerbricht in mehrere Vesikel (=Bläschen), die als apoptotische Körper bezeichnet werden. Diese werden durch Phagozytose beseitigt.

Glossar:

Apoptose: programmierter Zellselbstmord

Homöostase: Vorgänge im Organismus zur Konstanthaltung eines stabilen inneren Milieus

ionisierende Strahlung: z.B. Röntgenstrahlen

Cytokin: Proteine, die Funktion und Teilungsverhalten von Zellen beeinflussen (z.B. Wachstumsfaktoren)

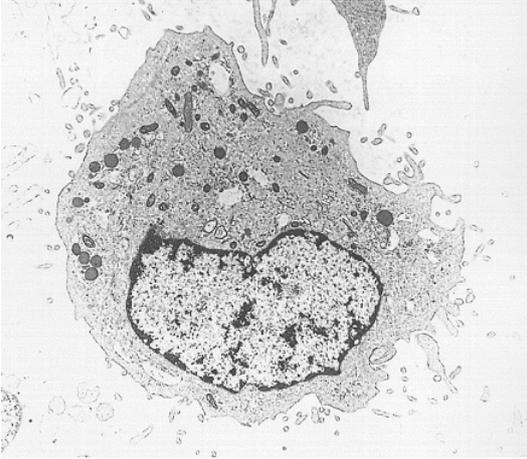
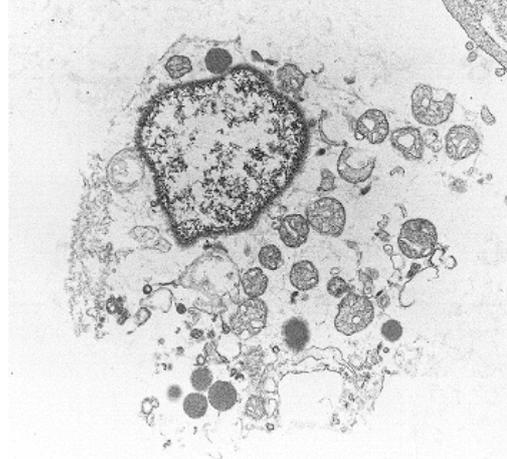
Makrophage: Zelle des Immunsystems, die aufgrund ihrer amöboiden Beweglichkeit in Gewebe einwandern und Krankheitserreger oder Zelltrümmer in sich aufnehmen kann.

Caspasen: proteinspaltende Enzyme, die intrazellulär die Apoptose einleiten

Quelle (verändert Dez. 2008): <http://en.wikipedia.org/wiki/Apoptosis>

Aufgaben:  , 

1. Nennen Sie natürliche Vorgänge in vielzelligen Organismen, bei denen der programmierte Zellselbstmord (= Apoptose) von Bedeutung ist.
2. Welches Apoptose-Stadium hat die Zelle im rechten Bild erreicht? Begründen Sie kurz.

Zelle vor der Apoptose (Elektronenmikroskop. Bild: 7.000x Vergrößerung)	Zelle während der Apoptose (Elektronenmikroskop. Bild: 11.600x Vergrößerung)
	
<p>Quelle: http://edoc.hu-berlin.de/dissertationen/henschke-cornelia-2001-02-23/HTML/henschke-ch3.html</p>	<p>Quelle: http://edoc.hu-berlin.de/dissertationen/henschke-cornelia-2001-02-23/HTML/henschke-ch3.html</p>

3. Nennen Sie Folgen, wenn Zellen nicht mehr zur Apoptose fähig sind. Erläutern Sie mögliche Ursachen hierfür.

Weiterführende Literatur - links:

1. Zell-Harakiri auf Befehl, Peter H. Kramer, Spektrum der Wissenschaft, Spezial 3: Krebsmedizin II, S. 28-31, 2003
2. <http://www.biochemweb.org/apoptosis.shtml>





Arbeitsblatt 7d:

Lernzirkel: Station 4**The cellular way to die**

Apoptosis is a form of programmed cell death in multicellular organisms. Between 50 billion and 70 billion cells die each day because of apoptosis in the average human adult. While reading this work sheet you'll lose several millions of cells by apoptosis.

Homeostasis is achieved when the rate of mitosis (cell division) in the *tissue* is balanced by cell death. If this *equilibrium* is disturbed, cells are dividing faster than they die. Moreover apoptosis can happen when a cell is damaged (e.g. DNA damage from *ionizing radiation* or *toxic* chemicals). In addition apoptosis is the mechanism by which the body removes both the ineffective and the potentially-damaging *immature* immune cells. In a developing human embryo for example, the differentiation of fingers and toes exists because cells between the fingers apoptose; the result is that the *digits* are separate. Programmed cell death is also an integral part of both plant and animal tissue development.

The "decision" for apoptosis can come from the cell itself (intracellular), from the surrounding tissue, or from a cell that is part of the immune system (extracellular). On molecular level the process of apoptosis is controlled by a diverse range of cell signals. Extracellular signals may include toxins, hormones or *cytokines*. TNF (tumour necrosis factor) is a cytokine produced mainly by activated *macrophages*, and is the major extracellular *mediator* of apoptosis. The binding of TNF to its receptor on the cell surface has been shown to initiate the pathway that leads to *caspase* activation. Intracellular apoptotic signalling is a response initiated by a cell in response to stress, e.g. heat, radiation, viral infection or *hypoxia*.

Although many pathways and signals lead to apoptosis, there is only one mechanism that actually causes the death of the cell in this process:

(see also: http://www.wdr.de/tv/quarks/sendungsbeitraege/2005/0906/006_sterben.jsp)

1. Cell *shrinkage* and rounding due to the breakdown of the proteinaceous *cytoskeleton* by caspases.
2. The cytoplasm appears *dense*, and the organelles appear tightly packed.
3. Chromatin undergoes condensation into compact *patches* against the *nuclear envelope*, a hallmark of apoptosis.
4. The nuclear envelope becomes disrupted and the DNA inside is fragmented. The nucleus breaks into several separate *chromatin bodies*.
5. The cell membrane shows irregular *buds* known as blebs.
6. The cell breaks apart into several *vesicles* called *apoptotic bodies*, which are then removed by phagocytes.

Glossar:

homeostasis (= *Homöostase*): Vorgänge im Organismus zur Konstanthaltung eines stabilen inneren Milieus

equilibrium: Gleichgewicht; *digit*: Finger; *tissue*: Gewebe; *toxic*: giftig

ionizing radiation (= *ionisierende Strahlung*): z.B. Röntgenstrahlen

immature: unreif

cytokine (= *Cytokin*): Proteine, die Funktion und Teilungsverhalten von Zellen beeinflussen (z.B. Wachstumsfaktoren)

macrophage (= *Makrophage*): Zellen des Immunsystems, die aufgrund ihrer amöboiden Beweglichkeit in Gewebe einwandern und Krankheitserreger oder Zelltrümmer in sich aufnehmen können.

mediator: Vermittler

caspases (= *Caspasen*): proteinspaltende Enzyme, die intrazellulär die Apoptose einleiten

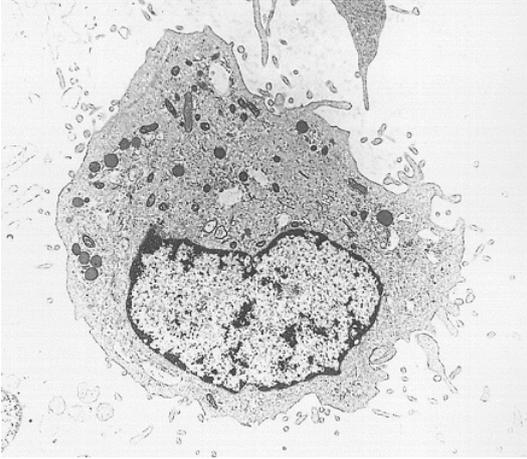
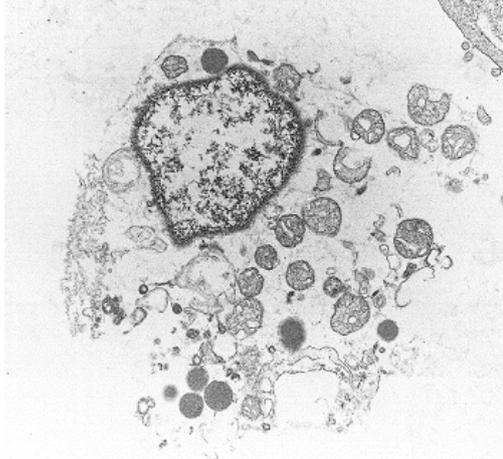
hypoxia (= *Hypoxie*): Sauerstoffmangel *shrinkage*: Schrumpfen; *cytoskeleton*: Zellskelett;

dense: dicht; *patch*: Areal; *nuclear envelope*: Kernhülle; *bud*: Knospe; *vesicle*: Bläschen

Quelle (verändert nach): <http://en.wikipedia.org/wiki/Apoptosis>

Aufgaben:  , 

1. Nennen Sie natürliche Vorgänge in vielzelligen Organismen, bei denen der programmierte Zellselbstmord (= Apoptose) von Bedeutung ist.
2. Welches Apoptose-Stadium hat die Zelle im rechten Bild erreicht? Begründen Sie kurz.

<p style="text-align: center;">Zelle vor der Apoptose (Elektronenmikroskop. Bild: 7.000x Vergrößerung)</p>  <p>Quelle: http://edoc.hu-berlin.de/dissertationen/henschke-cornelia-2001-02-23/HTML/henschke-ch3.html</p>	<p style="text-align: center;">Zelle während der Apoptose (Elektronenmikroskop. Bild: 11.600x Vergrößerung)</p>  <p>Quelle: http://edoc.hu-berlin.de/dissertationen/henschke-cornelia-2001-02-23/HTML/henschke-ch3.html</p>
---	---

3. Nennen Sie Folgen, wenn Zellen nicht mehr zur Apoptose fähig sind. Erläutern Sie mögliche Ursachen hierfür.

Weiterführende Literatur - links:

1. Zell-Harakiri auf Befehl, Peter H. Kramer, Spektrum der Wissenschaft, Spezial 3: Krebsmedizin II, S. 28-31, 2003
2. <http://www.biochemweb.org/apoptosis.shtml>



Lösungshinweise zu Arbeitsblatt 7d: Apoptose

Aufgaben:

1. Nennen Sie natürliche Vorgänge in vielzelligen Organismen, bei denen der programmierte Zellselbstmord (= Apoptose) von Bedeutung ist.

- Gleichgewicht zwischen Zuwachs und Verlust an Zellen bei Geweberegeneration (z.B. Erneuerung von Hautzellen etwa alle 20 Tage oder der Zellen von Darmzotten alle 3-5 Tage)
- Entfernung funktionsuntüchtiger Zellen, die durch äußere Einflüsse (z.B. Strahlung, Chemikalien) geschädigt wurden
- Aussortieren von Immunzellen, die für die Abwehr von Krankheitserregern untauglich sind oder wegen Autoaggressivität körpereigene Strukturen attackieren würden
- Vorgänge während der Embryonal- oder Larvalentwicklung (z.B. Trennung von Fingern und Zehen beim Mensch, 70% aller Neuroblasten während der Reifung des Nervensystems bei Säugern, Einschmelzen des Schwanzes bei Kaulquappen während der Metamorphose)

2. Welches Apoptose-Stadium hat die Zelle im rechten Bild erreicht? Begründen Sie kurz.

Zelle während der Apoptose
(Elektronenmikroskop. Bild: 11.600x Vergrößerung)



- Zelle bereits geschrumpft (Bild rechts mit stärkerer Vergrößerung)
- Zellorganellen erscheinen dicht gepackt
- Chromatin bildet kondensierte Bereiche an der Innenseite der Kernmembran

3. Nennen Sie Folgen, wenn Zellen nicht mehr zur Apoptose fähig sind. Erläutern Sie mögliche Ursachen hierfür.

- Zehen oder Finger bleiben zusammengewachsen
- Entwicklung von Autoimmunerkrankungen
- Entwicklung eines gut- oder bösartigen Tumors

Die intra- oder extrazelluläre Initiation der Apoptose-Kaskade ist nicht mehr möglich, weil notwendige Elemente der Signalweitergabe nicht mehr funktionstüchtig sind (z.B. Zelloberflächenrezeptoren können Signalmoleküle wie den Tumor-Nekrose-Faktor nicht mehr binden).

Arbeitsblatt 8:

Mutation ist nicht gleich Mutation

Mutationen können eine Zelle aus dem physiologischen Gleichgewicht bringen, weil sich dadurch beispielsweise die Menge oder Aktivität produzierter Proteine ändert.

Bei zwei Klassen von Genen, die für das normale Zellwachstum, die Zellteilung und die Zelldifferenzierung wichtig sind, können Mutationen gravierende Folgen haben. Es handelt sich um: a) Proto-Onkogene (= Krebsgen-Vorläufer) und b) Tumorsuppressorgene (= tumor-unterdrückende Gene).

Proto-Onkogen:

Im häufigsten Fall führen Mutationen in Proto-Onkogenen zu einem Funktionsverlust des entsprechenden Proteins. Folge: die Zellteilung wird nicht mehr gefördert und die Zelle kann sich nicht mehr teilen. Meist zieht das eine Apoptose nach sich, was für den Organismus kein Problem darstellt, da sich normalerweise genügend andere teilbare Zellen in der Nachbarschaft befinden. Proto-Onkogene können durch Mutationen jedoch auch in eine krebserzeugende Form (= Onkogen) verwandelt werden. Es sind mehr als 100 Proto-Onkogene bekannt (Stand: 2004).

Die Proteine, die von Proto-Onkogenen codiert werden, haben im normalen Zustand einen wachstumsfördernden Einfluss auf Zellen und kontrollieren den Zellzyklus. Alle Zellzyklus-Kontrollgene sind potenzielle Proto-Onkogene, da ihre Veränderung bzw. Fehlfunktion den Verlust der Kontrolle über die Zellteilung bedeuten kann.

So haben sie z.B. die Aufgabe als Wachstumsfaktor Zellen zur Teilung anzuregen, als Andockstelle auf der Zelloberfläche (= Rezeptor) Wachstumsfaktoren zu binden, bei der kaskaden-artigen Signalweiterleitung von Zelloberfläche zum Zellkern mitzuwirken oder direkt als Transkriptionsfaktor im Zellkern die Expression bestimmter Gene zu steuern.

Beispiele zellulärer Proto-Onkogene:

Typ	Name/Abkürzung	Vom Proto-Onkogen zum Onkogen	mögl. Tumor
Wachstumsfaktor	EGF (epidermal growth factor)	durch Überexpression dauerhafte Aktivierung der Rezeptoren	verschieden
Rezeptor für Wachstumsfaktor	EGF-R (epidermal growth factor receptor)	durch Überexpression oder Veränderung der Bindungsdomäne dauerhafte Aktivierung des second-messenger-Mechanismus	z.B. Brustkrebs
Signaltransduktion im Cytoplasma	ras (rat sarcoma; ein GTP-bindendes Enzym)	durch Mutation sind die Enzyme daueraktiv	Lungen-, Dickdarmkrebs
Transkriptionsfaktor	myc	durch Mutation ist die Interaktion mit anderen Proteinen u./od. der DNA verändert, wodurch die Regulation der Genexpression gestört wird	Lungen-, Brustkrebs, Lymphome

Aufgaben: , ,

- Erläutern Sie die Vorgänge innerhalb des Zellzyklus. Gehen Sie auf die verschiedenen Phasen ein.
- Man vergleicht die Funktion zellulärer Proto-Onkogene gerne mit dem Gaspedal eines Autos. Stellen Sie in einem Schema einer Zelle übersichtlich dar, auf welchen Ebenen die Zellzyklus-Kontrolle mutationsbedingt versagen kann (d.h. das Gaspedal klemmt in gedrücktem Zustand).
- Retroviren können nach Infektion einer Wirtszelle ihr virales Erbgut in die Wirts-DNA einbauen. Das Virusgenom enthält mutierte Versionen zellulärer Proto-Onkogene (so genannte v-Onkogene (v = viral)). Nennen Sie mögliche Auswirkungen einer retroviralen Infektion und erläutern Sie den Vorteil für das Virus.

Tumorsuppressorgen:

Die Proteine, die von Tumorsuppressorgen codiert werden, haben im normalen Zustand einen wachstumshemmenden Einfluss auf Zellen. Bisher sind über 170 Tumorsuppressorgene bei Menschen und anderen vielzelligen Organismen bekannt.

Während bei Proto-Onkogenen die Mutation von einem der beiden Allele ausreicht, um es als Onkogen zu aktivieren, müssen bei Tumorsuppressorgen beide Allele mutiert sein, damit das Tumorsuppressorprotein seine wachstumshemmende Eigenschaft verliert (Two-Hit-Hypothese). Letzteres kann auch als Grund herangezogen werden, weshalb Krebs eine Erkrankung der zweiten Lebenshälfte ist. Jedoch werden etwa 10% der Menschen mit einem mutierten Allel für Tumorsuppressorgene geboren; sie haben eine vererbte Prädisposition für Krebs. Dies bedeutet beispielsweise für die 9% Frauen, die ein mutiertes Allel des Tumorsuppressorgens BRCA-1 geerbt haben, dass sie mit 60%-iger Wahrscheinlichkeit bis zum Alter von 50 Jahren und mit 82%-iger Wahrscheinlichkeit bis zum 70. Lebensjahr Brustkrebs entwickeln. Für Frauen mit zwei normalen Allelen des BRCA-1-Gens sind die Wahrscheinlichkeiten 2% bzw. 7%.

Beispiele zellulärer Tumorsuppressorgene:

Typ	Name/Abkürzung	Von normal zu mutiert	mögl. Tumor
Zelladhäsionsmolekül	DCC (deleted in colon carcinoma)	Verlust der Anheftung an Nachbarzellen	Dickdarmkrebs
DNA-Reparatur	BRCA-1, BRCA-2 (breast cancer)	Verlust der DNA-Reparaturfunktion	Brust-, Prostatakrebs
Kontrolle des Zellzyklus	p53 (Protein mit Molekülmasse von 53.000 u)	Zellteilung kann in G1-Phase des Zellzyklus nicht mehr angehalten werden	verschieden (bei über 50% aller menschl. Tumore)

Tumorsuppressorgene haben die Aufgabe als Wachstumshemmer in Zellen Teilungen zu verhindern bzw. mutierte Zellen zu veranlassen, das Selbstmordprogramm (= Apoptose) zu starten. Eine Fehlfunktion ist mit einem Auto vergleichbar, bei dem die Bremse nicht mehr funktioniert.

- Quellen (verändert Dez. 2008):**
- (1) Lexikon der Biologie, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, 2002
 - (2) Purves et al., Biologie, 7. Auflage, Elsevier GmbH, Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg, 2006
 - (3) <http://de.wikipedia.org/wiki/Onkogen>

Glossar:

epidermal growth factor: Wachstumsfaktor, der an der Angiogenese, Wundheilung und während der Embryonalentwicklung beteiligt ist

GTP (Guanosintriphosphat): Baustein für DNA- und RNA-Synthese; energiereiches Stoffwechselprodukt (vgl. ATP)

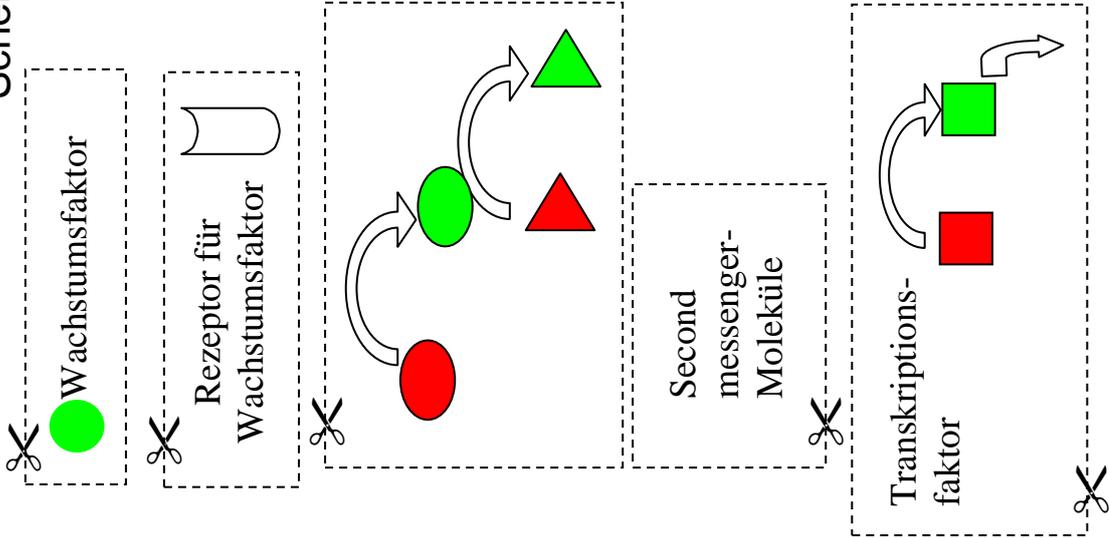
Prädisposition: genetische Veranlagung, die die Entstehung einer Krankheit begünstigt

Weiterführende Literatur:

- Chaos in der Erbsubstanz, Spektrum der Wissenschaft, Spezial 3: Krebsmedizin II, s. S. 12-22, 2003
- Früherkennung und Diagnostik mit Tumormarkern, Spektrum der Wissenschaft, Spezial 2: Krebsmedizin, S. 47-52, 1996



Schematische Darstellung der Initiation einer Zellteilung (normal vs. verändert):

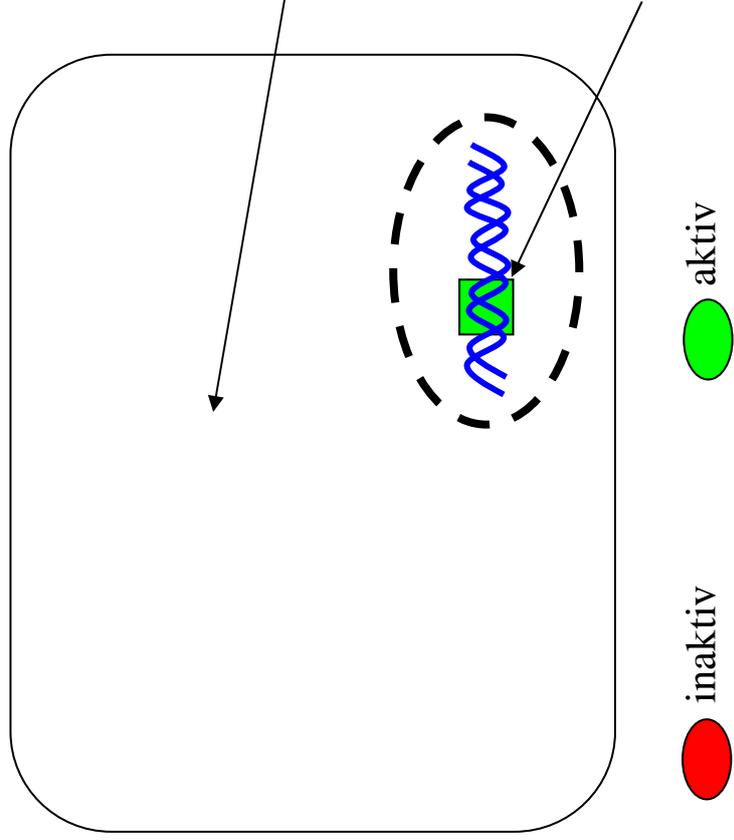


Proto-Onkogen codiert für Wachstumsfaktor: Bei Krebs führen Mutationen zu einer Überproduktion des Wachstumsfaktors.

Proto-Onkogen codiert für einen Rezeptor eines Wachstumsfaktors: Bei Krebs wird vom Rezeptor das Signal zur Zellteilung auch dann ins Zellinnere geleitet, wenn gar kein Wachstumsfaktor gebunden hat.

Proto-Onkogen codiert für second messenger: Bei Krebs wird ein Signal zur Zellteilung von mutierten second messengern auch dann ausgelöst, wenn gar kein Wachstumsfaktor gebunden hat.

Proto-Onkogen codiert für einen Transkriptionfaktor: Bei Krebs können Transkriptionsfaktoren ohne Aktivierung in den Zellkern wandern und dort Gene für die Zellteilung aktivieren.

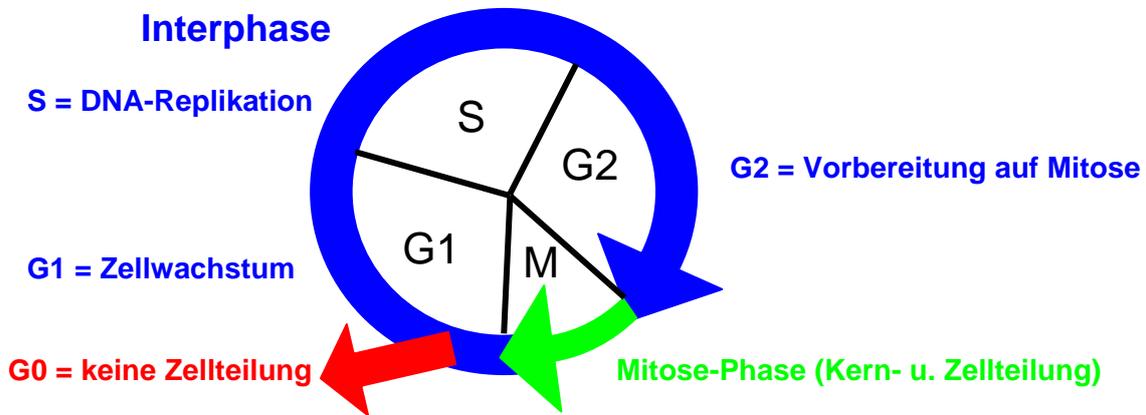


Lösungshinweise zu Arbeitsblatt 8:

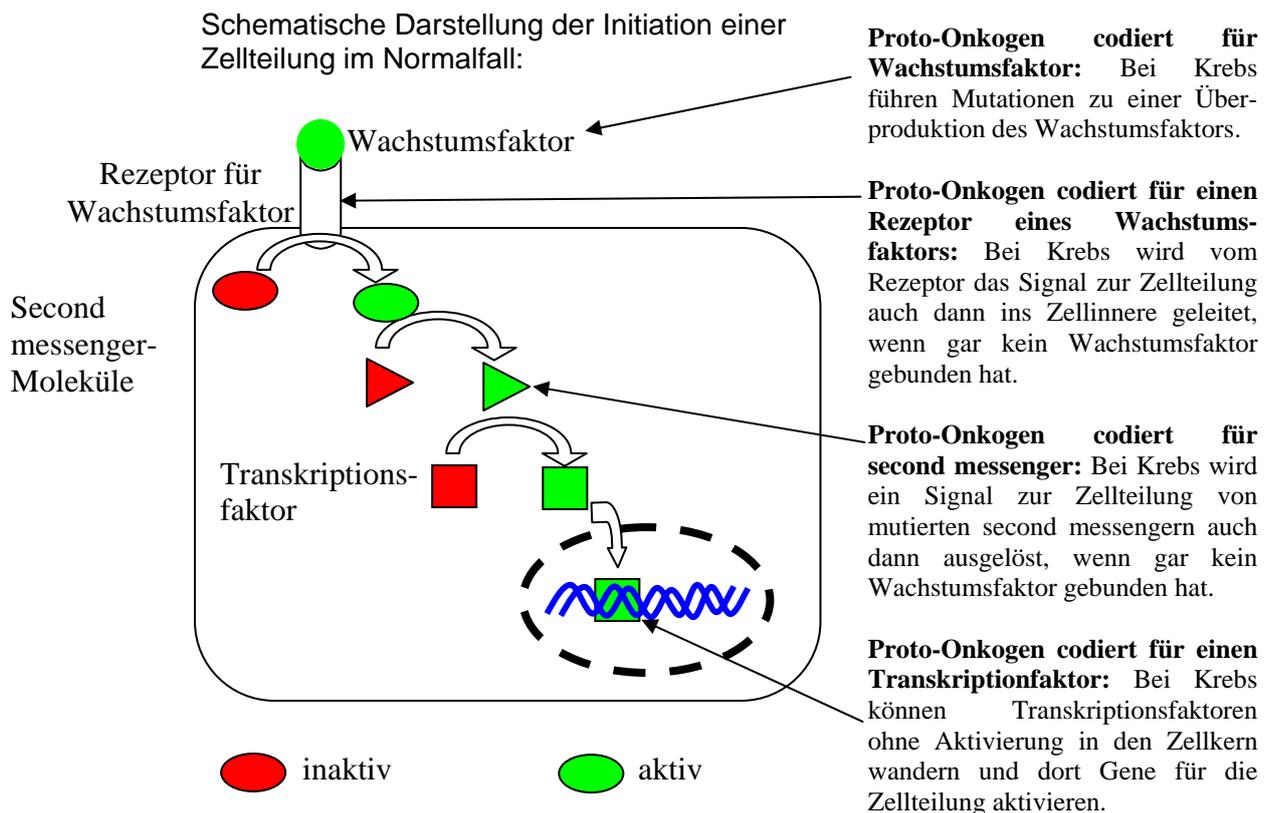
Aufgaben:

a) Erläutern Sie die Vorgänge innerhalb des Zellzyklus. Gehen Sie auf die verschiedenen Phasen ein.

Eine eukaryontische Zelle durchläuft zwischen 2 Zellteilungen verschiedene Aktivitätsphasen, die man als Zellzyklus bezeichnet. Man unterscheidet zwischen der Mitose-Phase (M-Phase), zu deren Beginn die Kernteilung (= Mitose) und an deren Ende die eigentliche Zellteilung (= Cytokinese) stattfinden. An die M-Phase schließt sich eine lange Wachstumsphase (= Interphase) an, die ihrerseits in 3 Unterphase eingeteilt wird: a) G1-Phase, b) S-Phase (Phase der DNA-Replikation) und c) G2-Phase. Zellen, die sich nicht weiter teilen sollen, werden in der G1-Phase festgehalten (= arretiert in G0-Phase).



b) Man vergleicht die Funktion zellulärer Proto-Onkogene gerne mit dem Gaspedal eines Autos. Stellen Sie in einem Schema einer Zelle übersichtlich dar, auf welchen Ebenen die Zellzyklus-Kontrolle mutationsbedingt versagen kann (d.h. das Gaspedal klemmt in gedrücktem Zustand).



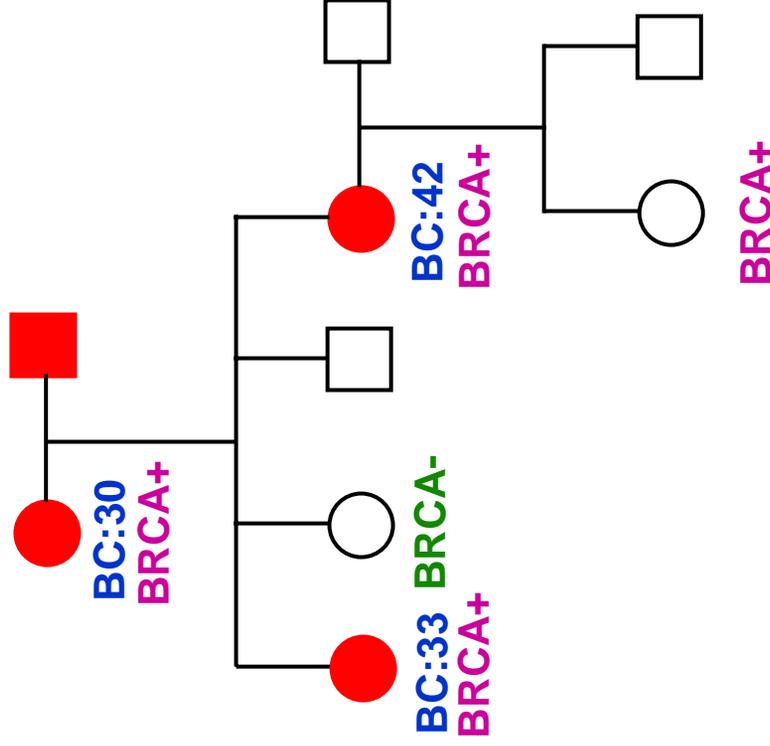


- c) *Retroviren können nach Infektion einer Wirtszelle ihr virales Erbgut in die Wirts-DNA einbauen. Das Virusgenom enthält mutierte Versionen zellulärer Proto-Onkogene (so genannte v-Onkogene (v = viral)). Benennen Sie mögliche Auswirkungen einer retroviralen Infektion und erläutern Sie den Vorteil für das Virus.*

Bei Expression der retroviralen Onkogene teilt sich die infizierte Zelle, auch wenn physiologisch keine Teilungsaktivität initiiert wurde. Es kommt zur Tumorbildung. Durch die Zellteilung wird das retrovirale Genom auf alle Tochterzellen verteilt, die dann allesamt potenzielle Produktionsfabriken neuer Retroviren sind. (enormer Selektionsvorteil durch Einbau eukaryontischer Gene; bemerkenswert vor dem Hintergrund, dass Viren hinsichtlich des Verpackens der eigenen Erbsubstanz in die Virushülle extrem limitiert sind)

Ist Krebs erblich?

Familienstammbaum



Quelle (verändert nach): www.dfkz.de, Krebsinformationsdienst, Jan. 2008

**Erläuterungen zur Präsentation (für Lehrkraft):****Genetische Prädisposition für eine Krebserkrankung:
am Beispiel des Mammakarzinoms**

Bis heute sind nur wenige Gene bekannt, deren Veränderungen ein hohes Risiko übertragen, an Brust- oder Eierstockkrebs zu erkranken. Zu den wichtigsten „Anfälligkeitsgenen“ in der westlichen Hemisphäre gehören BRCA1 und BRCA2. Die Art und Häufigkeit von Mutationen in diesen Genen unterscheiden sich stark zwischen ethnischen Gruppen und Bevölkerungen. Die bei einer Population erhaltenen Ergebnisse sind folglich nicht auf andere übertragbar. Dieses Wissen ist von Bedeutung für die genetische Beratung von Frauen mit einem hohen Brust-/Eierstockkrebsrisiko sowie für die Entwicklung von genetischen Tests.

Frauen mit Mutationen in den BRCA1- und BRCA2-Genen haben ein erhöhtes Risiko, im Laufe ihres Lebens an Brust- oder Eierstockkrebs zu erkranken. Diejenigen, die erkranken, unterscheiden sich beträchtlich: sowohl im Alter bei der Brustkrebsdiagnose als auch in der Körperseite, an welcher der Tumor auftritt. Diese interindividuelle Variabilität tritt sogar bei verwandten Frauen auf, die alle die gleiche Mutation tragen.

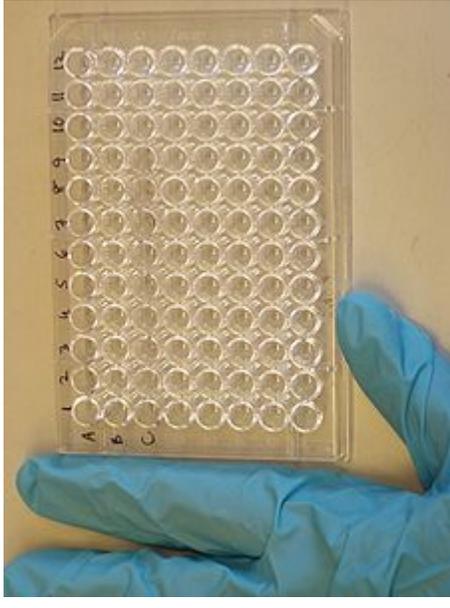
Diese Beobachtungen lassen vermuten, dass die mit BRCA-Mutationen assoziierten Brust- und Eierstockkrebsrisiken nicht bei allen Mutationsträgerinnen gleich sind und es folglich Faktoren geben muss, die diese Risiken modifizieren. Diese zu kennen ist von großer Bedeutung für die Vorsorge und die Betreuung von Frauen, die eine hohe Anfälligkeit für erblichen Brustkrebs haben.

Quelle: <http://www.dkfz.de/de/mammakarzinom/aetiologie.html>

ELISA (= Enzyme-linked-immunosorbent-assay)

Immunologisches Verfahren zur Bestimmung von Antigenen – Antikörpern:

- qualitativ (positiv vs. negativ) oder quantitativ (Konzentration)
- Nachweis: a) Antigene von Krankheitserregern
b) Antikörper gegen Krankheitserreger (z.B. bei HIV od. Impfstatus)
c) Dopingsubstanzen (z.B. EPO)
d) Allergene in Nahrungsmitteln (z.B. Nüsse)
- Sensitivität: im Durchschnitt bei 50 ng/ml
(Spezialfälle: 10 pg/ml)
- 1971 entwickelt
(davor wurden Antigene oder Antikörper-Nachweise
über Radioaktiv-Markierung geführt (Radioimmunassay))



Mikrotiterplatte für ELISAs

(Bildquelle: <http://en.wikipedia.org/wiki/ELISA>)

ELISA (= Enzyme-linked-immunosorbent-assay)

Funktionsprinzip:

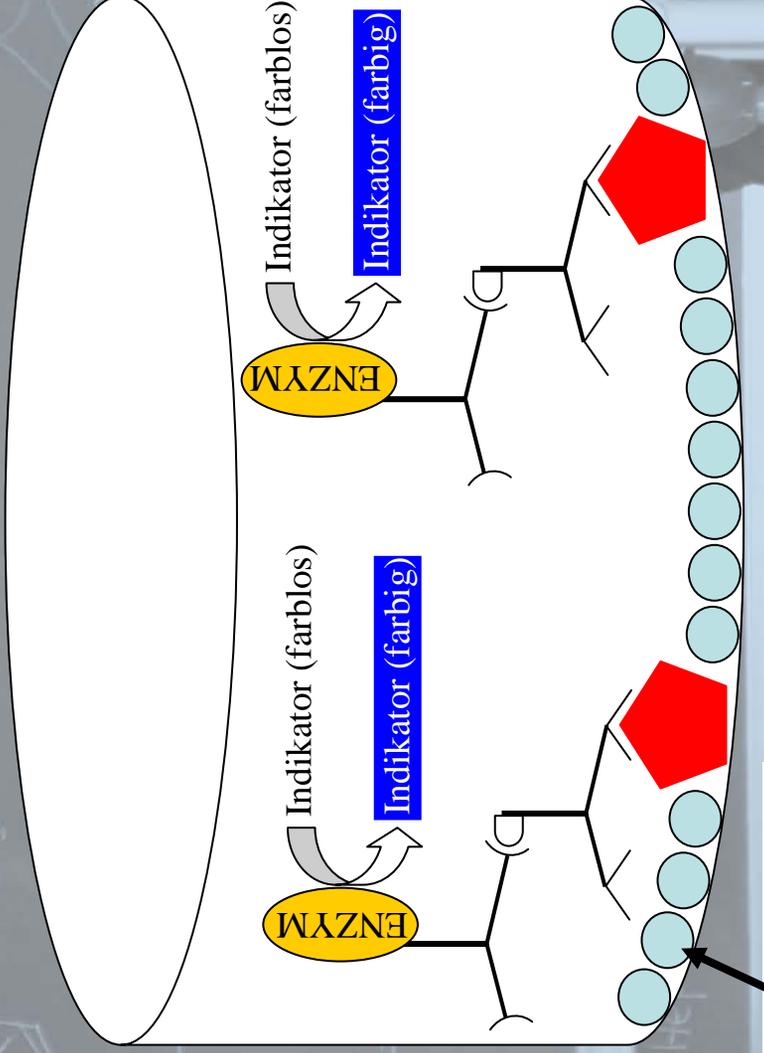
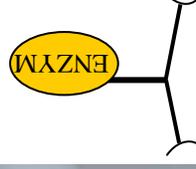


Antigen



Antikörper

Sekundär
-antikörper
+ Enzym

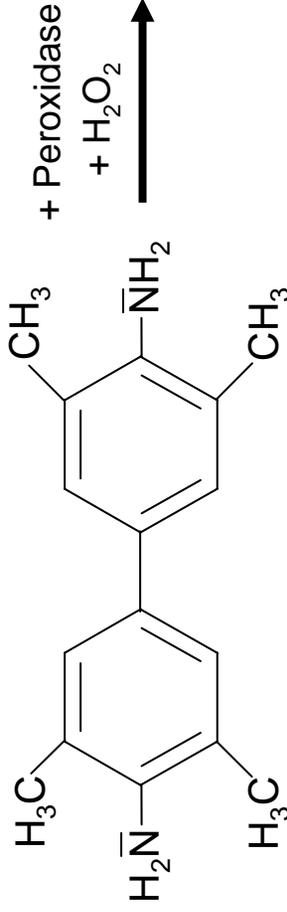


Blockierungsprotein

Reaktionsgefäß
aus Kunststoff

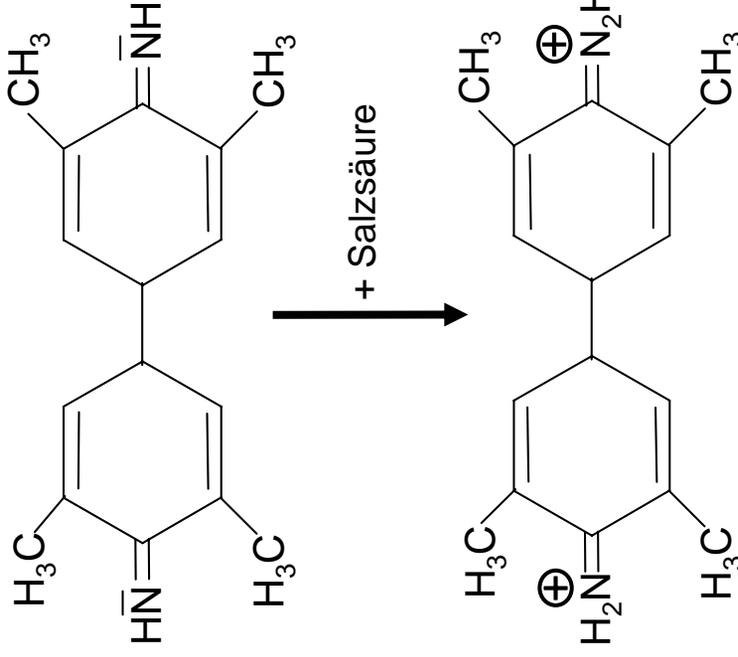
Beispiel für Enzym-katalysierte Farbreaktion:

3,3',5,5'-Tetramethylbenzidin (TMB)
(farblos)



Warum muss man nach einer gewissen Zeit konz. Säure in die Reaktionsgefäße geben?

3,3',5,5'-Tetramethyl-4,4'-diiminobiphenylchinon (blau)



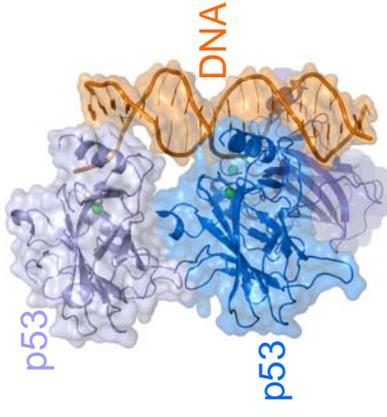
3,3',5,5'-Tetramethyl-4,4'-diiminobiphenylchinon-Dikation (gelb)

ELISA (= Enzyme-linked-immunosorbent-assay)

Warum ELISA zum Nachweis von p53-Antikörpern zur Tumordiagnostik?

Fakten:

- mutiertes p53 intrazellulär angehäuft (bei Wildtyp-p53 nicht)
- Antikörperbildung gegen p53 möglich (bei Wildtyp-p53 nicht)
- p53-Antikörper-Bildung erfolgt bereits zu einem frühen Stadium der Erkrankung
- p53-Antikörper durch ELISA-Methodik im Blutserum der Patienten nachweisbar
(bei etwa 40% von Patienten mit Tumoren in Lunge oder Darm)



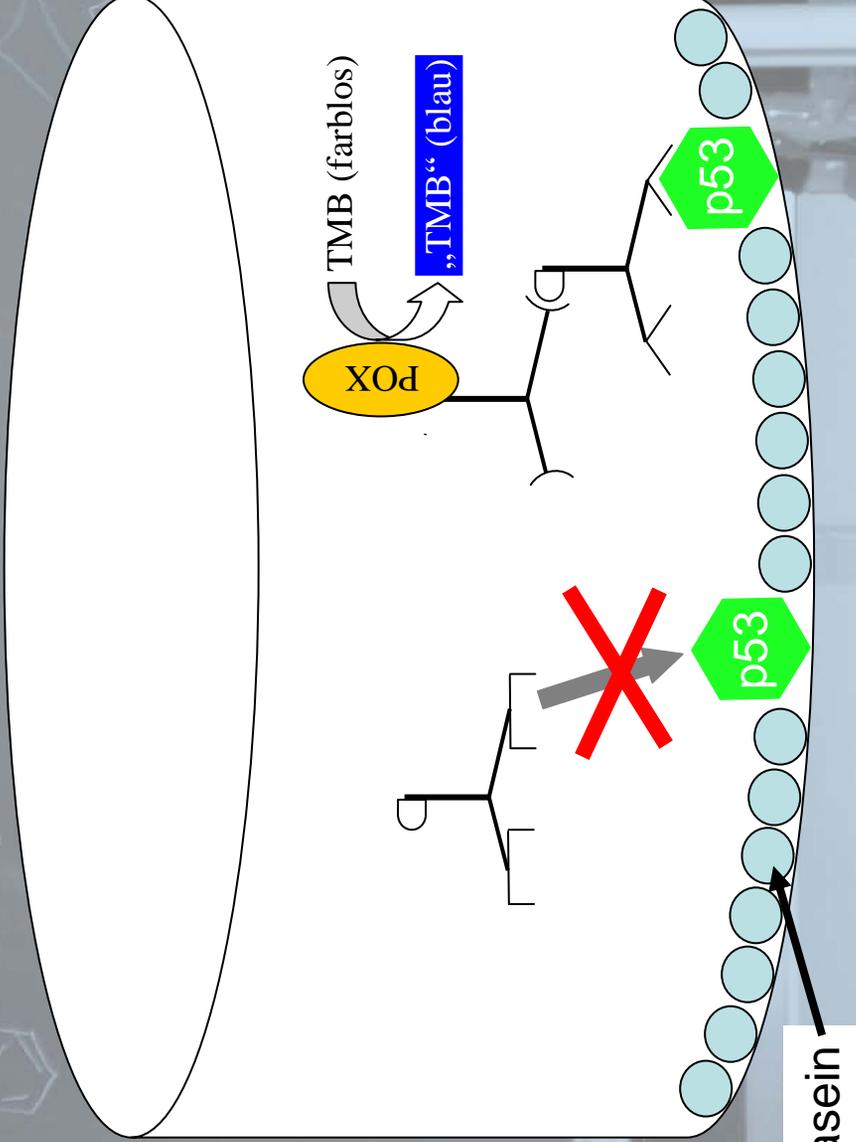
3 p53-Moleküle binden an DNA
(Bildquelle: <http://en.wikipedia.org/wiki/p53>)

Vorteile:

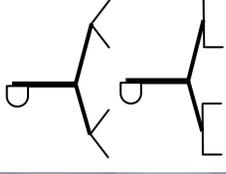
- Grundsatz: je früher Tumor entdeckt wird, desto besser die Heilungschancen
- herkömmliche Diagnoseverfahren (z.B. Röntgen, Abtasten) bei bestimmten Tumorarten nicht effektiv (z.B. Lunge)
- ELISA kostengünstig (vs. CT) und wenig belastend für Patienten (vs. Biopsie)

ELISA (= Enzyme-linked-immunosorbent-assay)

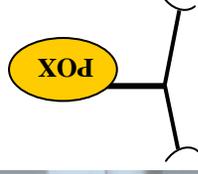
Nachweis humaner p53-Antikörper in Patientenserum:



Tumorsuppressor-Protein p53



Antikörper im Patienten-serum



anti-hlgG*-Antikörper + Peroxidase

Casein

* hlgG = humanes Immunglobulin G

Arbeitsblatt 9: Praktikumsanleitung:

Nachweis von p53-Antikörpern in Patientenseren - Die Suche nach der Nadel im Heuhaufen ist einfacher -

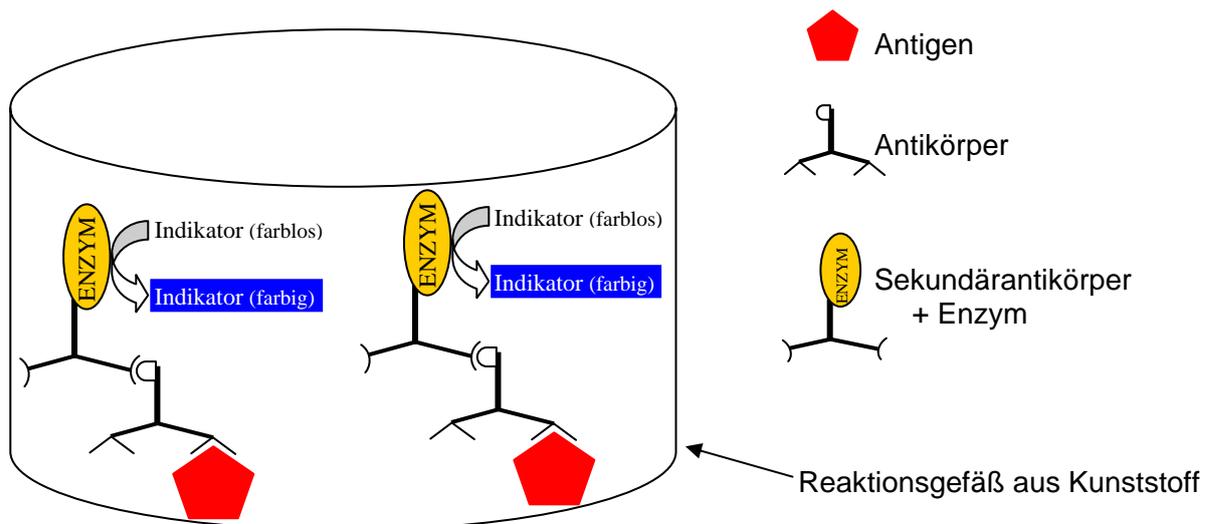
I. Theoretische Einführung:

Das Testverfahren

Immunologische Nachweisverfahren, also solche, die sich die Wechselwirkung von Antikörpern mit Antigenen zunutze machen, sind alltägliche Untersuchungsmethoden in klinischen Diagnoselaboren und der biomedizinischen Grundlagenforschung. Sie werden beispielsweise zur Identifizierung von Krankheitserregern wie Bakterien und Viren, bei der Überprüfung der Antikörperproduktion nach einer Impfung oder beim Nachweis bestimmter Hormone beim Schwangerschaftstest verwendet.

Ein Beispiel eines solchen Nachweisverfahrens ist der so genannte "Enzyme Linked Immunosorbent Assay" oder kurz **ELISA** (deutsch: enzymgekoppelter Immunnachweistest). Die Immunreaktion verläuft zwischen einem bestimmten Antigen, das auf einer Kunststoffoberfläche gebunden ist, und einem spezifischen Antikörper. Die Bindung der Antikörper an die immobilisierten Antigene kann auf verschiedene Weise nachgewiesen werden. Bei der gängigen indirekten Methode wird der spezifisch gebundene Antikörper durch einen zweiten Antikörpertyp nachgewiesen. An diesem so genannten Sekundärantikörper ist seinerseits ein Enzym (z.B. Peroxidase) kovalent gekoppelt. Dieses Enzym katalysiert eine Farbreaktion (von farblos zu farbig); die Intensität der Färbung kann fotometrisch gemessen werden. Je nach Versuchsanordnung dient der ELISA zur quantitativen Bestimmung von Antigenen bzw. Antikörpern. Die Methode zeichnet sich durch eine hohe Spezifität und Sensitivität aus und ist innerhalb kurzer Zeit durchführbar.

Schematische Darstellung: Funktionsprinzip eines ELISAs





ELISA und Krebs?

Seit seiner Entdeckung 1979 durch ARNOLD LEVINE und DAVID LANE ist das Tumorsuppressor-Protein p53 zum bestuntersuchten Protein geworden. Derzeit erscheinen zu p53 jährlich Tausende wissenschaftliche Veröffentlichungen; in der öffentlich zugänglichen Datenbank „PubMed“ der amerikanischen National Institutes of Health (NIH) sind allein fast 50.000 gesammelt. Wie ein „Wächter“ verhindert p53 bei Anhäufung von Mutationen den Eintritt in die Zellteilung und kann somit als „Schutzengel des Genoms“ bezeichnet werden. Wird p53 durch Mutationen selbst funktionsuntüchtig, können sich Zellen zu bösartigen Tumorzellen verwandeln. p53 ist das am häufigsten mutierte Gen in menschlichen Tumorzellen; 50% aller Tumore weisen veränderte p53-Proteine auf.

Unter Normalbedingungen liegt das Protein p53 in Zellen inaktiv und in sehr geringen Mengen im Zellkern vor, da es permanent aus dem Kern transportiert wird, um im Cytoplasma abgebaut zu werden. Ganz anders sieht die Situation bei verändertem p53 aus: es kommt zur intrazellulären Anhäufung großer Mengen von verändertem p53. Dies kann sogar zu einer Aktivierung des Immunsystems führen. Das Immunsystem reagiert auf das ihm unbekannte p53 wie z.B. auf einen Krankheitserreger und stellt Antikörper gegen p53 her. Neuere Erkenntnisse in der biomedizinischen Forschung haben ergeben, dass bei 40% der Patienten mit einem schlecht diagnostizierbaren, bösartigen Tumor (z.B. Lunge, Darm) zu einem frühen Stadium der Erkrankung p53-Antikörper im Blutserum nachgewiesen werden können.

II. Praktikumsanleitung:

Nachweis von p53-Antikörpern in Patientenseren

- Alarmstufe rot: Welches Serum ist verdächtig? -

Reagenzien:

- **Antigen-Lösung:** h-p53 = rekombinantes, menschliches Tumorsuppressor-Protein p53 in gereinigter Form
- **Block-Lösung:** 5% Milchpulver in Waschpuffer
- **Serum P (= Positiv-Kontrolle):** menschliches Serum mit p53-Antikörpern
- **6 Patientenseren A bis F,** für die zu bestimmen ist, ob p53-Antikörper nachweisbar sind
- **Verdünnungspuffer:** Casein 2 mg/ml in PBS-Tween
(PBS = Phosphat gepufferte physiologische Salzlösung pH 7,4, Tween20 = Detergenz)
- **Anti-HumanIgG-Pox:** Anti-Mensch-Immunglobulin-Antikörper mit Peroxidase gekoppelt, 1:10 000 verdünnt
- **Waschpuffer:** PBS-Tween
- **Substratlösung:** 100 µg/ml TMB, 0,1µl/ml H₂O₂ in 0,1 M Natriumacetat-Puffer pH 6,0
(TMB = 3,3',5,5'-Tetramethylbenzidine, H₂O₂ = Wasserstoffperoxid)
- **Stopplösung:** 1 M Salzsäure

Plastik und Geräte:

Reaktionsgefäße, Ständer für Reaktionsgefäße, Mikropipetten 2-20µl, 20-200µl, 200-1000µl, Papierhandtücher, Pipettenspitzen, Handschuhe, Schutzbrillen, Reagenzienschalen

Arbeitsschritt

Wichtige Hinweise

Arbeitsschritt 1: Bindung von Antigen p53

Pipettieren Sie jeweils **50 µl des Antigens p53** in die beschrifteten Vertiefungen des Mikrotiterstreifens und lassen Sie die Proben 5 Minuten stehen.

Entleeren Sie danach die Platte und drücken Sie die Platte mit den Öffnungen nach unten auf einen Stapel Papiertücher; klopfen Sie die Platte vorsichtig aus.

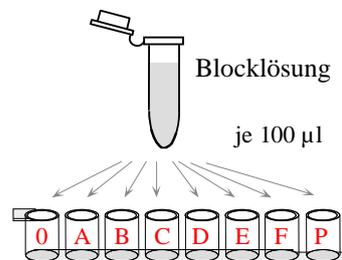
Die Proteine binden unspezifisch an die Kunststoffoberfläche.

Die Pipettenspitze muss nicht gewechselt werden.



Arbeitsschritt 2:

Pipettieren Sie **100 µl Blocklösung** in die Vertiefungen des Mikrotiterstreifens.



Bei diesem Schritt werden die unspezifischen Bindungsstellen auf der Oberfläche des Mikrotiterstreifens blockiert.

Die Pipettenspitze muss nicht gewechselt werden.

Lassen Sie den Ansatz 5 Minuten stehen.
Entleeren Sie den Streifen (siehe oben).

Arbeitsschritt 3: Herstellung der Serum-Verdünnungen

50 µl des Standard-Serums „P“ (= Positiv-Kontrolle) bzw. der **Patientenserum „A-F“** sind in Reaktionsgefäße vorgegeben. Hierzu jeweils 200 µl Verdünnungspuffer geben und durch mehrmaliges Auf- und Abpipettieren (nicht schütteln) mischen.

Vorsicht: menschliche Blutseren können Krankheitserreger enthalten !!!!, Handschuhe tragen !!!

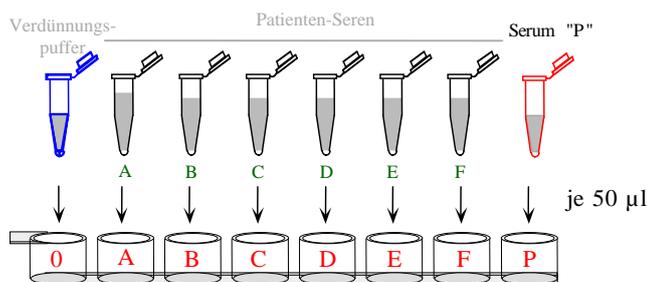
Bei diesem Arbeitsschritt die Pipettenspitze wechseln.

Arbeitsschritt 4:

Pipettieren Sie **50 µl des Serums „P“ (= Positiv-Kontrolle)** sowie je **50 µl der Patienten-Seren A-F** aus den Reaktionsgefäßen in die entsprechenden Vertiefungen des Mikrotiterstreifens. In die Vertiefung „0“ werden 50 µl Verdünnungspuffer pipettiert.

Bei diesem Schritt binden die Antikörper im Serum an das auf der Platte gebundene Antigen.

Bei diesem Arbeitsschritt die Pipettenspitze wechseln.

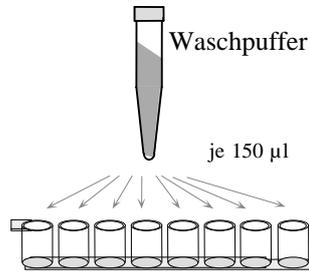


Lassen Sie den Ansatz 15 Minuten stehen.
Entleeren Sie die Streifen (siehe oben).

Zusatzaufgabe:
Während der Inkubationszeit Informationsblatt 7 zu p53 lesen!
(Der Rest ist Hausaufgabe!)

Arbeitsschritt 5: Waschen des Mikrotiterstreifens

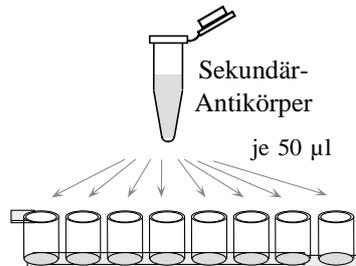
Befüllen Sie die Vertiefungen der Mikrotiterstreifen mit jeweils **150 µl Waschpuffer**. Entleeren Sie die Streifen erneut (siehe oben).



Wiederholen Sie den Waschvorgang noch 2 mal.

Arbeitsschritt 6: Bindung des Sekundär-Antikörpers

Pipettieren Sie **50 µl des Sekundär-Antikörpers** in die Vertiefungen des Mikrotiterstreifens.



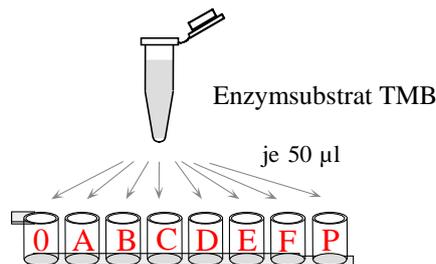
Warten Sie 5 Minuten.
Entleeren Sie den Streifen (siehe oben).

Arbeitsschritt 7: Waschen des Mikrotiterstreifens

Waschen Sie den Streifen erneut wie in **Arbeitsschritt 5** beschrieben.

Arbeitsschritt 8: Farbreaktion

Pipettieren Sie **im Abstand von 15 Sekunden je 50 µl Enzymsubstrat TMB** in die Vertiefungen des Mikrotiterstreifens. Beginnen Sie bei Vertiefungen „0“.



Warten Sie nach der letzten Zugabe des Enzymsubstrats genau 3 Minuten.

Wichtige Hinweise

Das Waschen entfernt alle unspezifischen Antikörper und anderen Serumproteine.

Die Pipettenspitze muss nicht gewechselt werden.

Bei diesem Schritt binden die Sekundär-Antikörper an die Antikörper aus dem Serum.

Die Pipettenspitze muss nicht gewechselt werden.

Das Waschen entfernt nicht- bzw. unspezifisch gebundene Sekundär-Antikörper.

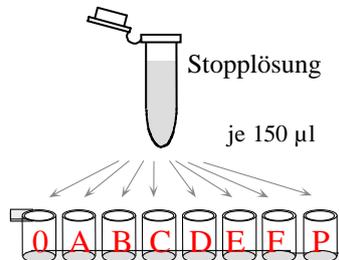
Die Pipettenspitze muss nicht gewechselt werden.

Die Umsetzung des Substrats durch die an den Sekundär-antikörper gekoppelte Peroxidase führt zur Bildung eines blauen Farbstoffes.

Die Pipettenspitze muss nicht gewechselt werden.

Arbeitsschritt 9: Abstoppen der Reaktion

Pipettieren Sie in der gleichen Reihenfolge wie in Arbeitsschritt 9 im **Abstand von 15 Sekunden je 150 µl Stopplösung** in die Vertiefungen des Mikrotiterstreifens. Beginnen Sie bei Vertiefung „0“.



Wichtige Hinweise

Vorsicht: Salzsäure ist stark ätzend!!!!, Handschuhe und Schutzbrille tragen!!!

Die Verschiebung des pH-Wertes durch die Stopplösung beendet die Reaktion und führt zu einem Farbumschlag nach Gelb. Nach dem Abstoppen bleibt die Farbintensität stabil.

Die Pipettenspitze muss nicht gewechselt werden.

Quelle (verändert nach): Dr. Thomas Wendt, Dr. Rolf Lutz, Dr. Fred Engelbrecht: ExploHeidelberg / Lernlabor, Im Neuenheimer Feld 582, D-69120 Heidelberg, Tel.: 06221/421403, Fax: 06221/421410, eMail: lernlabor@explo-heidelberg.de

Informationsblatt 7:

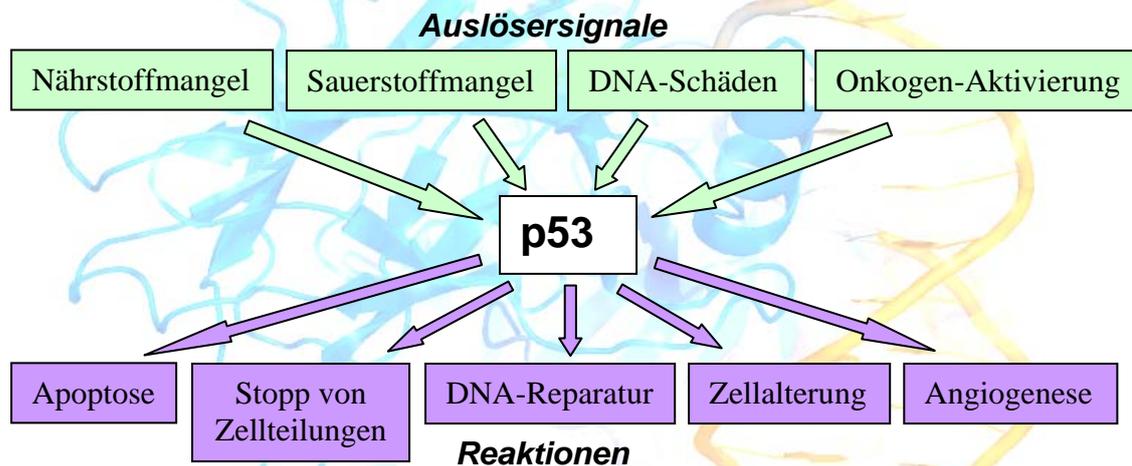
p53 – Schutzengel des Genoms

Das Tumorsuppressor-Protein p53 ist ein Transkriptionsfaktor, dessen Gen beim Menschen auf dem kurzen Arm von Chromosom 17 lokalisiert ist. In der Kurzbezeichnung steht der Buchstabe p für Protein und 53 für die Molekülmasse in Kilodalton, wie sie in der Gelelektrophorese ermittelt wurde. Das menschliche p53 ist 393 Aminosäuren lang und besitzt 7 Domänen:



Domäne	Position	Funktion
AD 1	1-42	Aktivierung weiterer Transkriptionsfaktoren (z.B. für Gene von DNA-Reparaturenzymen)
AD 2	43-63	Aktivierung der Apoptose
PR	80-94	
DBD	100-300	DNA-Bindungsregion
OD	307-355	Bindungsregion für weitere p53; p53 ist erst nach Zusammenlagerung von 4 p53-Proteinen funktions-tüchtig (= Tetramerisierung)
NLS	316-325	Signal für den Transport in den Zellkern
DRDB	356-393	regelt DNA-Bindung nach unten

Bereits beim Kapitel über Apoptose wurde erläutert, dass unterschiedliche extra- und intrazelluläre Signale eine Zelle in den programmierten Zellselbstmord treiben können. Das p53 zeigt hinsichtlich seiner Aktivierung ein vergleichbares Spektrum; p53 ist sogar in der Lage auf unterschiedliche Signale verschiedenartige Prozesse zu initiieren. Hier ein Überblick:



Wie kann ein einzelnes Protein so etwas leisten???????????????????

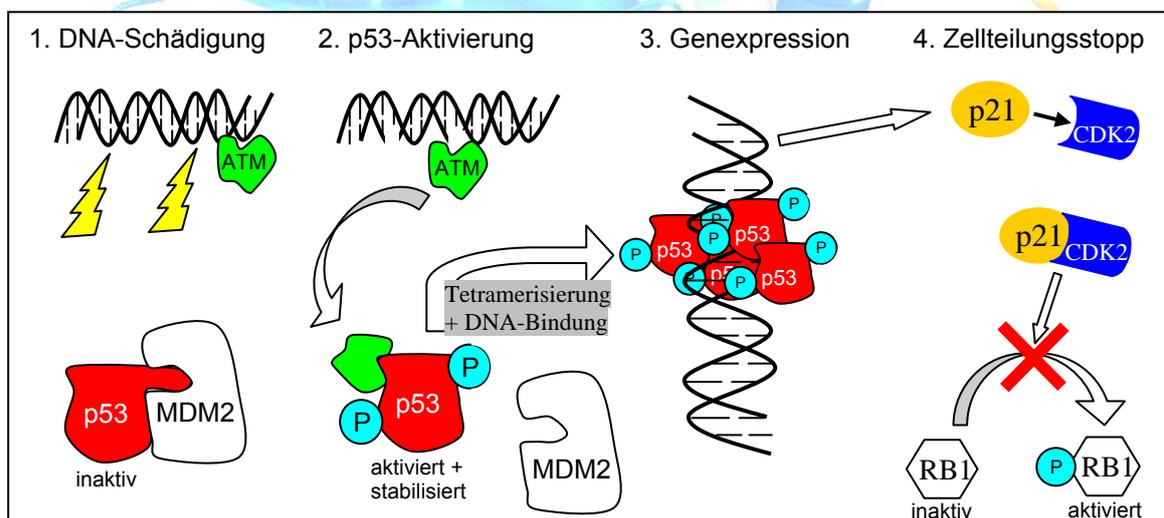
Glossar:
Dalton (Da): nach dem englischen Naturforscher John Dalton benannte Masseeinheit, die bei Masseangaben von Biomolekülen verwendet wird (1Da = 1u = 1,660 · 10⁻²⁷ kg; 1 Kilodalton = 1.000 u)
Gelelektrophorese: Methode zur Auftrennung von Gemischen elektrisch geladener hochmolekularer Stoffe (vor allem Proteine, Nukleinsäuren)
Domäne: Bereich eines Proteins mit definierter Funktion und Konformation innerhalb der Tertiärstruktur

Unter Menschen würde man beispielsweise miteinander reden oder eine Nachricht schreiben. p53 kann zwar einiges, aber weder hören noch lesen. Dennoch werden intrazellulär z.B. von der Zelloberfläche in den Zellkern oder zwischen benachbarten Zellen Informationen versandt. Dies geschieht auf molekularer Ebene immer nach dem gleichen Prinzip: durch eine chemische Reaktion mit einem Enzym oder Zusammenlagerung verschiedener Moleküle wird die dreidimensionale Struktur eines Proteins verändert. Die Variationsbreite solcher so genannter posttranslationaler Modifikationen ist enorm: z.B.

- Phosphorylierung-Dephosphorylierung (Anfügen oder Entfernen einer Phosphat-Gruppe)
- Glykosylierung-Deglykosylierung (Anfügen oder Entfernen versch. Zuckerreste)
- Methylierung-Demethylierung (Anfügen oder Entfernen einer CH₃-Gruppe)
-u.a.m.

Das p53 ist ein Paradebeispiel, wie unterschiedliche chemische Veränderungen an verschiedenen Stellen im Molekül unterschiedliche Prozesse in Gang setzen können. Beispiel einer Signalkaskade infolge von DNA-Schädigung:

1. p53 ist in normalen Zellen aufgrund der Bindung an das Protein MDM2 inaktiv; p53 kommt nur in geringen Mengen vor, weil MDM2 eine chemische Veränderung bewirkt, wodurch p53 aus dem Zellkern transportiert wird und im Cytoplasma abgebaut wird.
2. DNA-Schäden infolge von Strahlen oder Chemikalien aktivieren bestimmte Enzyme (= Kinasen wie ATM), die an p53 Phosphat-Gruppen binden (= phosphorylieren) → MDM2 kann nicht länger an p53 binden → p53-Moleküle bilden im Kern stabile Vierer-Einheiten (= Tetramere).
3. p53-Tetramere sind Transkriptionsfaktoren: sie binden an bestimmte Stellen der DNA und stimulieren die Bildung weiterer Proteine (z.B. p21) → p21 bindet an bestimmte Enzyme, die den Eintritt in die Zellteilung bewirken (z.B. CDK2), und inaktiviert sie.
4. die Inaktivierung von CDK2 verhindert die Phosphorylierung des Proteins RB1 → Zelle kann die G1-Phase des Zellzyklus nicht verlassen (Stopp jeglicher Zellteilungen).



Solange Kinasen wie ATM infolge von DNA-Schäden aktiviert sind, wird der Zellteilungsstopp aufrechterhalten. Konnten DNA-Reparaturenzyme die Schäden beheben, wird diese Signalkaskade gestoppt und die Zelle kann sich wieder teilen. Für die Auslösung von Prozessen wie Apoptose gibt es vergleichbare Signalkaskaden, die jedoch durch andere Proteine und Enzyme gesteuert werden.

Quellen (Dez. 2008):

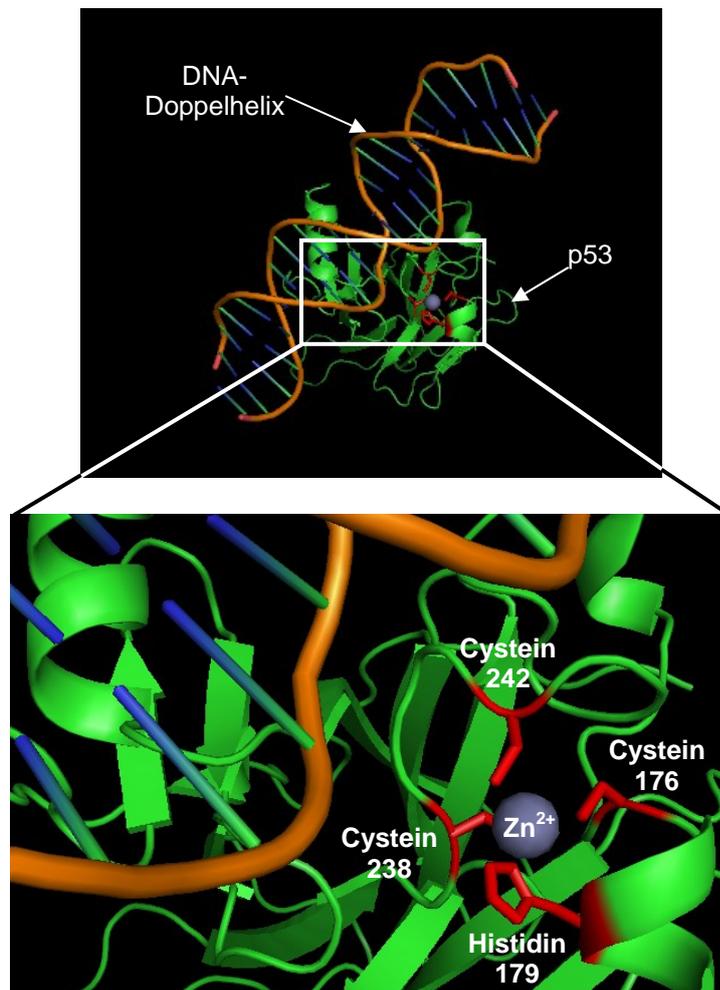
1. <http://en.wikipedia.org/wiki/p53>
2. p53 in health and disease, K. H. Vousden and D. P. Lane, Nature Reviews, 2007, Vol. 8, S. 275 ff
3. <http://p53.free.fr/index.html>

Arbeitsblatt 10:

**Wie führt der Flügelschlag eines Schmetterlings zum GAU? – oder:
Warum kann ein einzelnes Protein eine Zelle ins Chaos stürzen?**

Das Tumorsuppressor-Protein p53 ist ein „Multitasker“, der durch spezifische Bindung an DNA oder andere Proteine Vorgänge wie Apoptose, Zellteilung oder Angiogenese steuert. Wie kann p53 aus einer Vielzahl von Molekülen innerhalb der Zelle genau das Richtige auswählen? 1894 prägte der deutsche Chemiker EMIL FISCHER die Modellvorstellung vom „**Schlüssel-Schloss-Prinzip**“ und umschrieb damit am Beispiel von Enzymen und ihren Substraten Molekülwechselwirkungen, die auf einem exakten Ineinandergreifen von Oberflächenformen und chemischen Gruppen beruht. Durch technische Neuerungen konnte nicht nur der direkte Beweis für die Richtigkeit von FISCHERS Hypothese beim Enzym-Substrat-Komplex geliefert werden; sie wird mittlerweile auch als Grundprinzip für alle spezifischen Interaktionen auf molekularer Ebene anerkannt (z.B. Antigen-Antikörper, Hormon-Hormonrezeptor, Zell-Zell-Adhäsion, Virusinfektion von Zellen).

Nach Kristallisation der Moleküle können mittels Röntgenstrahlen so genannte Beugungsmuster beobachtet werden, aus denen computergestützt die exakte räumliche Position jedes Atoms im Molekül berechnet werden kann (= Röntgenstrukturanalyse). Neben Sequenzdaten für Nukleinsäuren und Proteine vieler Organismen existieren mittlerweile Abermillionen von 3D-Strukturdaten, die am Computerbildschirm visualisiert werden können.



Bändermodell:

Tumorsuppressorprotein p53 bindet spezifisch an DNA-Sequenz

Ausschnittvergrößerung

hellgrün: Darstellung der Sekundär- und Tertiärstruktur des p53-Moleküls ohne Seitenketten der Aminosäuren

rot: Aminosäuren mit Seitenketten, die den Zinkfinger ausbilden; Zahl gibt die Position der Aminosäure im Protein an

grau: Zink-Ion (stabilisiert Konformation der Proteinregion)

(**Zinkfinger:** Struktur aus Cystein- und Histidinresten mit einem zentralen Zink-Ion, die Proteinregion stabilisiert und zur spezifischen DNA-Bindung befähigt)

Aufgaben:

- a) Markieren Sie die 4 Aminosäuren, die für die Ausbildung des so genannten Zinkfingers verantwortlich sind, innerhalb der angegebenen Peptidsequenzen mit rot. (im Einbuchstabencode für Aminosäuren: C = Cystein; H = Histidin)

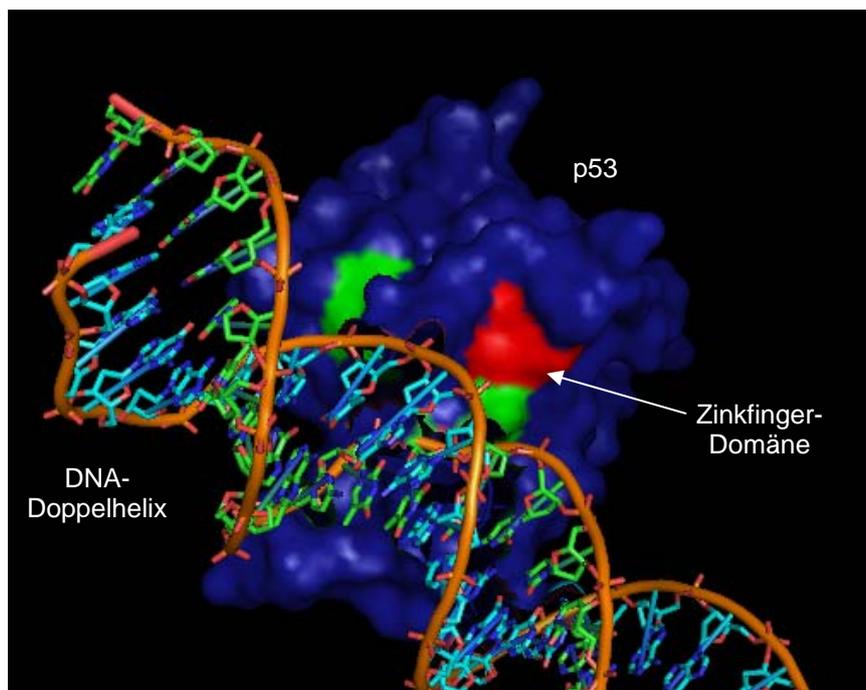
Ausschnitt der Aminosäuresequenz von menschlichem Wildtyp-p53:

94	SSSVPS	100	QKTYQGSYGF	110	RLGFLHSGTA	120	KSVTCTYSPA
130	LNMFCQLAK	140	TCPVQLWVDS	150	TPPPGTRVRA	160	MAIYKQSQHM
170	TEVVRRCPHH	180	ERCSDSDGLA	190	PPQHLIRVEG	200	NLRVEYLDDR
210	NTFRHSVVVP	220	YEPPEVGSDC	230	TTIHNYMCN	240	SSCMGGMNRR
250	PILTIITLED	260	SSGNLLGRNS	270	FEVRVCACPG	280	RDRRTEENL
290	RKKGEPHHEL	300	PPGSTKRALPN	310	NT		

Ausschnitt der Aminosäuresequenz einer menschlichen p53-Mutante:

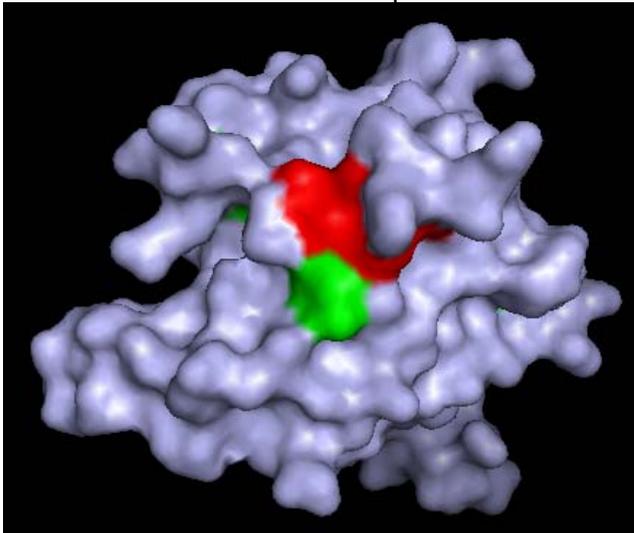
94	SSSVPS	100	QKTYQGSYGF	110	RLGFLHSGTA	120	KSVTCTYSPA
130	LNLFCQLAK	140	TCPVQLWVDS	150	TPPPGTRVRA	160	MAIYKQSQHM
170	TEVVRRCPHH	180	ERCSDSDGLA	190	PPQHLIRVEG	200	NLRAEYLDDR
210	NTFRHSVVVP	220	YEPPEVGSDC	230	TTIHNYMCY	240	SSCMGGMNRS
250	PILTIITLED	260	SSGNLLGRDS	270	FEVRVCACPG	280	RDRRTEENL
290	RKKGEPHHEL	300	PPGSTKRALPN	310	NT		

- b) Identifizieren Sie die 5 Aminosäuren, die in der p53-Mutante im Vergleich zu Wildtyp-p53 verändert sind und markieren Sie diese mit grün.
- c) Erstellen Sie eine Hypothese hinsichtlich DNA-Bindungsvermögen dieser p53-Mutante. Belegen Sie Ihre Aussage anhand der vorliegenden Abbildungen. (s. nächste Seite).

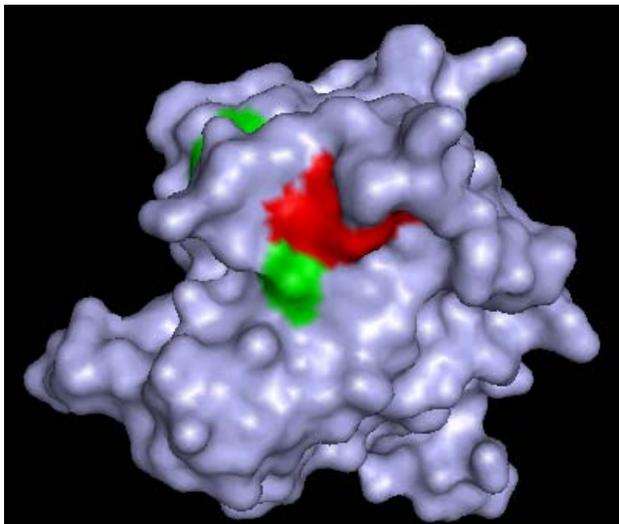
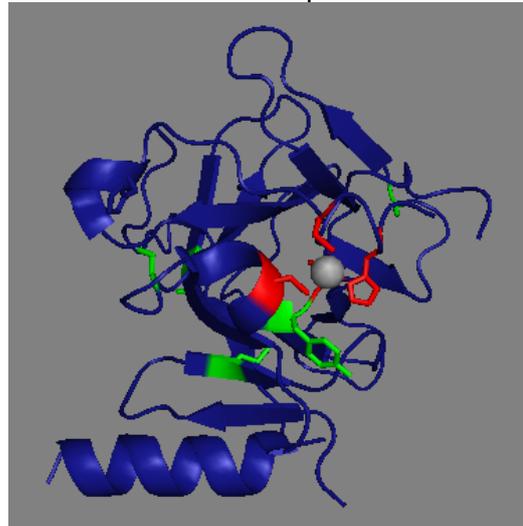


Oberflächenmodell von Wildtyp-p53 (dunkelblau) mit DNA-Doppelhelix in Bindungstasche:
Region des Zinkfingers (rot); Positionen der Aminosäureaustausche (hellgrün)

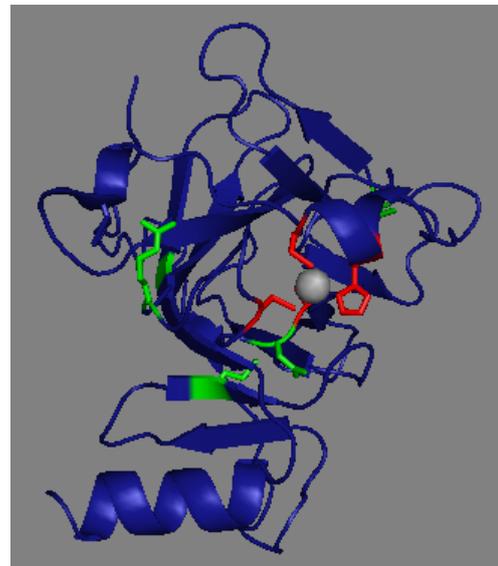
Oberflächenmodell der p53-Mutante



Bändermodell der p53-Mutante



Oberflächenmodell von p53-Wildtyp



Bändermodell von p53-Wildtyp

Weitere Hilfestellung:

Mittels des Programms PyMOL können pdb-Dateien (Original-3D-Moleküldaten aus Röntgenstrukturanalyse; pdb steht für **protein data bank**) geöffnet und Moleküle am Bildschirm auch räumlich visualisiert werden.

- Durch Gedrückthalten der **linken Maustaste** kann das dargestellte Molekül durch Bewegen der Maus im Raum gedreht werden.
- Durch Gedrückthalten der **rechten Maustaste** kann das dargestellte Molekül durch Ziehen der Maus gezoomt werden.

**Zusatzaufgabe:**

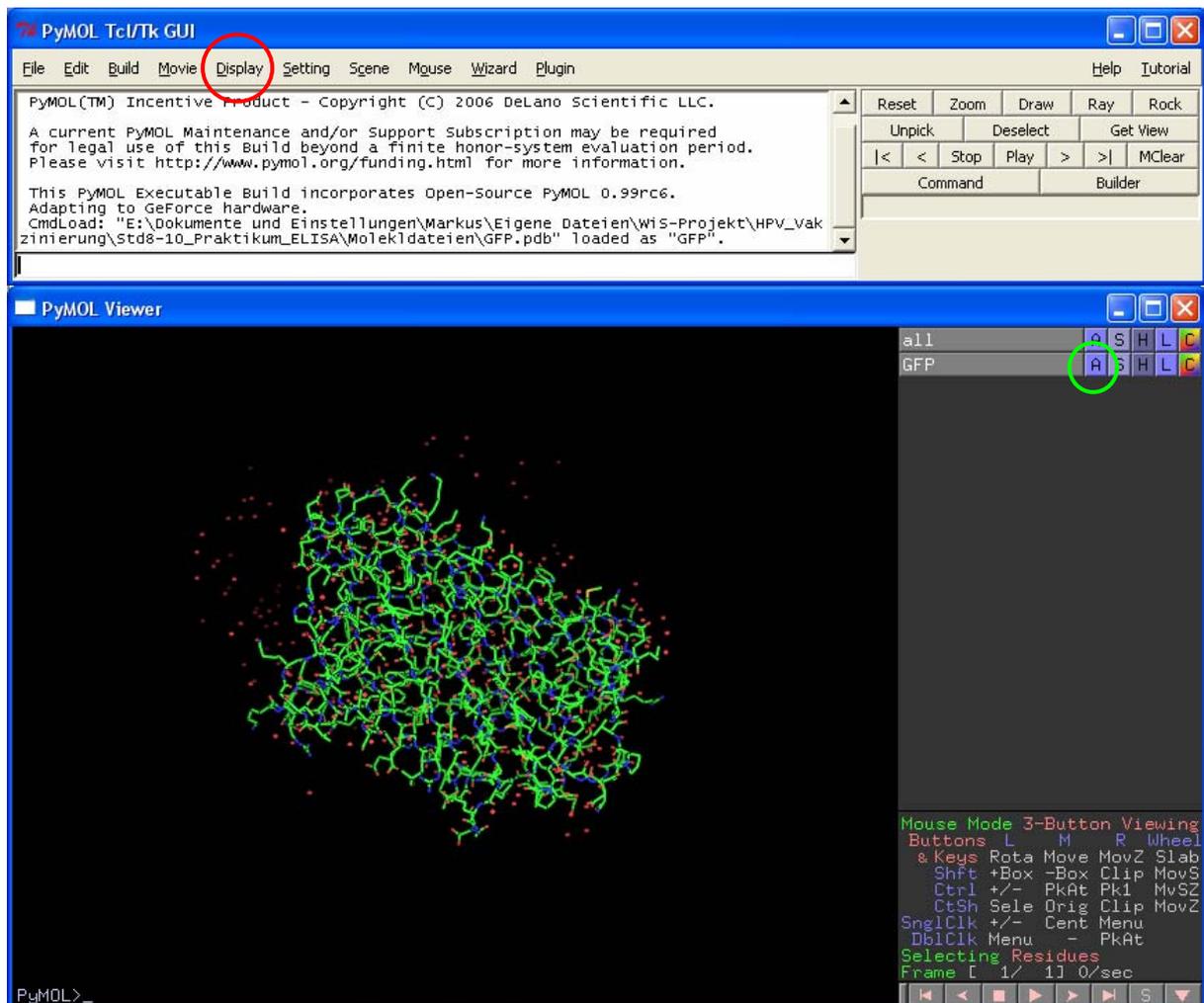
Beschreiben Sie mithilfe der Datei **GFP.pdb** den räumlichen Bau des grün fluoreszierenden Proteins (GFP) und die Lokalisation der Tripeptidsequenz -⁶⁵Ser-⁶⁶Tyr-⁶⁷Gly-, die vermutlich für die Fluoreszenz verantwortlich ist.

Glossar:

Das **grün fluoreszierende Protein** (Abkürzung **GFP**; engl. *green fluorescent protein*) ist ein Protein aus der Qualle *Aequorea victoria*, das bei Anregung mit blauem oder ultraviolettem Licht grün fluoresziert. Seine unschätzbare Bedeutung in der biologischen Forschung, insbesondere der Zellbiologie, liegt in der Möglichkeit, GFP mit beliebigen anderen Proteinen Gen-spezifisch zu kombinieren. Durch die Fluoreszenz des GFP kann so die räumliche und zeitliche Verteilung des zu untersuchenden Proteins in lebenden Zellen, Geweben oder Organismen direkt beobachtet werden. Die Bedeutung der GFP-Fluoreszenz für die Qualle ist bis dato unbekannt. Im Jahr 2008 wurde der **Nobelpreis für Chemie** für die „Entdeckung und Weiterentwicklung des grün fluoreszierenden Proteins“ verliehen.

Anleitung zur Handhabung des Programms PyMOL:

➤ Nach Öffnen der Datei müsste sich folgendes Bild ergeben:

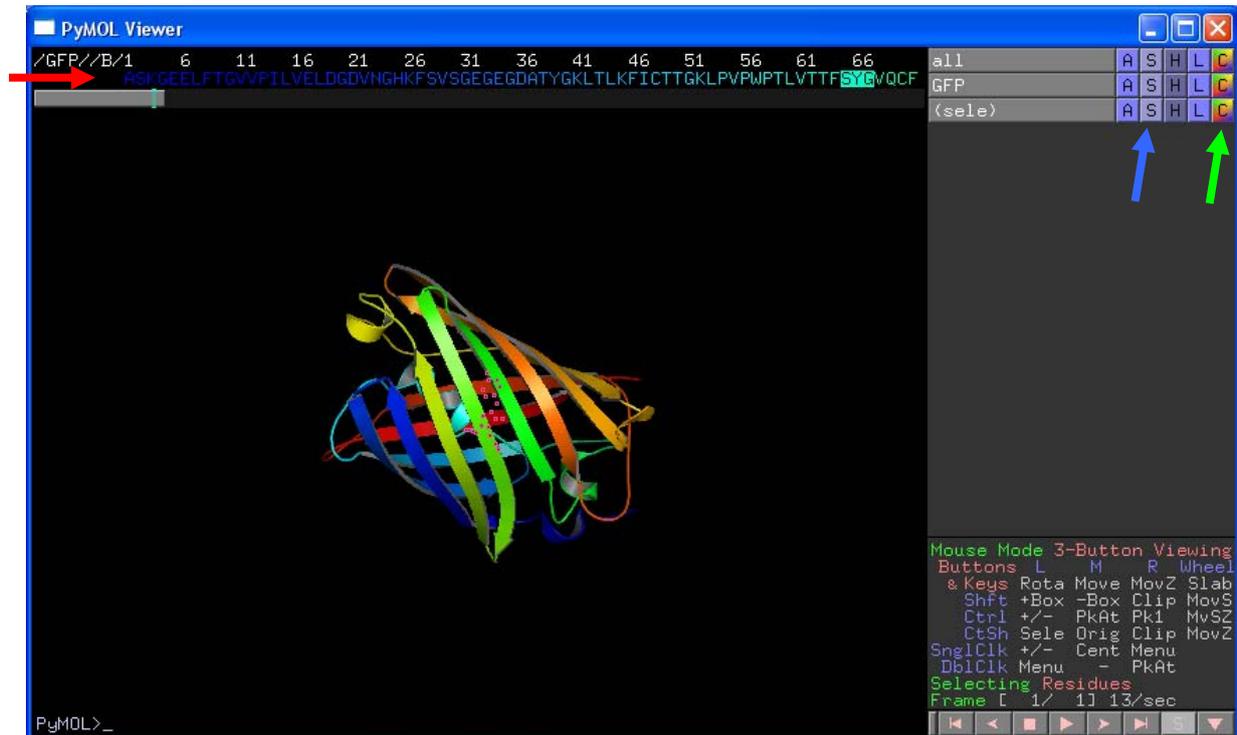


Jetzt bitte schrittweise folgen:

➤ In Menüleiste unter „Display“ → „Sequence“ wählen (s. roter Kreis)



- In der Zeile GFP „A“ anklicken (s. grüner Kreis), aus Liste „preset“ wählen und aus weiterer Liste „publication“ wählen



- Durch Gedrückthalten der **linken Maustaste** kann das visualisierte Molekül durch Bewegen der Maus im Raum gedreht werden.
- Durch Gedrückthalten der **rechten Maustaste** kann das visualisierte Molekül durch Ziehen der Maus gezoomt werden.
- In der dargestellten Aminosäuresequenz (s. roter Pfeil) die 3 Aminosäuren an Position 65-67 durch linken Mausklick markieren
- In der Zeile (sele) „C“ anklicken (s. grüner Pfeil), aus Liste „magentas“ wählen und aus weiterer Liste „magenta“ wählen
- In der Zeile (sele) „S“ anklicken (s. blauer Pfeil), aus Liste „spheres“ wählen
- Um Markierungen zu entfernen noch einmal mit linkem Mausklick auf schwarzen Hintergrund

Lösungshinweise:

Auswertung des p53-ELISAs (Praktikum):

Serum von 2 Patienten zeigt vergleichbare Farbintensität wie Positivkontrolle

→ Nachweis von p53-Antikörpern in Serum dieser Patienten positiv

→ dringender Verdacht einer Krebserkrankung muss durch weitere Untersuchungen erhärtet werden

ABER: Negativergebnis heißt für die anderen Patienten nicht zwangsläufig, dass bei ihnen keine Krebserkrankung vorliegt (denn nur bei 40% aller Krebspatienten sind p53-Antikörper im Serum nachweisbar)

Struktur-Funktionsanalyse von p53 (AB 10):

a) Markieren Sie die 4 Aminosäuren, die für die Ausbildung des so genannten Zink-fingers verantwortlich sind, innerhalb der angegebenen Peptidsequenzen mit roter Farbe.

b) Identifizieren Sie die 5 Aminosäuren, die in der p53-Mutante im Vergleich zu Wildtyp-p53 verändert sind und markieren Sie diese mit grüner Farbe.

Ausschnitt der Aminosäuresequenz von menschlichem Wildtyp-p53:

⁹⁴ SSSVPS	¹⁰⁰ QKTYQGSYGF	¹¹⁰ RLGFLHSGTA	¹²⁰ KSVTCTYSPA
¹³⁰ LNKMFCQLAK	¹⁴⁰ TCPVQLWVDS	¹⁵⁰ TPPPGTRVRA	¹⁶⁰ MAIYKQSQHM
¹⁷⁰ TEVVRR CPH H	¹⁸⁰ ERCSDSDGLA	¹⁹⁰ PPQHLIRVEG	²⁰⁰ NLRVEYLDDR
²¹⁰ NTFRHSVVVP	²²⁰ YEPPEVGSDC	²³⁰ TTIHYN MC N	²⁴⁰ SS CM GGMNRR
²⁵⁰ PILTIITLED	²⁶⁰ SSGNLLGRNS	²⁷⁰ FEVRVCACPG	²⁸⁰ RDRRTEENL
²⁹⁰ RKKGEPHHEL	³⁰⁰ PPGSTKRALPN	³¹⁰ NT	

Ausschnitt der Aminosäuresequenz einer menschlichen p53-Mutante:

⁹⁴ SSSVPS	¹⁰⁰ QKTYQGSYGF	¹¹⁰ RLGFLHSGTA	¹²⁰ KSVTCTYSPA
¹³⁰ LNK L FCQLAK	¹⁴⁰ TCPVQLWVDS	¹⁵⁰ TPPPGTRVRA	¹⁶⁰ MAIYKQSQHM
¹⁷⁰ TEVVRR CPH H	¹⁸⁰ ERCSDSDGLA	¹⁹⁰ PPQHLIRVEG	²⁰⁰ NLR A EYLDDR
²¹⁰ NTFRHSVVVP	²²⁰ YEPPEVGSDC	²³⁰ TTIHYN MCY	²⁴⁰ SS CM GGMN RS
²⁵⁰ PILTIITLED	²⁶⁰ SSGNLLGR DS	²⁷⁰ FEVRVCACPG	²⁸⁰ RDRRTEENL
²⁹⁰ RKKGEPHHEL	³⁰⁰ PPGSTKRALPN	³¹⁰ NT	

Aminosäureaustausche in der p53-Mutante (grün markiert):

Position 133 von M (Methionin) zu L (Leucin); Position 203 von V (Valin) zu A (Alanin);

Position 239 von N (Asparagin) zu Y (Tyrosin); Position 249 von R (Arginin) zu S (Serin);

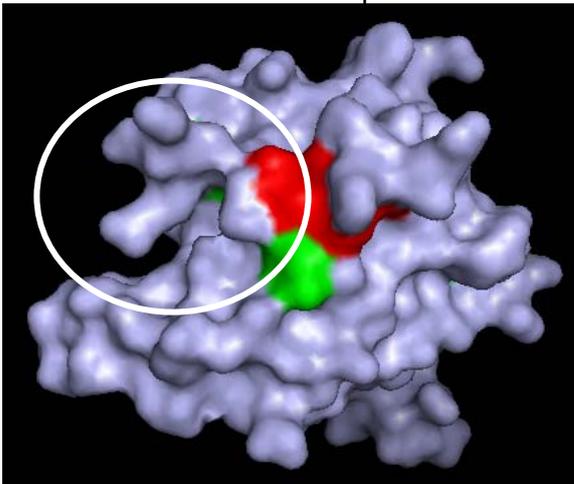
Position 268 von N (Asparagin) zu D (Asparaginsäure)

c) Erstellen Sie eine Hypothese hinsichtlich dem DNA-Bindungsvermögen dieser p53-Mutante. Begründen Sie Ihre Annahme mithilfe der dargestellten Abbildungen (s. nächste Seite).

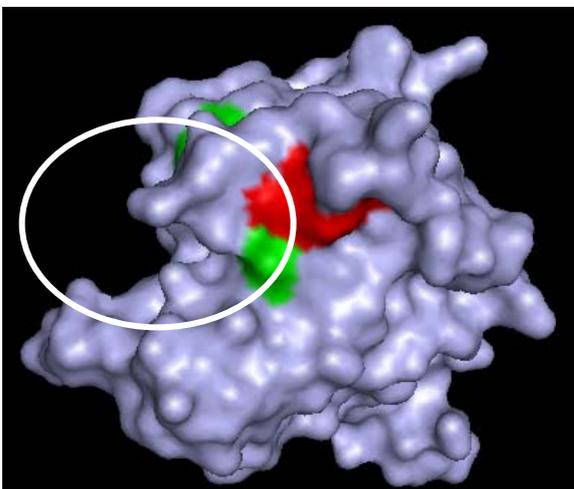
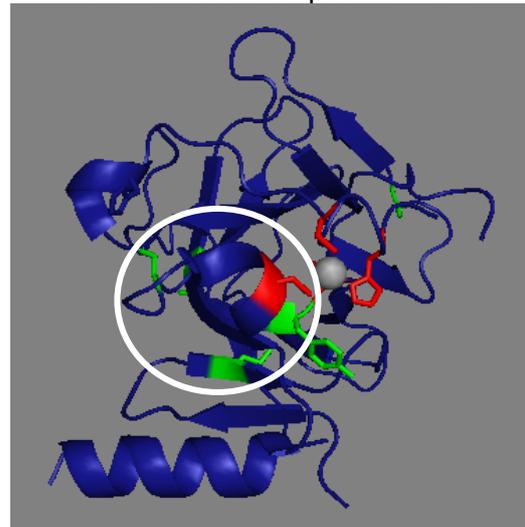
Mögliche Hypothesen:

1. p53-Mutante kann noch an DNA binden, weil Zinkfinger von Aminosäureaustauschen nicht betroffen ist.
2. p53-Mutante kann nicht mehr an DNA binden, weil Aminosäureaustausche Konformation von p53 verändern.

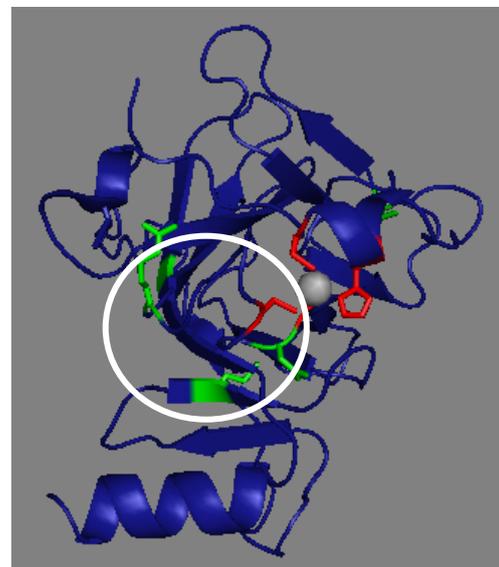
Oberflächenmodell der p53-Mutante



Bändermodell der p53-Mutante



Oberflächenmodell von p53-Wildtyp



Bändermodell von p53-Wildtyp

Auch wenn die Aminosäureaustausche nicht im für die DNA-Bindung wichtigen Zinkfinger-Motiv erfolgt sind (rote Markierung), zeigt die Konformation von p53 u.a. zentral im Kernbereich der Bindungstasche für die DNA-Helix Strukturveränderungen im Vergleich zwischen Wildtyp und Mutante (s. weiße Ringe). Allein aus diesen marginalen Konformationsveränderungen lässt sich noch nicht ableiten, ob diese p53-Mutante noch zur DNA-Bindung fähig ist. Hierzu wären weitere Untersuchungen notwendig.

Weitere Informationen aus dem Original-Artikel:

Structures of p53 cancer mutants and mechanism of rescue by second-site suppressor mutations, Joerger, A.C. et al., Journal of Biological Chemistry, Vol. 280 pp. 16030-7, 2005

“On the basis of this structure, common cancer mutations have been classified as “structural” mutations resulting in structural perturbations of the core domain or “contact” mutations resulting in the loss of a DNA-contacting residue. A more detailed picture has emerged from quantitative stability and DNA binding studies for wild type p53 and several cancer-associated mutants (6, 7). The core domain of human p53 has low intrinsic thermodynamic stability, and its melting temperature is only slightly above body temperature. Hence, even weakly destabilizing mutations can have a detrimental effect and result in a large population of unfolded protein under physiological conditions. On the basis of these studies, cancer-associated mutations in the core domain can be subdivided into three classes: (i) DNA contact mutations, such as R273H, with little effect on the overall stability of the protein but impaired function because of the loss of a residue mediating DNA contacts. (ii) Mutations causing local distortions that destabilize the core domain by <2 kcal/mol. Many mutations in the DNA binding surface such as the hot spot mutations G245S and R249S fall into this category. (iii) Mutations that are highly destabilizing (>3 kcal/mol) and result in global unfolding of the protein at body temperature.”

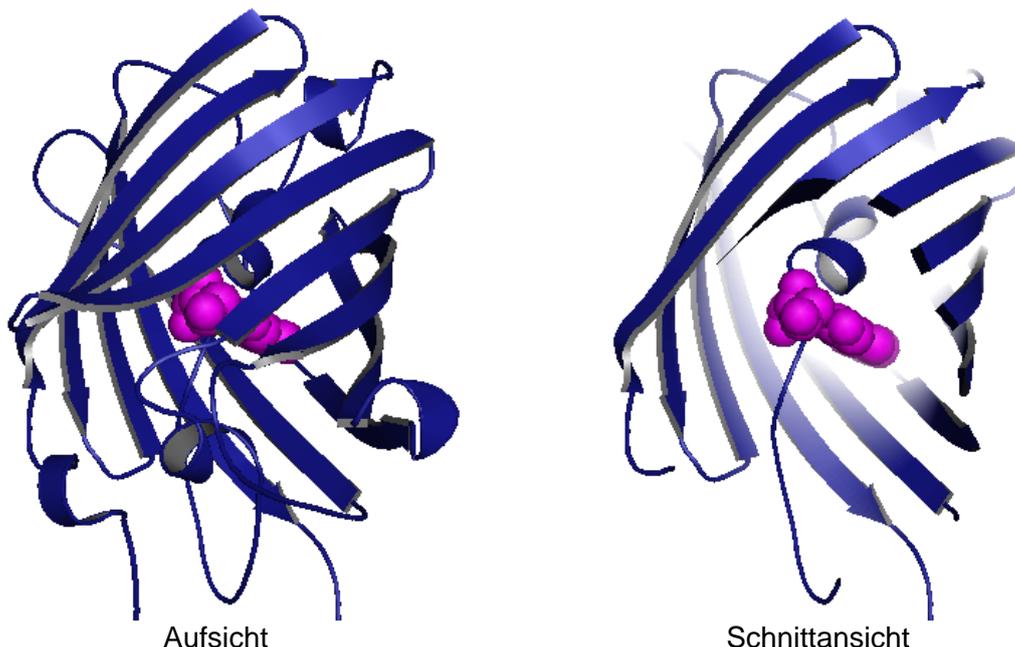
Die dargestellte p53-Mutante ist somit höchstwahrscheinlich im Hinblick auf DNA-Bindung funktionsuntüchtig, da sie den Aminosäureaustausch Arginin zu Serin an Position 249 aufweist.

Zusatzaufgabe:

Beschreiben Sie mithilfe der Datei **GFP.pdb** den räumlichen Bau des grün fluoreszierenden Proteins (GFP) und die Lokalisation der Tripeptidsequenz $^{-65}\text{Ser}^{-66}\text{Tyr}^{-67}\text{Gly}$, die offensichtlich für die Fluoreszenz verantwortlich ist.

GFP weist eine Vielzahl von β -Faltblattstrukturen auf, die zylindrisch angeordnet sind. Im Zentrum des Zylinders befindet sich die genannte Tripeptidsequenz.

Bändermodell von GFP (blau) mit Kugelmodell der zentralen Tripeptidsequenz (pink)





Informationsblatt 8:

Abkürzungscodes der 20 proteinogenen Aminosäuren:

Einbuchstabencode	Dreibuchstabencode	Aminosäure
A	Ala	Alanin
C	Cys	Cystein
D	Asp	Asparaginsäure
E	Glu	Glutaminsäure
F	Phe	Phenylalanin
G	Gly	Glycin
H	His	Histidin
I	Ile	Isoleucin
K	Lys	Lysin
L	Leu	Leucin
M	Met	Methionin
N	Asn	Asparagin
P	Pro	Prolin
Q	Gln	Glutamin
R	Arg	Arginin
S	Ser	Serin
T	Thr	Threonin
V	Val	Valin
W	Trp	Tryptophan
Y	Tyr	Tyrosin

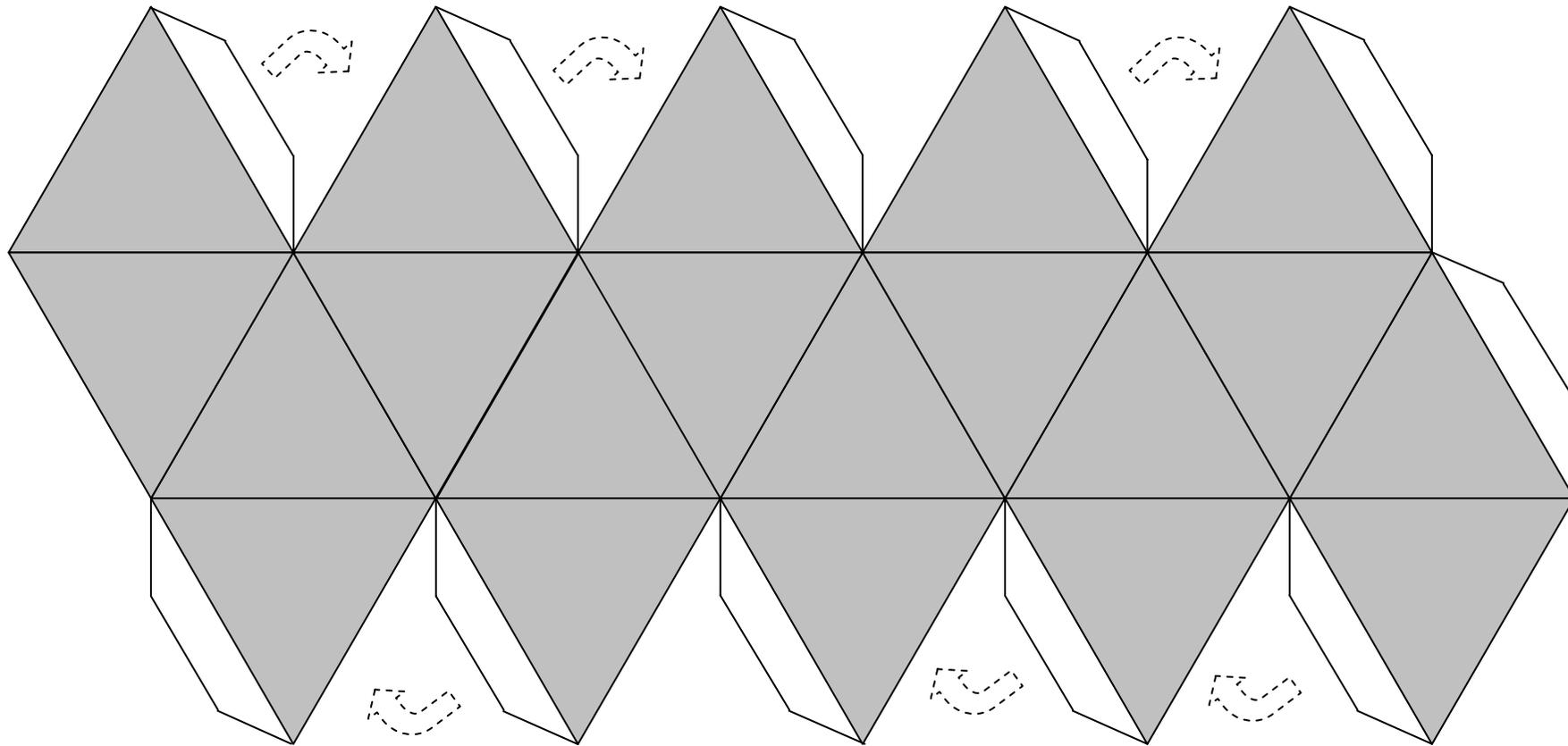
Quelle (Dez. 2008): <http://de.wikipedia.org/wiki/Aminos%C3%A4ure>

Ausschneidebogen:

Modell eines HPV-Capsids

Hinweis: kartonstarkes Papier mit mindestens 170 g/m² ist am besten geeignet

✂️ Schneiden Sie die Vorlage aus 20 gleichseitigen Dreiecken (grau) mit den Falzen (weiß) sorgfältig aus. Falten Sie an den einzelnen Linien und kleben die Falze wie in der Abbildung gezeigt innen an die zugehörigen Kanten (s. Pfeile). Sie erhalten dann zwei zusammenhängende Halbschalen. Setzen Sie die Halbschalen an den passenden Stellen zusammen.



**Zusammenfassung einer wissenschaftlichen Originalpublikation:**

Harald zur Hausen et al., Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg, 1983

A papillomavirus DNA from a cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsy samples from different geographic regions

(...) Human genital cancer *reveals* epidemiological characteristics of infectious events. Two virus groups have been found to play a role: herpes simplex viruses and human papillomaviruses (HPVs). (...), we focused our interest on the *persistence* of papillomavirus DNA within genital tumors.

Two types of genital papillomavirus infections have been regularly demonstrated in genital *papillomas* (...): HPV 6 and HPV 11. There may exist additional types within *benign* genital tumors.

(...) The presence of HPV 16 DNA in more than 60% of cervical cancer biopsy *specimens* from German patients and its absence from most benign papillomas from the same region is a *startling* observation. It reveals a remarkable specificity of HPV 16 infections for *malignant* tissue. This *renders* an *accidental contamination* from *adjacent* papilloma *tissue* rather *unlikely*. (...)

There seems to exist some geographic difference in the incidence of HPV 16 infections in human genital cancer. Only 34.8% of cervical cancer biopsy specimens obtained from Kenya and Brazil contained cross-hybridizing sequences. This may reflect the prevalence of other papillomavirus types in these regions. (...) It is thus apparent that different types of papillomaviruses can be found in genital *squamous cell* carcinomas. (...) At present, the total percentage of positive cervical cancer biopsy samples (German cases) amounts to 72%. We do expect that characterization of further types of HPV will increase the percentage of positive tumors.

The regular presence of HPV DNA in genital cancer biopsy samples does not per se prove an *etiological involvement* of these virus infections, although the *apparent* cancer specificity of HPV 16 *is suggestive of* such a role. Their biological significance as well as the proposed interaction with initiating events certainly requires further investigation.

Glossar:

papillomavirus: Papillom- oder Warzenviren *cervical carcinoma*: Zervixkarzinom, Gebärmutterhalskrebs

prevalence: Prävalenz (= Häufigkeit einer Erkrankung / eines Merkmals zu einem bestimmten Zeitpunkt)

biopsy: Gewebeprobe

persistence: hier: Vorkommen; sonst: Ausdauer

papilloma: Warze

benign: gutartig

specimen: Probe

startling: überraschend

malignant: bösartig

accidental: zufällig, unbeabsichtigt

contamination: Verunreinigung

adjacent: benachbart

tissue: Gewebe

squamous cell: Plattenepithelzelle (= plattenartig geformte Zellen oberflächlicher Abschlussgewebe)

etiological: ursächlich

involvement: Beteiligung

apparent: offensichtlich

to be suggestive of sth.: auf etw. hindeuten

Quelle: Journal "Proceedings of the National Academy of Sciences", USA, Vol. 80, pp. 3812-3815, Juni 1983

Nobelpreis für Harald zur Hausen



Lebensretter: Das Nobelkomitee am Karolinska Institut in Stockholm hat am Montag drei Virologen mit dem Nobelpreis für Medizin ausgezeichnet: Die eine Hälfte bekommen Françoise Barré-Sinoussi und Luc Montagnier, die andere Hälfte Harald zur Hausen. Die französischen Forscher haben

den Aids-Erreger entdeckt. Der Deutsche fand heraus, dass Papillomviren Gebärmutterhalskrebs verursachen. Seither kann eine Impfung Leben retten. Unser Bild zeigt Harald zur Hausen am Montag in seinem Labor im Krebsforschungszentrum in Heidelberg. **Seiten 39 und 46**

Foto Wonge Bergmann



Arbeitsblatt 11:

Ist Krebs ansteckend?

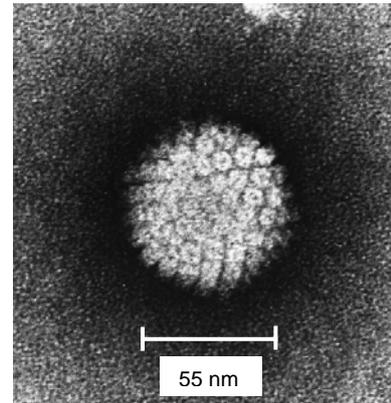
Viren sind meist nur im Elektronenmikroskop sichtbare, vorwiegend stäbchen- oder kugelförmige Gebilde. Sie bestehen aus Nucleinsäure (entweder DNA oder RNA) und einer Proteinhülle (= Capsid), die aus mehreren, häufig identischen Untereinheiten aufgebaut ist. Viren werden aufgrund des fehlenden eigenen Stoffwechsels und Proteinbiosyntheseapparats nicht zu den Lebewesen gerechnet; zur eigenen Vermehrung müssen sie Organismen (Bakterien, Pilze, Pflanzen, Tiere, Menschen) infizieren. Sie sind Erreger zahlreicher Krankheiten. Einige Viren können Krebs auslösen oder dessen Entstehung fördern.

Beispiele krebserregender bzw. krebsfördernder Viren:

Name	Kürzel	Krebs
Hepatitis-B-Virus	HBV	Leberzellkrebs ; in Deutschland etwa 5.300 Neuerkrankungen pro Jahr; Hauptrisikofaktor für Krebsentstehung ist eine chronische Entzündung der Leber (Hepatitis): vor allem durch Alkoholmissbrauch oder chronische Infektion mit Hepatitis-Viren ausgelöst (5-10% aller Infektionen).
Humanes T-Zell-lymphotropes Virus	HTLV	T-Zell-Leukämie ; kommt nur in bestimmten Gebieten vor (z.B. Japan, Karibik); bei einer kleinen Minderheit der Infizierten kommt es zur Krebsentstehung.
Humanes Papillomvirus	HPV	Gebärmutterhalskrebs ; weltweit etwa 500.000 Neuerkrankungen und 275.000 Todesfälle pro Jahr (davon über 80% in Entwicklungsländern; zweithäufigste Krebsart bei Frauen nach Brustkrebs mit etwa 1 Mio. Neuerkrankungen pro Jahr); in Deutschland etwa 7.000 Neuerkrankungen und 1.800 Todesfälle pro Jahr.
Epstein-Barr-Virus	EBV	B-Zell-Lymphome (in Afrika) bzw. bei Tumoren der Nase oder des Kehlkopfes (in Asien); Krebsentstehung selten; Infektion meist im Kindesalter (symptomlos); bei jugendlichen oder erwachsenen Infizierten kommt es in 30–60 % aller Fälle zum Ausbruch des Pfeifferschen Drüsenfiebers; ab dem 40. Lebensjahr sind weltweit ca. 98 % der Menschen mit EBV infiziert.

(A) Bau und Wirtsspektrum Humaner Papillomviren (HPV):

Papillomviren sind human- und tierpathogene DNA-Tumorviren, die die Haut und Schleimhäute ihres Wirtsorganismus' (hauptsächlich Mensch, Rind, Kaninchen oder andere Säugetierarten) infizieren. Allein für den Menschen sind mittlerweile etwa 130 verschiedene HPV-Typen identifiziert worden. Papillomviren bestehen aus einer Proteinhülle (= Capsid) mit einem Durchmesser von 55 nm, in deren Inneren das virale Genom in Form eines ringförmig geschlossenen, doppelsträngigen DNA-Moleküls (Länge: etwa 8.000 Basenpaare) enthalten ist. Jedes Capsid des Humanen Papillomvirus besteht aus den Strukturproteinen L1 und L2.

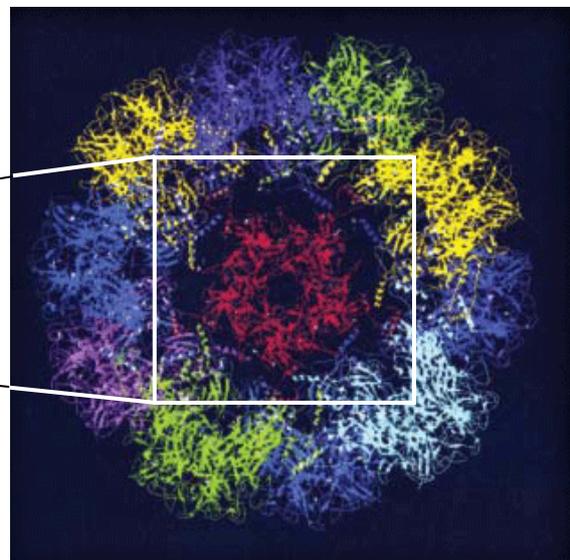
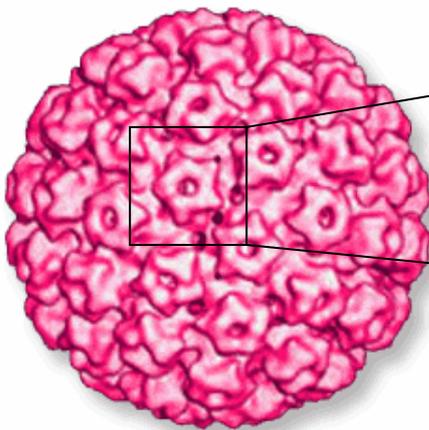


Elektronenmikroskopische Aufnahme eines HPV-Capsids
(Bildquelle: Laboratory of Tumor Virus Biology, NIH-Visuals Online)

Das Protein L1 bildet die Hauptkomponente der Proteinhülle, indem sich 72 L1-Pentamere zusammenlagern (jedes Pentamer besteht aus 5 L1-Proteinen). Neben der Verpackung der viralen Erbsubstanz vermitteln die L1-Proteine die hochspezifische Anheftung an die zu infizierenden Zellen im Wirtsorganismus. Papillomviren sind streng auf eine bestimmte Wirtsspezies beschränkt und können dort nur Epithelzellen infizieren.

Computeranimierte Darstellung von HPV-L1-Pentameren

Computeranimierte Darstellung eines HPV-Capsids

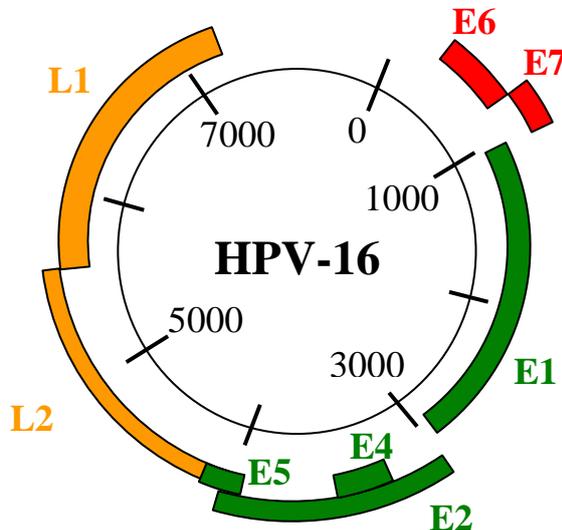


Bildquelle: www.hopkinsmedicine.org

Bildquelle: <http://www.cdc.gov/STD/images>

(B) Die Erbsubstanz bei Humanen Papillomviren (HPV):

Lokalisation der viralen Gene auf dem doppelsträngigen DNA-Ring:



Funktionen der viralen Proteine:

Frühe Proteine (E steht für early):

- E1 = Replikation der viralen DNA (= virale DNA-Replikase)
- E2 = Replikation der viralen DNA und Regulation der Transkription viraler Gene
- E4 = Zusammenbau der Virushülle
- E5, E6, E7 = Umwandlung der infizierten Zelle zur Krebszelle (maligne Transformation; nur bei Hochrisiko-Typen)

Späte Proteine (L steht für late):

- L1 = Hauptstrukturprotein der Virushülle
- L2 = Verbindungsprotein zwischen Hülle und viraler Erbsubstanz

(C) Erkrankungen und Infektion:

Die Infektion mit Humanen Papillomviren verläuft bei den meisten HPV-Typen symptomlos. Bei weniger als 10% aller Neuinfektionen kommt es innerhalb der ersten beiden Jahre zu einer dauerhaften HPV-Infektion, die sich im Laufe von 5-10 Jahren zu Krebsvorstufen entwickeln können. Einige HPV-Typen (z.B. HPV-1, HPV-2) verursachen vorrangig an Händen, Füßen oder im Anogenitalbereich die Bildung von Hautwarzen (= gutartige Tumore, die häufig auch wieder spontan verschwinden). Wenige, so genannte Hochrisiko-Typen (z.B. HPV-16, HPV-18) können Krebsvorstufen und bösartige Tumore hervorrufen, wenn es den Viren infolge von Mikroverletzungen gelingt, die teilungsfähigen Basalzellen der Oberhaut bzw. der Schleimhäute zu infizieren (z.B. Gebärmutterhalskrebs (= Zervixkarzinom)*). Während gewöhnliche Hautwarzen wahrscheinlich nicht von Person zu Person verbreitet werden, sind Genitalwarzen ansteckend und eine HPV-Infektion kann beim Geschlechtsverkehr erworben werden (im Jahr 2000 gab es bspw. allein in den USA etwa 6,2 Mio. neue HPV-Infektionen in der Altersgruppe der 15 - 44-Jährigen).

* **Medizin-Nobelpreis 2008 für Prof. Dr. Harald zur Hausen**

(wissenschaftl. Originalliteratur von 1983 und 84 s. Anlagen) zur Person:

- Geboren 11. März 1936 in Gelsenkirchen-Buer
- 1955 Abitur am Gymnasium Antonianum in Vechta
- Studium der Medizin an den Universitäten Bonn, Hamburg und Düsseldorf und 1960 Promotion in Düsseldorf
- 3,5-jähriger Aufenthalt an den *Virus Laboratories* des Children's Hospital of Philadelphia
- 1969 Habilitation an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg (Institut für Virologie)
- 1972 Professor am neu gegründeten Lehrstuhl für Klinische Virologie an der Universität Erlangen-Nürnberg
- 1977 Professor am Lehrstuhl für Virologie und Hygiene an die Universität Freiburg
- 1983 - 2003 Vorsitzender des Stiftungsvorstands des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ) in Heidelberg



Bildquelle:

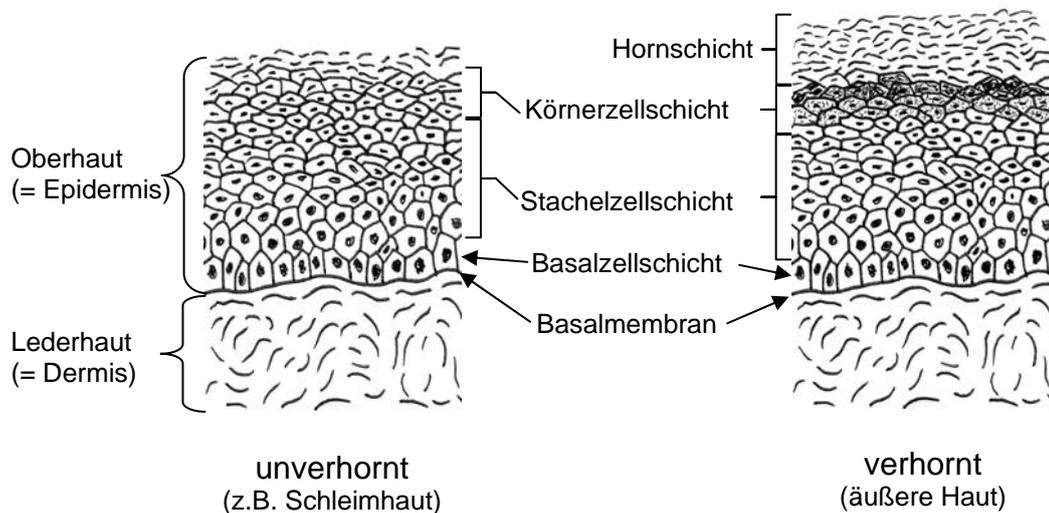
http://de.wikipedia.org/wiki/Harald_zur_Hausen

(D) HPV-Vermehrungszyklus:

Die Vermehrung Humaner Papillomviren ist eng an den Differenzierungszustand der infizierten menschlichen Epithelzellen gekoppelt. Der Differenzierungsgrad nimmt von der Basalzell-, über die Stachelzell-, zur Körnerzellschicht zu.

Exkurs: Aufbau von Haut und Schleimhäuten

Alle äußeren und inneren Oberflächen des menschlichen Körpers werden durch flächenhaft ausgebreitetes, ein- oder mehrschichtiges Gewebe von Epithelzellen abgeschlossen (Haut und Schleimhäute). Die Haut ist aus 3 Schichten aufgebaut: Oberhaut (Epidermis; 0,03 – 4 mm), Lederhaut (Dermis; 0,5 – 1,5 mm) und Unterhaut (Subcutis; 0,5 – 30 mm). Die Epidermis besteht aus der Basalzellschicht und der Stachelzellschicht; hier finden Zellteilungen statt. Danach schließt sich die Körnerzellschicht an, die bei Schleimhäuten unverhornt bleibt und weiterhin Zellkerne enthält, während bei der äußersten Zellschicht die Kerne aufgelöst werden und sich eine mehr oder weniger dicke Hornschicht darüber befindet.



Glossar:

Papilla: (lat.) Warze, Zitze

Pfeiffersches Drüsenfieber: auch *infektiöse Mononukleose* (engl.: *Student's Kissing Disease*) genannt; Auslöser: Epstein-Barr-Viren befallen die Lymphknoten, aber auch Leber, Milz und Herz; bei Kindern unter zehn Jahren verläuft die Erkrankung in der Regel ohne Symptome und bei Erwachsenen treten meist grippeähnliche Krankheitsanzeichen auf

Quellen:

1. Lexikon der Biologie, Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg, 1. Auflage, 2004
2. Human papillomavirus and cervical cancer, Schiffman et al., The Lancet, Vol. 370, S. 890-907, Sep. 2007
3. http://de.wikipedia.org/wiki/Humane_Papillomviren



Aufgaben:



Gruppe A:

Lesen Sie die Einleitung und Abschnitt A und bearbeiten Sie dann folgende Aufgaben:

- Benennen und erläutern Sie die Eigenschaften der geometrischen Figur, die sich mittels des Ausschneidebogens ergeben hat (Tipp: Sie gehört zu den so genannten Platonischen Körpern).
- Überlegen Sie, weshalb bei Viruscapsiden eine solch komplexe Geometrie realisiert ist.
- Berechnen Sie, in welchem Verhältnis das Papiermodell zur realen Dimension eines Viruscapsids steht (Durchmesser des Papiermodells: 6,3 cm).



Gruppe B:

Lesen Sie die Einleitung und Abschnitte B-D und bearbeiten Sie dann folgende Aufgabe:

- Schneiden Sie Textbausteine des Beiblatts aus und ordnen Sie diese in eine sinnvolle Reihenfolge.
(betrachten Sie hierzu erneut die schematische Animation des HPV-Vermehrungszyklus auf: http://www.bris.ac.uk/biochemistry/gaston/hpv_life_cycle.htm
Hinweise: die Animation mit dem grünen Punkt starten; 2 Pausen während der Animation können durch Klicken des blauen Punkts fortgesetzt werden; beachten Sie den Farbcode für die viralen Proteine)



Gruppe C:

Lesen Sie die Einleitung, Abschnitt B sowie die Zusammenfassung der Originalliteratur von Prof. zur Hausen und bearbeiten Sie folgende Aufgaben:

- Erläutern Sie die Wirkung und Bedeutung der viralen Proteine E6 und E7.
- Formulieren Sie die Kernaussage, die sich aus der Zusammenfassung der wissenschaftlichen Originalliteratur von Prof. zur Hausen von 1983 ergibt.





Beiblatt:

Textbausteine: Vermehrungszyklus Humaner Papillomviren (HPV):



In der Körnerzellschicht werden die späten HPV-Proteine hergestellt. Hier finden der Zusammenbau der viralen Proteinhülle und das Verpacken der viralen Erbsubstanz statt.



In basalen Epithelzellen werden die frühen HPV-Proteine bereits in geringen Mengen hergestellt. E1 und E2 sind DNA-bindende Proteine, die die Transkription und Replikation des HPV-Genoms regulieren.



Aufgrund von Mikroverletzungen wie z.B. Abschürfungen infiziert HPV menschliche Epithelzellen. Nach Bindung der Viruspartikel an Rezeptoren auf der Oberfläche basaler Epithelzellen gelangen die Viren durch Endocytose ins Zellinnere.



Nach Teilung und Differenzierung werden in Stachelzellen die frühen HPV-Proteine E6 und E7 verstärkt produziert. E6 und E7 binden und inaktivieren zelluläre Tumorsuppressorproteine wie p53 bzw. pRB.



Mit zunehmender Differenzierung von Stachelzellen werden verstärkt die frühen HPV-Proteine E1, E2, E4 und E5 exprimiert. E1 und E2 sorgen für die vermehrte Produktion viraler DNA-Moleküle (Tausende pro Zelle).



An der Hautoberfläche werden neu hergestellte HP-Viren zusammen mit toten Hautzellen abgegeben. Die frei gesetzten Viruspartikel können einen neuen Vermehrungszyklus starten, indem sie nach einer Übertragung andere Epithelzellen infizieren.



Die Virusproteinhülle wird entfernt und das virale DNA – Molekül wird in den Zellkern transportiert. 10 – 200 Kopien des viralen Genoms werden erstellt. Sie sind bei gutartigen Tumoren und Krebsvorstufen als DNA-Ringe im Zellkern (sog. extrachromosomale Plasmide), während die HPV-DNA bei bösartigen Tumoren im Genom der Wirtszelle integriert vorliegt.



**Lösungshinweise zu Arbeitsblatt 11:****Aufgaben:**

a) *Benennen und erläutern Sie die Eigenschaften der geometrischen Figur, die sich mittels des beiliegenden Ausschneidebogens ergibt (Tipp: Sie gehört zu den so genannten Platonischen Körpern).*

Ikosaeder (= 20-Flächner): ein Polyeder (ein *Vielflächner*) mit

- zwanzig gleichseitigen Dreiecken als Flächen
- dreißig (gleich langen) Kanten und
- zwölf Ecken, in denen jeweils fünf Flächen zusammentreffen

b) *Überlegen Sie, weshalb bei Viruscapsiden solch komplexe Geometrien realisiert sind.*

Die Capside vieler Viren haben eine ikosaedrische Symmetrie, um die virale Erbsubstanz optimal zu verpacken. Die Ikosaederform ist in dieser Hinsicht günstig, weil das Ikosaeder von allen regelmäßigen Polyedern mit gegebenem Durchmesser das größte Volumen besitzt. Ein Ikosaeder zeichnet sich außerdem durch eine hohe Stabilität gegenüber Umwelteinflüssen aus.

c) *Berechnen Sie, in welchem Verhältnis das Papiermodell zur realen Dimension eines Viruscapsids steht.*

Kantenlänge des Papier-Ikosaeders = 4,2 cm

Inkugeldurchmesser (berechnet) = 6,35 cm ($0,0635\text{ m}$ od. $6,35 \times 10^{-2}\text{ m}$)

Durchmesser des HPV-Virus = 55 nm ($5,5 \times 10^{-8}\text{ m}$)

Verhältnis der Durchmesser: 1 : 1.154.545

(oder anders ausgedrückt: hätten HP-Viren einen Durchmesser von 5,5 cm, würde das Papiermodell bei einer im Verhältnis gleich bleibenden Projektion einen Durchmesser von 63,5 km haben)

d) *Ordnen Sie nachfolgend aufgeführte Textbausteine in eine sinnvolle Reihenfolge.*

- (1) Aufgrund von Mikroverletzungen wie z.B. Abschürfungen infiziert HPV menschliche Epithelzellen. Nach Bindung der Viruspartikel an Rezeptoren auf der Oberfläche basaler Epithelzellen gelangen die Viren durch Endocytose ins Zellinnere.
- (2) Die Virusproteinhülle wird entfernt und das virale DNA – Molekül wird in den Zellkern transportiert. 10 – 200 Kopien des viralen Genoms werden erstellt. Sie sind bei gutartigen Tumoren und Krebsvorstufen als DNA-Ringe im Zellkern (sog. extrachromosomale Plasmide), während die HPV-DNA bei bösartigen Tumoren im Genom der Wirtszelle integriert vorliegt.
- (3) In basalen Epithelzellen werden die frühen HPV-Proteine bereits in geringen Mengen hergestellt. E1 und E2 sind DNA-bindende Proteine, die die Transkription und Replikation des HPV-Genoms regulieren.
- (4) Nach Teilung und Differenzierung werden in Stachelzellen die frühen HPV-Proteine E6 und E7 verstärkt produziert. E6 und E7 binden und inaktivieren zelluläre Tumorsuppressorproteine wie p53 bzw. pRB.



- (5) Mit zunehmender Differenzierung von Stachelzellen werden verstärkt die frühen HPV-Proteine E1, E2, E4 und E5 exprimiert. E1 und E2 sorgen für die vermehrte Produktion viraler DNA-Moleküle (Tausende pro Zelle).
- (6) In der Körnerzellschicht werden die späten HPV-Proteine hergestellt. Hier finden der Zusammenbau der viralen Proteinhülle und das Verpacken der viralen Erbsubstanz statt.
- (7) An der Hautoberfläche werden neu hergestellte HP-Viren zusammen mit toten Hautzellen abgegeben. Die frei gesetzten Viruspartikel können einen neuen Vermehrungszyklus starten, indem sie nach einer Übertragung andere Epithelzellen infizieren.

e) *Erläutern Sie die Wirkung und Bedeutung der viralen Proteine E6 und E7.*

Die Aktivität der HPV-Proteine E6 und E7 bewirkt, dass einerseits Zellteilungsaktivitäten nicht mehr gestoppt werden können, andererseits die Epithelzellen bei gravierenden DNA-Schädigungen nicht mehr in die Apoptose gezwungen werden können. (Außerdem aktiviert E6 auch noch zelluläre Enzyme, die die DNA-Replikation kontinuierlich ablaufen lassen.)

Alle HPV-Typen können für kurze Zeit eine Zellvermehrung auslösen; jedoch nur die Hoch-Risikotypen wie z.B. HPV 16 oder HPV 18 können Epithelzellen dauerhaft zu Teilungen anregen (immortalisieren).

f) *Formulieren Sie die Kernaussage, die sich aus der Kurzfassung (abstract) der wissenschaftlichen Originalliteratur von Prof. zur Hausen von 1983 ergibt.*

Erstmaliger Nachweis der Erbsubstanz des Humanen Papillomvirus Typ 16 (HPV 16) in Gewebeproben von Patientinnen mit Gebärmutterhalskrebs stützt die Hypothese, dass eine Virusinfektion auch bei Menschen zu Krebs führen kann.

Leitfrage der Unterrichtseinheit: Ist Krebs ansteckend?

Nein, wenn es um Menschen geht (es gibt wenige Ausnahmen im Tierreich; z.B. Sticker-Sarkom bei Hunden; Näheres s. Spektrum der Wissenschaft, „Krebsevolution“, Sept. 2007, S. 84)!

Krebs ist grundsätzlich keine ansteckende oder übertragbare Erkrankung wie etwa eine Grippe oder AIDS. Krebspatienten selbst sind nicht infektiös; Tumorzellen sind unter normalen Bedingungen nicht von einem auf den anderen Menschen übertragbar. Ansteckend ist zudem höchstens die Infektion, die in Frage kommende Krankheitserreger auslösen, nie die Tumorerkrankung, die eine Spätfolge sein kann, aber nicht muss. Selbst wenn die mit der Krebsentstehung in Verbindung gebrachten Krankheitserreger direkt von Mensch zu Mensch übertragbar sind (s. HPV), müssen viele weitere Faktoren hinzukommen, bis das Erbmaterial einer Zelle so geschädigt wird, dass sie tatsächlich zur Tumorzelle wird. Die allermeisten Menschen machen im Laufe ihres Lebens eine Infektion mit vielen dieser Virusformen durch, ohne jemals an Krebs zu erkranken. Nicht wenige der im Zusammenhang mit der Tumorentstehung diskutierten Viren lösen bei den meisten Infizierten nicht einmal deutlich erkennbare Krankheitssymptome aus. Dies gilt auch für die humanen Papillomviren (HPV): weniger als eine von hundert Frauen, die mit den Hochrisikotypen unter den Papillomviren infiziert sind, erkrankt Jahre später an Gebärmutterhalskrebs.



Lösungshinweise zu Arbeitsblatt 12:

Aufgabe:

Erstellen Sie ein Anforderungsprofil, das der neue Impfstoff erfüllen muss / sollte (zunächst in Kleingruppen). Anschließend werden Gruppenergebnisse zusammengetragen und im Klassenverband beratschlagt.

Grundsätzlich gilt für die Impfstoffentwicklung:

- der Impfstoff muss im Empfängerorganismus zu einem immunologischen Gedächtnis führen und damit eine schützende Immunität aufbauen (vergleichbar mit der natürlichen Situation, wenn man eine Infektionskrankheit überstanden hat)
- der Impfstoff muss gut verträglich sein und darf kaum Nebenwirkungen haben oder sonstige Risiken bergen (z.B. Auslösen der Impfkrankheit, Entwicklung chronischer Entzündungen, Allergien oder Autoimmunerkrankungen)
- der Impfschutz soll möglichst vollständig sein und alle für den Mensch gefährlichen Erregertypen abdecken
- der Impfschutz soll lange (d.h. mehrere Jahre, am besten lebenslang) andauern
- die Herstellungskosten des Impfstoffs sollten gering sein, um möglichst alle gefährdeten Personen impfen zu können
- Impfung und Impfstoff sollten leicht, ohne hohen Zeit-, Kosten- und Apparatenaufwand handhabbar sein

Um dies zu gewährleisten, muss bei der technischen Umsetzung darauf geachtet werden, dass der Impfstoff in kurzen Zeiträumen, in hohen Mengen, in großer Reinheit und ohne teure Maschinen / Geräte hergestellt werden kann.

Vor dem Einsatz muss durch Versuchsreihen in Labors und klinische Tests sichergestellt werden, dass Anforderungen hinsichtlich Impfschutz und Verträglichkeit erfüllt werden.



Erläuterungen zur Präsentation: „HPV-Impfstoffe“ (für Lehrkraft)

Expressionssystem

Als **Expressionssystem** bezeichnet man jedes biologische System, das in der Lage ist, gezielt und kontrolliert Proteinbiosynthese zu betreiben, das heißt bestimmte Proteine nach der Vorlage einer Nukleinsäure herzustellen, also zu *exprimieren*. Alle lebenden Zellen stellen also Expressionssysteme dar.

Bedeutung von Expressionssystemen in der Technik

Expressionssysteme besitzen eine große Bedeutung in der Biotechnologie zur Gewinnung großer Mengen von rekombinanten Proteinen (z.B. Insulin). Dabei werden die Gene gewünschter Proteine in einen geeigneten Expressionsvektor (z.B. Plasmide bei Bakterien) eingefügt. Der Expressionsvektor wird in Zellen eingebracht und bei Teilung an alle Tochterzellen weiter gegeben. Die Proteinbiosynthese kann kontrolliert initialisiert werden. Das Protein kann anschließend entweder aus dem Nährmedium oder nach Zerstörung der Zellen aus dem Zellplasma isoliert werden. Bei diesen Verfahren ist die Wahl des jeweils geeigneten Expressionssystems entscheidend, da nicht jedes Protein von jedem Organismus produziert werden kann.

Beispiele für Expressionssysteme:

Prokaryontisch (Vorteil: Produktion von großen Mengen des rekombinanten Proteins, Zellen ohne großen technischen Aufwand kultivierbar)

Nachteil: keine posttranslationale Modifikation des Proteins, kein alternatives Splicing)

- Darmbakterium *ESCHERICHIA COLI*

Eukaryontisch (Vorteil: posttranslationale Modifikation des Proteins, alternatives Splicing)

Nachteil: Produktion des Rekombinanten Proteins meist nur in geringen Mengen, Zellen nur mit großen technischen Aufwand kultivierbar)

- Hefe (*SACCHAROMYCES CEREVISIAE*)
- Säugetierzellen (z.B. CHO engl. für *chinese hamster ovary*)
- Insektenzellen (z.B. Sf-9: Ovarzellen der Nachtfalterart *SPODOPTERA FRUGIPERDA*)
- transgene Tiere (z.B. Ziege, Rind, Schaf)
- transgene Pflanzen (z.B. Mais, Tabak)

Im Allgemeinen gilt: je größer die Übereinstimmung hinsichtlich posttranslationaler Modifikationen zwischen rekombinantem Protein aus dem Expressionssystem und dem originalen menschlichen Protein ist, umso anspruchsvoller und aufwändiger ist das System zu kultivieren.

Virus-like particles (=VLP)

VLPs sind kugelförmige Eiweißhüllen viraler Capsidproteine, die keine Erbsubstanz des Virus enthalten. Wie auf dem natürlichen Infektionsweg lagern sich die Strukturproteine bestimmter Viren (z.B. Papillomviren) auch in Expressionssystemen selbstständig kugelförmig zusammen (= self-assembly). Die VLPs erscheinen wegen der fehlenden Erbsubstanz auf elektronenmikroskopischen Aufnahmen im Innern dunkel – schwarz (d.h. elektronendicht).

Cervical intraepithelial neoplasia (=CIN)

Eine Infektion mit den HPV-Typen 16 und 18 führt zu ausgeprägten Gewebeeränderungen am Gebärmutterhals, die als Vorstufen von Gebärmutterhalskrebs gelten. In Gewebeuntersuchungen wird ermittelt, ob und wie weit sich veränderte Zellen innerhalb des Gewebes ausgebreitet haben. Aus dieser Angabe lässt sich abschätzen, wie groß das Risiko ist, dass Veränderungen weiter voranschreiten und eventuell entarten. Ergebnisse dieser Gewebeuntersuchungen bezeichnen Fachleute als so genannte zervikale intraepitheliale Neoplasien (CIN, engl: cervical intraepithelial neoplasia) oder auch Dysplasien. Je nachdem wie weit fortgeschritten diese Veränderungen sind, unterscheidet man folgende Stadien:

- CIN I: leichte Dysplasie, bildet sich in vielen Fällen von alleine wieder zurück
- CIN II: mäßiggradige Dysplasie, bildet sich in vielen Fällen von alleine wieder zurück
- CIN III: schwerwiegende Dysplasie; gelten als direkte Vorstufe von Gebärmutterhalskrebs

Prophylaktischer HPV-Impfstoff

In Deutschland stehen zwei vorbeugende HPV-Impfstoffe zur Verfügung:

Handelsname des Impfstoffs / Zulassung für EU	Gardasil® Sept. 2006	Cervarix® Sept. 2007
Hersteller / Vertrieb	Merck & Co / Sanofi-Pasteur (Europa)	GlaxoSmithKline
Virus-like particles (=VLP) der HPV-Typen	HPV 6, 11, 16, 18 (aus Hefezellen)	HPV 16, 18 (aus Insektenzellen)*

Warum so „exotische“ Expressionszellen?

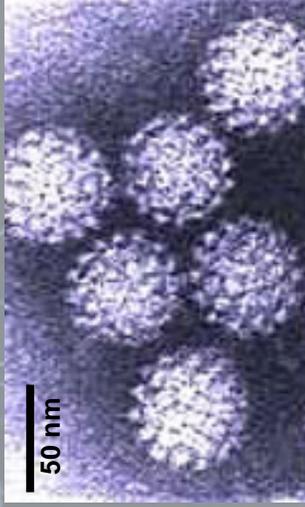
Produktionssystem für HPV fehlt im Labor / in der Technik (Vermehrungszyklus von HPV stark an Differenzierungszustand von Epithelzellen gekoppelt)

* Hink, W.F. (1991): A serum-free medium for the culture of insect cells and production of recombinant proteins. In Vitro Cell. Dev. Biol. Bd. 27, S. 397–401. [PMID 1906456](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1906456/)

Prophylaktischer HPV-Impfstoff

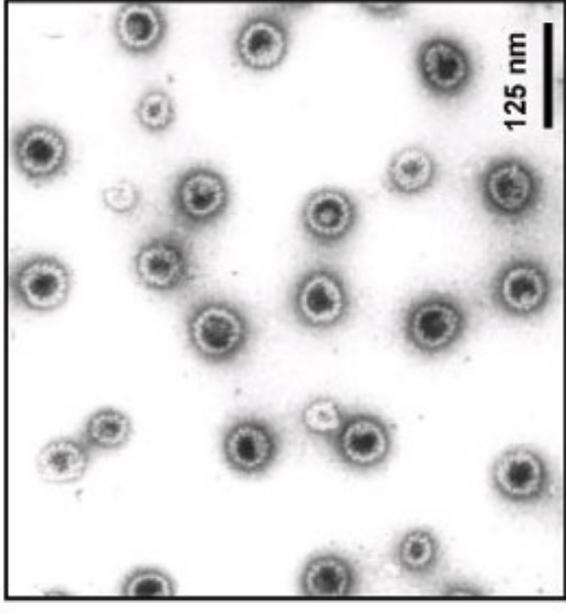
Elektronenmikroskopische Aufnahmen:

Humane Papillomviren



(Bildquelle: DKFZ, Prof. Dr. L. Gissmann)

Virus-like particles (= VLP)
des Hauptstrukturproteins L1
von HPV



(Bildquelle: DKFZ, PD Dr. M. Müller)

Kirnbauer, R., J. Taub, H. Greenstone, R. Roden, M. Dürst, L. Gissmann, D. R. Lowy, and J. T. Schiller. 1993. Efficient self-assembly of human papillomavirus type 16 L1 and L1-L2 into virus-like particles. *J. Virol.* **67**:6929–6936.

Prophylaktischer HPV-Impfstoff

Gardasil®

Impfschema:

3 x je 0,5 ml intramuskulär

1. Dosis
 2. Dosis
 3. Dosis
- 2 Monate
- 6 Monate



Cervarix®

3 x je 0,5 ml intramuskulär

1. Dosis
 2. Dosis
 3. Dosis
- 1 Monat
- 6 Monate

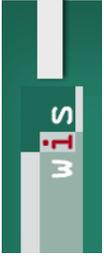
Zulassung in Deutschland:

Mädchen und Jungen
ab zehn Jahren

Mädchen und Jungen
ab neun Jahren

Kosten:

Kostenlos für Mädchen / junge Frauen zw. 12 und 17 Jahren
(bei gesetzlicher / privater Krankenversicherung)
Ansonsten: etwa 480 €



Prophylaktischer HPV-Impfstoff

Impfen gegen Krebs - in der Apotheke wird ein Traum wahr

Quelle: F.A.Z., 11.10.2006
von Joachim Müller-Jung

**Impfung gegen Gebärmutterhalskrebs -
Voreilige Vorsorge**

Süddeutsche Zeitung, 06.10.2007

Impfstoff schützt vor Gebärmutterhalskrebs

Gardasil wurde im Deutschen Krebsforschungszentrum
entwickelt – Weltweit inzwischen in 86 Ländern
Quelle: Rhein-Neckar-Zeitung, 29.10.2007

„Die Impfung ist ein Quantensprung in der Prävention“

Interview mit dem Wieslocher Kinderarzt Dr. Harald zur Hausen – „Wir Ärzte
mussten am Anfang viel Überzeugungsarbeit leisten“

Quelle: Rhein-Neckar-Zeitung, 29.10.2007

Nobelpreis für Heidelberger Krebs-Arzt

Ihm verdanken Frauen die Impfung gegen Gebärmutterhalskrebs

Quelle: BILD-Zeitung, 7.10.2008

Ein Pikser und viel Aufregung

Diskussion über HPV-Impfung –
Ärzteverbände weisen Kritik zurück
Quelle: Rhein-Neckar-Zeitung, 4.12.2008

Wirkt die Krebs-Impfung?

Harald zur Hausen erklärt sich
Quelle: Rhein-Neckar-Zeitung, 4.12.2008

Prophylaktischer HPV-Impfstoff

Rufen HPV-VLPs eine Immunantwort hervor?

- Ein Monat nach der 3. Impfdosis mit VLPs der HPV-Typen 6, 11, 16, 18** bzw. nur 16 u. 18* weisen immunisierte Frauen (Altersspektrum: 15-26 Jahre) nachweisbare Mengen an Antikörpern gegen jeweils applizierten HPV-Typ auf
- Die Antikörper-Mengen sind um das 10- bis 104-Fache höher als bei einer natürlichen HPV-Infektion

* Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, Jenkins D, Schuid A, et al.

Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. Lancet 2004;364:1757-65.

** Villa LL, Ault KA, Giuliano AR, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, et al.

Immunologic responses following administration of a vaccine targeting human papillomavirus types 6, 11, 16, and 18. Vaccine 2006;24:5571-83.

Prophylaktischer HPV-Impfstoff

Hat die Impfung Nebenwirkungen?

Generell gelten die beiden Impfstoffe als sehr gut verträglich

häufig beobachtete Nebenwirkungen:

- Hautreaktionen an der Einstichstelle (Rötung, Schmerzen, Schwellung)
- vorübergehende Temperaturerhöhung
- Übelkeit, Erbrechen, Schwindel
- Überempfindlichkeitsreaktionen (Atembeschwerden, Nesselsucht, Ausschlag)

Selten beobachtete Nebenwirkung:

- Ohnmachtsanfälle

in Einzelfällen:

- geschwollene Lymphdrüsen (Halsbereich, Achselhöhle oder Leiste)
- Guillain-Barré-Syndrom (Muskelschwäche, Missempfindungen, Kribbeln in Armen, Beinen und Oberkörper)

Prophylaktischer HPV-Impfstoff

Schützt die Impfung vor einer HPV-Infektion?

- nach 3 Impfdosen mit VLPs der HPV-Typen 16 u. 18 gab es bei 481 Frauen innerhalb des Untersuchungszeitraums von 4 ½ Jahren keinen Fall einer durch HPV16/18-verursachten Gewebeveränderung (CIN 2), während in der Placebo-Gruppe mit 470 Frauen insgesamt 5 Fälle auftraten

Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM, et al.
Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. Lancet 2006;367:1247-55.



Prophylaktischer HPV-Impfstoff

Schützt die Impfung vor einer HPV-Infektion?

Impfstoff Gardasil®	Impfgruppe*		Placebo-Gruppe*		Wirksamkeit des Impfstoffs
	Anz. Frauen	Anz. Fälle	Anz. Frauen	Anz. Fälle	
HPV16 / 18-verursachte CIN2/3**	8.487	0	8.460	53	100%
HPV6 / 11 / 16 / 18-verursachte Genitalwarzen	7.897	1	7.899	91	98,9%

* Personen der Untersuchungsgruppen, die alle 3 Impfungen laut vorgeschriebenem Protokoll erhalten haben und vor der 1. Impfung bis ein Monat nach der 3. Impfung keine nachweisbare Infektion mit den HPV-Typen 6, 11, 16 oder 18 erlitten haben

** CIN = zervikale intraepitheliale Neoplasien (engl: cervical intraepithelial neoplasia): eine Infektion mit bestimmten HPV-Typen kann am Gebärmutterhals zu ausgeprägten Gewebeveränderungen führen, die als Vorstufen von Gebärmutterhalskrebs gelten

Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol* 2005; 6:271-8.

Quelle: Food and Drug Administration der US-Regierung; <http://www.fda.gov/cber/products/hpvmer060806.htm>

Prophylaktischer HPV-Impfstoff

Schützt die Impfung dauerhaft?

In der bisherigen Nachbeobachtungszeit von etwa fünf Jahren hielt der Impfschutz komplett an.

Weitere Folgestudien sind in Planung.

Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM, et al.
Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. Lancet 2006;367:1247-55.

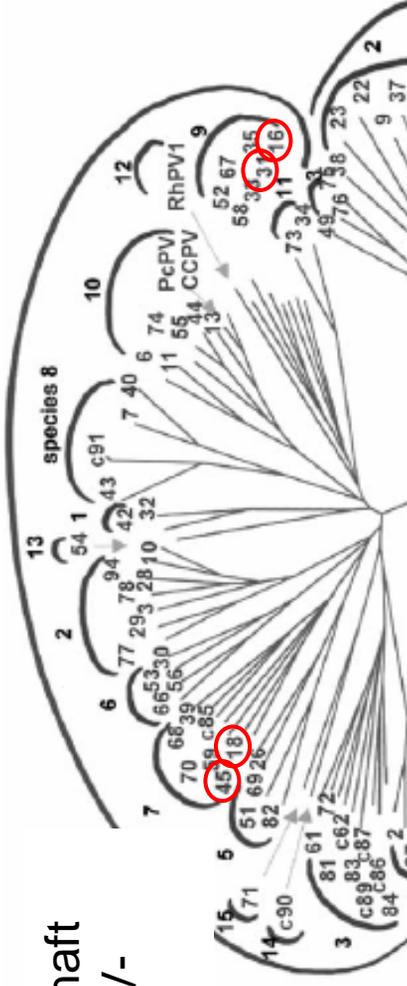
Villa LL, Costa RLR, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR, et al.
Efficacy of a prophylactic quadrivalent Human Papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine through up to 5 years of follow-up. Abstract for European Research Organization on Genital Infection and Neoplasia (EUROGIN), Paris, 2006.

Prophylaktischer HPV-Impfstoff

Schützt die Impfung auch vor anderen HPV-Typen?

Impfstoff	Infektion mit HPV 45		Infektion mit HPV 31	
	Anz. Frauen	Anz. Fälle	Anz. Frauen	Anz. Fälle
Cervarix® (HPV16 / 18-VLP)*	528	1	528	14
Placebo	518	17	518	30
Wirksamkeit des Impfstoffs	94,2%		54,5%	

Genetische Verwandtschaft zwischen „high risk“-HPV-Typen



* Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM, et al.

Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. Lancet 2006;367:1247-55.

Prophylaktischer HPV-Impfstoff

Verhindert HPV-Impfung Gebärmutterhalskrebs?

Die Entwicklung von Gebärmutterhalskrebs dauert etwa 15 Jahre.

Die verfügbaren Impfstoffe sind erst seit etwa 6 Jahren in der Erprobung.

Die Frage kann erst in 10 bis 15 Jahren mit Sicherheit beantwortet werden.

ABER:

Die Impfung verhindert wirksam die Entwicklung von Vorstufen einer Gebärmutterhalskrebskrankung → Vermutung: geimpfte Frauen sind nicht nur vor den frühen Formen des Tumors geschützt, sondern auch vor Gebärmutterhalskrebs selbst.

Prophylaktischer HPV-Impfstoff

Zusammenfassung:

- sehr immunogen
- gut verträglich
- Schutz vor HPV-Infektion und Vorstufen von Gebärmutterhalskrebs
- lang anhaltender Schutz / lebenslang?
- Schutz vor anderen HPV-Typen
- Verhindert HPV-Impfung Gebärmutterhalskrebs?



Informationen für die Gruppe: Zulassungsbehörde

Informationen zu den Untersuchungsergebnissen der beiden Todesfälle nach HPV-Impfung aus Deutschland und Österreich

Deutschland

Einen Tag nach der zweiten Gardasil-Impfung verstarb eine junge Frau aus Deutschland an einem Herz-Kreislauf-Stillstand nach erfolgloser Reanimation. Die Patientin kollabierte offenbar aus völliger Gesundheit. Die erste Impfung war gut vertragen worden.

Auf der Grundlage der makroskopischen Befunde der Autopsie konnte der Tod nicht eindeutig geklärt werden. Wegen des Verdachts einer Herzmuskelentzündung wurden ergänzende histopathologische Untersuchungen durchgeführt. Die histopathologischen Untersuchungen von Herz, Lunge, Leber, Milz, Bauchspeicheldrüse, Nieren, Nebenniere, Hirnstamm, Großhirnrinde und Kleinhirnwurm ergaben keine morphologisch fassbaren Organveränderungen, die in einem ursächlichen Zusammenhang mit dem plötzlichen Todeseintritt stehen könnten. Der Verdacht einer Herzmuskelentzündung ließ sich nicht bestätigen. Auch die Ergebnisse spezieller Untersuchungen der Schilddrüse und der Nebenniere ließen keine Aussage zur Todesursache zu.

Mittels chemisch-toxikologischer Analysen konnte ausgeschlossen werden, dass die junge Frau zum Zeitpunkt des Todes unter Alkoholeinfluss stand. Auch die übrigen Untersuchungen waren unauffällig, d.h. ohne Hinweis auf einen Einfluss von relevanten pharmakologischen oder toxikologischen Substanzen.

Österreich

In Österreich verstarb im Oktober 2007 eine 19-jährige junge Frau etwa drei Wochen nach Gardasil-Impfung. Am Abend vor ihrem Tod war sie mit einer Freundin bis etwa drei Uhr morgens unterwegs.

Der berichtende Arzt schloss einen Drogenmissbrauch aus. Die Einnahme eines Mittels zur Empfängnisverhütung wurde drei Monate vor der Impfung beendet. Eine Woche vor dem Tod litt die junge Frau an Durchfall und klagte über Lichtempfindlichkeit.

Nach Kenntnis des Paul-Ehrlich-Instituts ergaben die Autopsie, die histologische Untersuchung an wichtigen Organen sowie die Infektionsserologie und die Mikrobiologie keine Hinweise auf die Todesursache. Eine Vergiftung (Schwermetalle, Arzneimittel, Suchtstoffe etc) konnte weitgehend ausgeschlossen werden. Eine Stellungnahme der Österreichischen Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit (Ages) findet sich auf deren Internetseiten.

Bewertung

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass in beiden Fällen bei den bisherigen Untersuchungen die Ursache(n) des Todes nicht zu klären war. Anhaltspunkte für einen ursächlichen Zusammenhang des Todes mit der vorausgegangenen Impfung fanden sich nicht.

Bei der medizinischen Bewertung von Berichten zu unerwünschten Ereignissen in zeitlichem Zusammenhang mit Impfungen ist die Frage nach einem möglichen Krankheitsmechanismus bedeutsam.

Es ist keine immunologische Impfreaktion bekannt, die ohne typische klinische Symptome bzw. ohne Erkrankung und ohne histopathologisches Korrelat in einem Fall wenige Stunden und im anderen ca. drei Wochen nach der Impfung bei vermeintlich gesunden jungen Frauen zum Tode führen und damit das Fehlen von Befunden in beiden Fällen erklären könnte. Eine anaphylaktische Reaktion (= Überreaktion des Immunsystems) ist wegen des Fehlens klinischer Symptome und des zeitlichen Abstands zwischen Impfung und Tod in beiden Fällen unwahrscheinlich. Eine postvaksinale Enzephalopathie (= nichtentzündliche Erkrankung des Gehirns nach der Impfung) würde mit klinischen Symptomen wie Somnolenz (= Benommenheit, Schläfrigkeit), Krämpfen, Kopfschmerzen und Parese (= unvollständige Lähmung) einhergehen (1), die in keinem der beiden Fälle beschrieben wurden. Auch die Annahme eines Zytokinschocks lässt sich mit den Befunden und dem klinischen Verlauf nicht in Einklang bringen.

Daher ist bei den beiden tragischen Todesfällen nach derzeitigem Kenntnisstand davon auszugehen, dass es sich um ein zeitlich zufälliges Zusammentreffen, nicht jedoch um einen ursächlichen Zusammenhang mit der Gardasil-Impfung handelt. Dass bei der Impfung eines großen Teils der Bevölkerung mit koinzidenten Ereignissen gerechnet werden muss, verdeutlicht die Arbeit von ANNE-CLAIRE SIEGRIST et al (2).

Literatur

- (1) Buchwald G zitiert nach Zinka B et al: Unexplained cases of sudden infant death shortly after hexavalent vaccination. *Vaccine*. 2006 Jul 26; 24(31-32): 5779-80.
- (2) Siegrist CA et al: Human papilloma virus immunization in adolescents and young adults: a cohort study to illustrate what events might be mistaken for adverse reactions. *Pediatr Infect Dis J*, 2007; 26: 979 ff

Quelle (verändert Jan. 2009): Internetseite des Paul-Ehrlich-Instituts

http://www.pei.de/cln_108/nn_992504/DE/infos/fachkreise/impf-fach/hpv/obduktion.html



Informationen für die Gruppe: Zulassungsbehörde

Schutzimpfungen – 20 Einwände und Antworten des Robert Koch-Instituts und des Paul-Ehrlich-Instituts

Die Zahl der Impfungen steigt – aber werden wir deshalb gesünder? Die Frage ist immer wieder diskutiert worden, keineswegs erst in den letzten Jahren. Als die Pockenschutzimpfung für Kinder durch das Reichsimpfgesetz 1874 verpflichtend eingeführt wurde, überschlug sich die Debatte, und Kritiker begründeten Zeitschriften wie "Der Impfgegner", um ihren Argumenten Gehör zu verschaffen. Auch heute dreht sich die Diskussion oft um die Impfungen bei Kindern und die Frage, ob man ihnen mit der Impfspritze nicht mehr schade als nutze. Sind Impfungen gefährlich? Oder einfach überflüssig? Welche Rolle spielen die Profitinteressen der Pharmaindustrie?

Klar ist: Impfungen unterscheiden sich von anderen ärztlichen Eingriffen. Zum einen zielen sie nicht nur auf den Nutzen des Einzelnen, sondern auch auf den Schutz der ganzen Bevölkerung. Zum anderen werden sie bei Gesunden durchgeführt. Es ist gerechtfertigt, beim Impfen besondere Sorgfalt zu fordern und strittige Punkte auch kritisch zu diskutieren – nicht zuletzt deshalb, weil Impfungen zu den häufigsten medizinischen Maßnahmen überhaupt gehören.

So wurden in Deutschland im Jahr 2005 rund 44 Millionen Impfstoffdosen verkauft. Etwa die Hälfte davon entfiel auf die jährliche Gripeschutzimpfung, ein weiterer großer Anteil auf die Impfungen bei Kindern. Im Jahr 2005 waren mehr als 90 Prozent der Schulanfänger gegen Diphtherie, Tetanus, Keuchhusten, Kinderlähmung, das Bakterium *Haemophilus influenzae* sowie mindestens einmal gegen Masern geimpft. Rund 85 Prozent hatten auch die seit Mitte der neunziger Jahre für Säuglinge empfohlene Vakzine gegen Hepatitis B erhalten.

Eine Impfpflicht allerdings besteht in Deutschland nicht, anders als beispielsweise in der ehemaligen DDR. Jeder kann, ohne Angabe von Gründen, eine Impfung für sich oder seine Kinder ablehnen. Und jene, die sich als Impfgegner oder als Impfkritiker verstehen, tun dies bisweilen auch. Ihre häufigsten Einwände, 20 an der Zahl, sind hier aufgelistet. Die Antworten sollen helfen, sich vom Nutzen des Impfens ein Bild zu machen.

1. Die Wirksamkeit von Impfungen wurde niemals belegt

Eigentlich dürfte es keine kommerziell vertriebenen Impfstoffe geben – wenn diese These tatsächlich zuträfe. Denn nach geltendem Arzneimittelrecht erhält ein Impfstoff nur dann eine Zulassung, wenn nachgewiesen ist, dass er auch wirkt. Den Nachweis muss der Hersteller in experimentellen und klinischen Studien erbringen. Geprüft werden die wissenschaftlichen Belege auf EU-Ebene unter der Regie der europäischen Arzneimittelbehörde EMEA, hierzulande liegt die Verantwortung beim Paul-Ehrlich-Institut als Bundesamt für Sera und Impfstoffe.

Das ist die rechtliche Seite. Wohl noch mehr ins Gewicht fällt der Praxistest. So lässt sich bei vielen Impfstoffen gut nachvollziehen, dass mit dem Beginn des Routineeinsatzes die entsprechende Infektionskrankheit deutlich zurückgedrängt wurde. Ein bekanntes Beispiel dafür ist die Einführung der Schluckimpfung Anfang der sechziger Jahre: Während in der Bundesrepublik 1961 noch fast 4.700 Kinder an Kinderlähmung (Poliomyelitis) erkrankten, waren es bereits 1965 weniger als 50. Nach diesem Erfolg hat es in Deutschland keine Häufung von Polioerkrankungen mehr gegeben (siehe auch Antwort Nummer 17).

Ähnlich durchschlagend war auch die Impfung gegen das Bakterium *Haemophilus influenzae* (Typ b), das schwere Hirnhautentzündungen bei Säuglingen und Kleinkindern verursachen kann. In der ehemaligen DDR, wo die Infektionszahlen sehr genau registriert wurden, traten in den Jahren vor der Wiedervereinigung jeweils etwa 100 bis 120 solcher Hirnhautentzündungen auf. Als 1990 die *Haemophilus*-Impfung in Deutschland eingeführt wurde, dezimierte sich die jährliche Fallzahl in den neuen Bundesländern rasch auf weniger als zehn.

2. Keiner der behaupteten krank machenden Erreger wurde bisher gesehen, isoliert und als existent bewiesen

Ohne Erreger keine Impfung – so lautet eine Art Grundgesetz der Mikrobiologie. Impfstoffe werden auf der Basis von abgeschwächten und toten Krankheitskeimen oder ihren molekularen Bestandteilen gewonnen. Mitunter werden auch nahe verwandte Erregerstämme verwendet. Auf diese Weise lässt sich das Immunsystem des Körpers gewissermaßen auf die echte Erkrankung vorbereiten. Ohne ein spezifisches Wissen um die Krankheitserreger wäre dagegen keine systematische Impfstoffentwicklung möglich gewesen.



Robert Koch schuf entscheidende methodische Grundlagen der bakteriologischen Forschung. Dazu zählen etwa die Entwicklung fester Nährböden zur Züchtung von Bakterien sowie die Einführung der Mikrofotografie, die wesentlich zur Verbreitung der Bakteriologie in der medizinischen Wissenschaft beitrug. Als Kreisphysiker entdeckte er 1876 die Milzbrandsporen, die Ruheform des Erregers, und erklärte so die bis dahin unverstandene Infektionskette und die hohe Widerstandsfähigkeit des Bakteriums gegenüber Umweltfaktoren. Damit hatte Robert Koch als erster den Zusammenhang eines Mikroorganismus als Ursache einer Infektionskrankheit nachgewiesen.

Viren dagegen ließen sich lange Zeit nicht abbilden, da sie für eine Darstellung im Lichtmikroskop zu klein sind. Hier zeigten sich deutlich die physikalischen Grenzen der Lichtmikroskopie.

Durch die Entwicklung der Elektronenmikroskopie im 20. Jahrhundert, die eine sehr viel höhere Auflösung erlaubt, als die Lichtmikroskopie, liegen heute auch von zahlreichen Viren detaillierte Bilder vor. In vielen Fällen ist zudem der genetische Code der Krankheitskeime bekannt.

Dieses Wissen wird beispielsweise zur gentechnischen Herstellung der Hepatitis-B-Vakzine in Hefezellen genutzt. Der Impfstoff besteht lediglich aus einem spezifischen Oberflächenmolekül des Hepatitis-Virus, dem so genannten HBs-Antigen. Sehr viel traditioneller ist dagegen immer noch die Produktion von Grippe-Impfstoffen: Die Grippeviren werden in Hühnereiern vermehrt, anschließend abgetötet und zu hoch gereinigten Impfstoffen verarbeitet.

3. Impfungen schützen nicht langfristig und müssen ständig wiederholt werden

Ob eine Impfung wiederholt werden muss oder nicht, ist von Fall zu Fall sehr verschieden. Wenn beispielsweise ein Kind bei der so genannten Grundimmunisierung eine zweimalige Kombinationsspritze gegen Masern, Mumps und Röteln erhält, kann man davon ausgehen, dass der Immunschutz tatsächlich ein Leben lang währt.

Anders liegt die Sache bei Tetanus, Diphtherie, Polio oder Keuchhusten. Bei diesen Krankheiten kann man sich fünf bis zehn Jahre auf die Impfung verlassen – danach sollte sie wiederholt werden. Noch kürzeren Schutz bietet eine Grippeimpfung: Weil sich der Grippeerreger enorm schnell verändert, müssen gefährdete Personen den Immunschutz jedes Jahr mit einem neu zusammengesetzten Impfstoff auffrischen.

Dass die Wirkung einer Vakzine zeitlich begrenzt ist, heißt freilich nicht, dass sie nutzlos wäre. So kann eine jährliche Grippeimpfung bei chronisch Kranken oder alten Menschen lebensbedrohliche Erkrankungsverläufe verhindern. Auch eine Immunisierung alle zehn Jahre gegen Tetanus erscheint angesichts der mitunter tödlichen Infektion als ein geringer Aufwand.

Doch selbst wer einmal eine Infektionskrankheit überstanden hat, ist nicht unbedingt dauerhaft immun. An Tetanus, ebenso an Diphtherie oder Keuchhusten kann man mehrfach im Leben erkranken. Es sind sogar einige Fälle bekannt, in denen ein Mensch zweimal die Masern bekam.

4. Man kann trotz Impfung erkranken

Richtig ist: Keine einzige Impfung schützt 100 Prozent der Geimpften, ebenso wie kein Medikament bei sämtlichen Patienten wirkt. Allerdings können Impfungen die Erkrankungswahrscheinlichkeit deutlich senken.

Man stelle sich folgendes Szenario vor: In einer Grundschule tritt eine Masernepidemie auf. Die Hälfte der Kinder ist geimpft, die andere nicht. Rein statistisch wäre zu erwarten, dass etwa 97 bis 98 Prozent der Schüler ohne Immunschutz erkranken – aber nur zwei bis drei Prozent der Geimpften.

Bei der Grippeimpfung dagegen ist die Wirkung weniger gut. Je nach Alter und Gesundheitszustand schützt sie 50 bis 90 Prozent der Geimpften vor Grippe, wobei die Impfung bei alten Menschen in der Regel am schlechtesten anschlägt.

Auch wenn eine notwendige Auffrischimpfung nicht rechtzeitig durchgeführt wurde oder sich der Immunschutz noch nicht vollständig aufgebaut hat, bleibt der Effekt einer Impfung oft unvollständig. So müssen die klassischen Kinder-Schutzimpfungen zunächst mehrfach nach einem zeitlich geregelten Schema wiederholt werden, bevor man mit einer zuverlässigen und dauerhaften Schutzwirkung rechnen kann.

Darüber hinaus gibt es Impfungen, die lediglich besonders schwere Erkrankungsverläufe verhindern. Dies ist bei der so genannten BCG-Impfung gegen Tuberkulose der Fall, die man hierzulande bis Ende der neunziger Jahre standardmäßig bei Säuglingen durchführte, inzwischen aber wegen der vergleichsweise geringen Erkrankungswahrscheinlichkeit als Regelimpfung aufgegeben hat. Die Impfung schützte die Kinder zwar nicht vor einer Tuberkuloseinfektion an sich – aber vor ihren schlimmsten Komplikationen mit Befall des ganzen Körpers und Gehirns.

5. Das Durchmachen von Krankheiten ist für eine normale Entwicklung des Kindes wichtig und bewirkt einen besseren Schutz als eine Impfung

Bisher gibt es keine wissenschaftlichen Studien, die zeigen würden, dass sich nicht geimpfte Kinder geistig oder körperlich besser entwickeln als geimpfte. Dies wäre auch nicht plausibel.



Schutzimpfungen richten sich gegen rund ein Dutzend besonders notorischer und gefährlicher Erreger – mit hunderten weiteren muss sich das Immunsystem täglich auseinander setzen. Auch die Impfung selbst stellt für das Abwehrsystem einen Stimulus dar und trainiert das Immunsystem.

Dementsprechend wäre es ausgesprochen überraschend, wenn geimpfte Kinder generell eine schwächere Konstitution besäßen oder über dauerhaft weniger Abwehrkräfte verfügten. Belege für diese These fehlen.

Hinzu kommt: Selbst wenn man manchen Krankheitserfahrungen einen positiven Wert beimessen mag, steht umgekehrt außer Frage, dass Infektionen Kinder in ihrer Entwicklung auch zurückwerfen und gesundheitliche Komplikationen bis hin zu Todesfällen verursachen können. Genau das lässt sich mit Impfungen häufig vermeiden.

6. Wir Eltern haben diese Infektionskrankheiten auch durchgemacht und gut überstanden

Es stimmt, dass viele Infektionen folgenlos ausheilen. Dennoch können auch so genannte Kinderkrankheiten in bestimmten Fällen sehr drastisch verlaufen. Kinderkrankheit bedeutet nicht, dass die Krankheit harmlos ist, sondern dass sie bevorzugt im Kindesalter auftritt. Bestes Beispiel sind die Masern: Ungefähr bei einem von 1.000 Kindern, die an Masern erkranken, entwickelt sich eine Entzündung des Gehirns, die so genannte Masern-Enzephalitis. Diese führt häufig zu bleibenden Hirnschäden oder verläuft sogar tödlich.

In etwa einem von einer Million Fällen tritt eine solche Enzephalitis auch nach der Impfung auf – das ist tausend Mal seltener als bei der Erkrankung. Auch die bei Masern recht häufigen Fieberkrämpfe können per Impfspritze weitgehend vermieden werden. Während die Krämpfe ungefähr einen von 15 Masernkranken befallen, leidet nur einer von 100 Impfungen darunter.

Vergleichbares gilt für Kinderkrankheiten wie Mumps oder Röteln. Wenn Mumps bei jungen Männern auftritt, hat dies mitunter eine Hodenentzündung mit Fruchtbarkeitsstörungen zur Folge. Röteln dagegen können bei Schwangeren, die nicht gegen die Krankheit immun sind, schwere Fehlbildungen des Ungeborenen verursachen. Beide Krankheitsfolgen lassen sich durch eine Impfung in praktisch allen Fällen verhindern.

Schließlich kommt hinzu, dass es die Möglichkeit einer Schutzimpfung für viele Krankheiten früher nicht gab, so wie es früher auch keinen Anschnallgurt im Auto, keinen Motorradhelm oder keinen schützenden Fahrradhelm gegeben hat. Heute gibt es all diese Schutzmöglichkeiten und sie werden gern genutzt.

7. Ein Baby bekommt mit der Muttermilch auch Abwehrstoffe, dieser natürliche Schutz reicht doch aus

Tatsächlich überträgt bereits die Schwangere über den Blutkreislauf Antikörper auf das Ungeborene. Mit der Muttermilch erhält dann der Säugling weitere Abwehrstoffe. Dieser so genannte Nestschutz ist vor allem in den ersten Lebensmonaten eine entscheidende Stütze für das sich entwickelnde kindliche Immunsystem – umfassend aber ist er nicht. Da diese Antikörper sehr schnell abgebaut werden, fehlt dem Kind jeder Schutz, sobald die Mutter mit dem Stillen aufhört.

Die Mutter kann Antikörper gegen Krankheiten weitergeben, die sie selbst durchgemacht hat oder gegen die sie geimpft wurde. Bei bestimmten Infektionen wie z.B. Keuchhusten allerdings bildet das Immunsystem auch im Erkrankungsfall keine übertragbaren Antikörper – das Baby ist also gegen diese Krankheiten in keinem Fall geschützt. Darüber hinaus ist bekannt, dass der Nestschutz insbesondere bei Frühgeborenen schwächer ausgebildet ist, die daher zusätzlich von Impfungen profitieren.

Ohnehin müssen Nestschutz und Schutzimpfung nicht einander entgegen stehen, in einigen Fällen ergänzen sie sich vielmehr. So haben schwedische Kinderärzte festgestellt, dass gestillte Kinder seltener an schweren Hirnhautentzündungen durch das Bakterium *Haemophilus influenzae* Typ b (Hib) erkranken und zudem nach einer Hib-Impfung mehr Antikörper gegen den Krankheitskeim bilden. Erst durch eine abgeschlossene Impfung indes lassen sich die Hirnhautentzündungen fast immer vermeiden.

8. Frauen, die eine Erkrankung selbst durchgemacht haben, geben ihren neugeborenen Kindern mehr Abwehrstoffe gegen Infektionen mit als geimpfte Mütter

Für Masern, Mumps und Röteln trifft das nachgewiesenermaßen zu. Eine Impfung gegen diese Erkrankungen stimuliert das Immunsystem der Mutter weniger stark als eine Wildvirusinfektion, weshalb sich bei den Säuglingen entsprechend weniger mütterliche Antikörper finden. Aus diesem Grund führen Kinderärzte die erste Impfung gegen Masern, Mumps und Röteln heute generell etwas früher als noch vor 20 Jahren durch.

Für manche anderen Infektionen gilt dieser Zusammenhang allerdings nicht. Da beispielsweise bei einer Keuchhusteninfektion das mütterliche Immunsystem keine übertragbaren Antikörper bildet, genießt das Baby in diesem Fall auch keinen Nestschutz. Vielmehr ist bekannt, dass sich Erwachsene



mehrmals im Leben an Keuchhusten anstecken können und die Krankheitskeime dann oft unbemerkt auf ihre Kinder übertragen. Einer US-Untersuchung aus dem Jahr 2007 zufolge sind Eltern und enge Verwandte die weitaus häufigste Infektionsquelle, wenn ein Säugling an Keuchhusten erkrankt. Die Ständige Impfkommission am Robert Koch-Institut empfiehlt daher eine Immunisierung der Kontaktpersonen noch vor der Geburt des Kindes.

Bei anderen Erkrankungen wie z.B. Tetanus oder Diphtherie besteht bei Neugeborenen geimpfter Mütter ein Nestschutz, der bei Neugeborenen von Müttern, die eine Infektion durchgemacht haben, nicht nachweisbar ist.

9. Zu frühe Impfungen setzen bereits Kinder vermeidbaren Risiken aus

Bestimmte Infektionen treffen Säuglinge deutlich schwerer als ältere Kinder – darin liegt ein wesentlicher Grund, warum Babys bereits nach dem vollendeten zweiten Lebensmonat gegen verschiedene Erkrankungen geimpft werden. Klassische Beispiele sind Infektionen mit dem Bakterium *Haemophilus influenzae* sowie Keuchhusten. Bei Keuchhusten kommt es in rund 25 Prozent der Fälle zu Komplikationen wie Lungenentzündungen oder Atemstillständen, wenn das Kind jünger als sechs Monate ist. Danach sinkt die Komplikationsrate auf etwa fünf Prozent. Von einer Keuchhustenimpfung profitiert ein Säugling daher in besonderem Maße.

Bereits die erste Impfdosis im Alter von zwei Monaten kann die Wahrscheinlichkeit, dass ein Säugling wegen Keuchhusten ins Krankenhaus muss, um etwa zwei Drittel reduzieren. Durch die Wiederholungsimpfungen im Laufe des ersten Lebensjahres wird der Keuchhustenschutz komplettiert. Dass Säuglinge Impfungen generell schlechter vertragen würden als ältere Kinder, ist nicht belegt. Bei extrem Frühgeborenen, die vor der 32. Schwangerschaftswoche zur Welt kommen, sollten zwar nach bestimmten Impfungen Herz- und Lungenfunktion überwacht werden, um etwaige Impfkomplicationen schnell zu erkennen. Andererseits aber sind Frühgeborene auch gegen Infektionen anfälliger – das Risiko-Nutzen-Verhältnis fällt daher auch hier positiv für die Impfstoffe aus.

Indes werden keineswegs alle Vakzinen bereits im Säuglingsalter verabreicht. Eine Immunisierung gegen Masern, Mumps und Röteln sowie gegen besondere Erreger von Hirnhautentzündungen – so genannte Meningokokken – erfolgen erst um das erste Lebensjahr.

10. Durch die vielen Impfungen und Mehrfachimpfstoffe wird das Immunsystem des kleinen Kindes überlastet

Zwar werden Kinder heute gegen mehr Krankheiten geimpft als früher. Die Zahl der dabei übertragenen Fremdmoleküle, der so genannten Antigene, hat sich aber dennoch deutlich verringert. So beinhaltete allein der alte Keuchhusten-Impfstoff rund 3.000 solcher molekularen Fremdstoffe. In allen heutigen Schutzimpfungen zusammengenommen finden sich dagegen nur 150 Antigene. Der Grund dafür liegt darin, dass die modernen Impfstoffe hoch gereinigt sind und zumeist nur einzelne Bestandteile der Erreger enthalten. Tatsächlich muss sich das kindliche Immunsystem tagtäglich mit einer vielfach größeren Menge von Fremdmolekülen auseinandersetzen, als dies bei Impfungen der Fall ist.

Auch gibt es keine Hinweise, dass Mehrfachimpfstoffe das Abwehrsystem überlasten würden. Bekannt ist allerdings, dass bestimmte Teilkomponenten der Kombi-Impfungen das Immunsystem schwächer stimulieren als wenn man sie alleine geben würde, weshalb beispielsweise vier statt drei Impfspritzen notwendig sein können. Unter dem Strich jedoch kann die Zahl der erforderlichen Spritzen durch Mehrfachimpfstoffe deutlich reduziert werden.

Bis zu sechs Impfstoffe – gegen Tetanus, Diphtherie, Keuchhusten, *Haemophilus influenzae*, Polio und Hepatitis B – lassen sich heute in einer einzigen Vakzine kombinieren. Eine häufige Kritik an der Sechsfachimpfung ist, dass Hepatitis B vorwiegend – wenn auch keineswegs ausschließlich – durch Geschlechtsverkehr übertragen wird und die Erkrankungswahrscheinlichkeit bei einem Säugling niedrig liegt. Allerdings verläuft die Hepatitis-B-Erkrankung bei Säuglingen fast immer sehr schwer und wird in 90% der Fälle chronisch. Außerdem kommen bei der Hepatitis-Impfung im Säuglingsalter auch pragmatische Überlegungen zum Tragen. Man weiß, dass die Impfquoten bei Jugendlichen gering sind, eine Hepatitis-B-Infektion aber zu einer schweren Krankheit führen und bei chronischem Verlauf sogar Leberkrebs auslösen kann. Daher empfehlen die Ständige Impfkommission am Robert Koch-Institut ebenso wie die Weltgesundheitsorganisation WHO, die Immunisierung gegen Hepatitis B bereits bei Kindern durchzuführen. Nach derzeitigem Wissen könnte dadurch bei einem Großteil der Geimpften ein langfristiger, möglicherweise sogar lebenslanger Schutz erzielt werden.

11. Impfungen verursachen die Erkrankungen, gegen die sie schützen sollen

Bestimmte Impfstoffe können tatsächlich krankheitsähnliche Symptome hervorrufen – eine voll ausgeprägte Erkrankung entwickelt sich aber praktisch nie. Bekanntestes Beispiel sind die "Impfmasern". Da der Masernimpfstoff ein abgeschwächtes, aber noch lebendes Masernvirus enthält,



kommt es bei rund fünf Prozent der Geimpften nach etwa einer Woche zu einem masernartigen Hautausschlag. Mittelohr- oder Lungenentzündungen, die mit der eigentlichen Infektion einhergehen können, treten jedoch nicht auf. Auch die gefürchtete Entzündung des Gehirns, die Masern-Enzephalitis, ist nach der Impfung eine absolute Seltenheit: Sie befällt etwa einen von einer Million Geimpften, dagegen ist bei den echten Masern jedes tausendste Kind betroffen.

Hierzulande historisch geworden sind jene Fälle, in denen eine Kinderlähmung aufgrund einer Schluckimpfung auftrat. Der Lebendimpfstoff, der die Poliomyelitis im großen Stil zurückdrängen half, verursachte selbst jedes Jahr einige wenige Infektionen. Seit 1998 wird in Deutschland jedoch eine Polio-Vakzine per Spritze verabreicht, die keine lebenden Viren enthält und die Erkrankung nicht auslösen kann. Viele Impfstoffe bestehen aus abgetöteten Erregern oder wie etwa die Grippeimpfstoffe aus Bestandteilen von Erregern, nur sehr wenige enthalten abgeschwächte, noch lebende Erreger.

Ganz abgesehen von diesen Zusammenhängen treten in der Folge von Impfungen mitunter Fieber, Übelkeit oder Schläfrigkeit sowie Schwellungen und Rötungen an der Injektionsstelle auf. Dabei handelt es sich jedoch um allgemeine, meist schnell abklingende Reaktionen des Organismus. Mit der Infektionskrankheit, gegen die geimpft wird, haben sie nichts zu tun.

12. Impfungen fördern Allergien

Sicher ist: Es gibt heutzutage mehr Impfungen – und mehr Allergien. Ob das eine jedoch mit dem anderen zusammenhängt, ist nicht belegt. Zwar hatten schwedische Mediziner vor einigen Jahren gezeigt, dass Kinder aus anthroposophisch orientierten Familien seltener zu Ekzemen neigen. Tatsächlich wurden diese Kinder nicht so häufig geimpft. Doch bekamen sie auch seltener Antibiotika, ernährten sich anders, und ihre Eltern rauchten weniger. In einer anderen Studie stellten amerikanische Allergologen fest, dass Eltern, die Impfungen ablehnen, bei ihren Kindern weniger häufig Asthma oder Heuschnupfen beobachten. Doch auch in dieser Untersuchung blieb ungeklärt, ob wirklich ein Kausalzusammenhang bestand.

Gegen eine solche Verbindung sprechen viele andere Studien. So ergab eine Analyse Rotterdamer Ärzte, die alle zwischen 1966 und 2003 zu dem Thema veröffentlichten Fachartikel auswerteten, dass sich insbesondere in den methodisch zuverlässigeren Untersuchungen kein erhöhtes Allergierisiko finden ließ.

Auch eine Erfahrung hierzulande weist in diese Richtung: In der ehemaligen DDR, wo eine gesetzliche Impfpflicht bestand und fast alle Kinder geimpft wurden, gab es kaum Allergien. Die nahmen in Ostdeutschland erst nach der Wende zu, während gleichzeitig die Impfraten sanken.

13. Die Nebenwirkungen und Risiken von Impfungen sind unkalkulierbar

Die Vermutungen sind zahlreich: Immer wieder ist in den vergangenen Jahren darüber gestritten worden, ob Autismus, Diabetes oder selbst Multiple Sklerose durch Impfungen ausgelöst werden könnten. Einen Nachweis dafür gibt es allerdings bis heute nicht, dagegen aber zahlreiche Studien, die dagegen sprechen. Beispielsweise hatte eine Gruppe britischer Wissenschaftler Ende der neunziger Jahre die Hypothese aufgestellt, dass die Masern-Mumps-Röteln-Impfung zu Schäden im Darm und dadurch zum Eindringen neurotoxischer Substanzen in den Organismus führen könnte. Dies behindere die geistige Entwicklung und begünstige Autismus. Inzwischen haben jedoch mehrere Studien die These entkräftet – zehn der ursprünglich 13 Autoren zogen ihre Interpretation offiziell zurück.

Gleichwohl ist unbestritten, dass Impfstoffe Nebenwirkungen haben. So wurden im Jahr 2005 insgesamt etwa 44 Millionen Impfstoffdosen in Deutschland verkauft, rund die Hälfte davon entfiel auf die jährliche Grippeimpfung. Im selben Zeitraum meldeten Ärzte und Pharmahersteller knapp 1.400 vermutete Impfkomplicationen – das entspricht einer Rate von etwa drei Verdachtsfällen pro 100.000 verkaufte Dosen. Wie eine eingehende Analyse aller vermuteten Komplikationen durch das Paul-Ehrlich-Institut ergab, lagen bei knapp einem Drittel der gemeldeten Fälle keine Hinweise auf einen möglichen Kausalzusammenhang mit der Impfung vor. Zudem war ein großer Teil der angegebenen Gesundheitsstörungen – beispielsweise hohes Fieber – vorübergehender Natur. Lediglich bei fünf Geimpften wurde eine dauerhafte gesundheitliche Beeinträchtigung gemeldet, die möglicherweise durch die Impfung ausgelöst worden war. Auch im Fall eines nach der Impfung verstorbenen Erwachsenen ließ sich eine ursächliche Verbindung mit der Impfung zumindest nicht ausschließen.

Tatsächlich liegt hier eine Hauptschwierigkeit der Risikobewertung: Impfungen sind so häufig, dass viele Gesundheitsstörungen ganz zufällig nach der Immunisierung auftreten können. Ein echter Zusammenhang muss deshalb gar nicht bestehen. Vor einigen Jahren wurde beispielsweise die Vermutung diskutiert, der plötzliche Kindstod könnte durch Impfungen begünstigt werden, da Kinder in einer Reihe von Fällen kurz nach einer Immunisierung verstorben waren. Inzwischen weisen Studien



eher in die andere Richtung. So stellten Mediziner von der Universität Magdeburg bei einer umfangreichen Analyse von gut 300 Kindstodesfällen vor kurzem fest, dass die verstorbenen Babys seltener und später geimpft worden waren als üblich.

14. Impfstoffe enthalten gefährliche Chemikalien, mit denen die Kinder wesentlich vergiftet werden

In einigen Impfstoffen sind Formaldehyd, Aluminium, Phenol oder Quecksilber enthalten – allerdings in äußerst geringen Konzentrationen (unterhalb der toxikologischen Grenzwerte). Die Substanzen dienen beispielsweise dazu, um Impfviren abzutöten (Formaldehyd), die Immunantwort zu verstärken (Aluminiumhydroxid) oder das Impfstoff haltbar zu machen (Phenol).

Vor einigen Jahren hatten zwei amerikanische Mediziner die These aufgestellt, der in den USA registrierte Anstieg von Autismusfällen hänge mit dem quecksilberhaltigen Konservierungsmittel Thiomersal in manchen Impfstoffen zusammen. Die Weltgesundheitsorganisation WHO, das US-amerikanische "Institute of Medicine" sowie die europäische Arzneimittelbehörde EMEA sind inzwischen allerdings unabhängig voneinander zu dem Schluss gelangt, dass die verfügbaren Studien gegen einen solchen Zusammenhang sprechen.

Gleichwohl haben die Pharmahersteller auf die heftige Debatte reagiert: Für alle generell empfohlenen Schutzimpfungen sind inzwischen quecksilberfreie Impfstoffe verfügbar.

15. Bei der Impfstoffherstellung kann es zu Verunreinigungen kommen, die für Erkrankungen wie BSE und AIDS verantwortlich sind

Richtig ist, dass beispielsweise bei der Anzucht mancher Impfviren das Serum von Kälbern als Nährmedium für die entsprechenden Zellkulturen notwendig ist. Allerdings dürfen dabei nur zertifizierte Produkte aus BSE-freien Ländern wie Neuseeland verwendet werden.

Ähnlich streng sind die Kontrollen für bestimmte Eiweißbestandteile, so genanntes Humanalbumin, aus dem Plasma von Blutspendern. Diese Eiweiße dienen in manchen Fällen dazu, Lebendimpfstoffe zu stabilisieren und haltbarer zu machen. Damit es dabei zu keiner Übertragung von HIV oder Hepatitisviren kommt, werden Plasmaprodukte systematisch auf die Erreger getestet. Im weiteren Herstellungsverlauf gibt es Verfahren, die eventuell unentdeckte Viren abtöten.

16. Es gibt Ärzte, die vom Impfen abraten

Nur wenige Ärzte sind gänzlich gegen das Impfen. Allerdings finden sich in der Tat manche, die eine kritische Haltung gegenüber einzelnen Impfungen einnehmen – was nicht per se heißen muss, dass es dafür gute wissenschaftliche Gründe gibt. Auch persönliche Erfahrungen, religiöse oder philosophische Überzeugungen spielen eine wichtige Rolle.

Indes muss eine alternativmedizinische Ausrichtung der Idee des Impfschutzes keineswegs widersprechen. Freiburger Forscher stellten vor einigen Jahren bei einer Befragung von über 200 homöopathisch orientierten Ärzten fest, dass diese die „klassischen“ Impfungen gegen Tetanus, Diphtherie und Polio fast ebenso häufig verabreichen wie ihre rein schulmedizinischen Kollegen. Bei anderen Immunisierungen gaben sich die Homöopathen allerdings zurückhaltender.

Der Deutsche Zentralverein homöopathischer Ärzte (DZVhÄ) hob in einer Stellungnahme aus dem Jahr 2002 hervor, dass eine Diskussion über den Nutzen und Nachteil von Impfungen völlig legitim sei und die Entscheidung dafür oder dagegen individuell getroffen werden müsse. Gleichzeitig aber bekräftigte der DZVhÄ die Bedeutung der Ständigen Impfkommision am Robert Koch-Institut. Deren Empfehlungen seien "sorgfältig erwogen und berücksichtigen den aktuellen Stand des Wissens mit der Absicht, das Auftreten vieler Infektionskrankheiten grundsätzlich zu verhindern."

17. Die meisten Krankheiten, gegen die geimpft wird, treten in Deutschland gar nicht mehr auf

Einige Infektionen wie Kinderlähmung oder Diphtherie sind hierzulande eine Rarität geworden. Allerdings ist dies bereits das Resultat von Impfprogrammen. Sinkende Impfquoten würden prinzipiell auch die Gefahr neuer Epidemien bergen.

Das zeigen beispielsweise Poliomyelitis-Ausbrüche in den Jahren 1978 und 1992 in niederländischen Gemeinden, in denen aufgrund religiöser Vorbehalte Impfungen abgelehnt wurden. Bei der ersten Epidemie erkrankten 110, bei der zweiten 71 Personen an Kinderlähmung. Weitaus dramatischer noch waren die Diphtherie-Wellen in Russland und den anderen Nachfolgestaaten der UdSSR, wo in den neunziger Jahren in der Folge sinkender Impfquoten insgesamt über 150.000 Menschen erkrankten und mehr als 6.000 verstarben. Im Zuge solcher Epidemien können durch den internationalen Reiseverkehr Infektionen auch nach Deutschland eingeschleppt werden, Polio kommt zum Beispiel in Indien und in Ägypten noch vor, wo auch viele Urlauber hinfahren.



Doch auch hierzulande treten beispielsweise Masernepidemien immer wieder auf, zuletzt in Nordrhein-Westfalen, wo im Jahr 2006 rund 1.700 Kinder erkrankten. Insgesamt ist die Masernrate in Deutschland im europäischen Vergleich weiterhin hoch. Hinzu kommen andere Krankheitskeime wie das Hepatitis-B-Virus oder bestimmte Erreger schwerer systemischer Entzündungen im Kindesalter – so genannte Pneumokokken –, die praktisch ständig in der Bevölkerung zirkulieren. Wenn Kleinkinder an einer Entzündung durch Pneumokokken erkranken, müssen sie oft im Krankenhaus behandelt werden. Indes hat eine umfangreiche US-Studie gezeigt, dass die routinemäßige Pneumokokken-Impfung, die seit einigen Jahren auch in Deutschland für Säuglinge empfohlen wird, die Zahl der Klinikeinweisungen nahezu halbieren kann.

Seit Anfang 2007 steht noch eine ganz andere Art von Impfung auf dem Programm: Eine Immunisierung gegen bestimmte Typen so genannter humaner Papillomaviren bei Mädchen zwischen 12 und 17 Jahren. Die Viren, die häufig beim Geschlechtsverkehr übertragen werden, können im späteren Leben Gebärmutterhalskrebs auslösen. Einen Großteil der Fälle könnte die neue Vakzine verhüten.

18. Impfungen sind überflüssig, da die Krankheiten zum Beispiel mit Antibiotika behandelt werden können

Die heutigen Behandlungsmöglichkeiten sind fraglos besser als früher – doch keineswegs beliebig. Bei Virusinfektionen gibt es selten Medikamente, Antibiotika sind gegen Viren nicht wirksam. Und auch manche bakteriellen Erkrankungen sind äußerst schwer zu behandeln. So können unter anderem Tetanusinfektionen, Hirnhautentzündungen und Keuchhusten selbst unter modernen Behandlungsbedingungen tödlich verlaufen.

Tatsächlich sind Impfung und Therapie nicht gegensätzliche Optionen, sondern Teil derselben Schutzkette. Mitunter verhindert die Impfung zwar nicht die Infektion, aber ihre schwersten Verläufe.

19. Der Rückgang von Erkrankungen ist eine Folge verbesserter Hygiene und Ernährung und hat nichts mit Impfungen zu tun

Außer Frage steht: Wohlstand und Hygiene tragen wesentlich zur Vermeidung von Infektionskrankheiten bei. Beispielsweise ist die Versorgung mit sauberem Trinkwasser und die Etablierung einer guten Händehygiene unerlässlich für die Prävention von Hepatitis A, Typhus oder Cholera. Dennoch gibt es keinen pauschalen Zusammenhang zwischen hygienischen Bedingungen und infektiösen Erkrankungen. So werden manche Erreger wie die Masern-, Hepatitis-B-, Polioviren ausschließlich im menschlichen Organismus beherbergt und von Mensch zu Mensch weitergegeben, etwa durch sexuelle Kontakte oder durch Anhusten.

Zwar ist richtig, dass beispielsweise Masernerkrankungen bei unterernährten Kindern oft besonders schwer verlaufen. Die eigentliche Ansteckungswahrscheinlichkeit aber hängt direkt damit zusammen, wie viele Kinder gegen Masern geimpft sind. Liegt die Impfquote bei etwa 95 Prozent, lassen sich die Masern gänzlich ausrotten.

So gilt der gesamte südamerikanische Halbkontinent infolge konsequenter Impfprogramme als praktisch masernfrei. In Schwarzafrika, Indien und Südostasien dagegen gehören die Masern immer noch zu den häufigen Todesursachen. Dort starben im Jahr 1999 weit mehr als 800.000 Kinder an Masern. Durch groß angelegte Impfkampagnen, bei denen in Afrika und Asien über 360 Millionen Kinder geimpft wurden, konnte die Zahl der Todesfälle auf rund 350.000 im Jahr 2005 verringert werden. Langfristig strebt die Weltgesundheitsorganisation an, die Masern weltweit zu eliminieren.

Dazu sind auch hierzulande weitere Anstrengungen notwendig. Zwar sind die Impfquoten in den vergangenen Jahren gestiegen. Aber Schuleingangsuntersuchungen aus dem Jahr 2005 zufolge haben über 90 Prozent der Kinder die erste, rund 75 Prozent auch die zweite Masernimpfung erhalten. Notwendig sind mindestens 95 Prozent für beide Impfungen.

20. Mit Impfungen will die Pharmaindustrie nur Geschäfte machen

Auch die Unternehmen in anderen Industriezweigen verdienen mit ihren Produkten Geld, das ist das Ziel aller Unternehmen. Allerdings dürften Medikamente für chronisch Kranke, die ein Leben lang genommen werden müssen, mehr Gewinn einbringen als Impfstoffe, die in der Regel nur wenige Male verabreicht werden. Den Umsätzen der Pharmaindustrie stehen auch oft beträchtliche Einsparungen gegenüber. So wurden in den alten Bundesländern zu Zeiten der Schluckimpfung für jede Mark, die in die Impfung floss, 90 Mark an Therapie- und Rehakosten gespart. Die heutige Impfung gegen Keuchhusten senkt die direkten Behandlungskosten um mehr als 200 Millionen Euro pro Jahr. Auch für die inzwischen generell empfohlene Impfung gegen Hepatitis B wurde errechnet, dass nach anfänglichen Zusatzkosten für die Krankenkassen das Gesundheitssystem langfristig entlastet wird.

Informationen für die Gruppe: Zulassungsbehörde

Fragen zur Klinischen Prüfung und zur Zulassung

Das Paul-Ehrlich-Institut nimmt hier Stellung zu Bedenken, die zu den klinischen Studien und zur Zulassung der HPV-Impfstoffe geäußert wurden (Januar 2009)

(Quelle: http://www.pei.de/cln_108/nn_992504/DE/infos/fachkreise/impf-fach/hpv/studien.html).

Behauptung:

Die Zulassung der HPV-Impfstoffe sei wegen des massiven Drucks der pharmazeutischen Industrie erfolgt, nicht aber auf Grund einer soliden wissenschaftlichen Datenlage.

Stellungnahme des PEI:

Die Zulassung der HPV-Impfstoffe erfolgte im Jahr 2006 für Gardasil von Sanofi Pasteur MSD GmbH und im Jahr 2007 für Cervarix von GlaxoSmithKline Biologicals. Die Zulassungsverfahren dauerten genau so lang wie im Schnitt bei anderen Impfstoffen. Die pharmazeutischen Unternehmen setzten die zuständigen Behörden zu keiner Zeit unter Druck, das Prüfverfahren für die HPV-Impfstoffe zu verkürzen. Keiner der Hersteller hat die rechtliche Möglichkeit genutzt, einen Antrag auf beschleunigte Zulassung seines HPV-Impfstoffs zu stellen. Eine auffällige Öffentlichkeitsarbeit der Hersteller zu Gunsten der HPV-Impfstoffe fand während der Zulassungsverfahren nicht statt. Alle EU-Mitgliedstaaten haben die Zulassung der Impfstoffe übereinstimmend positiv bewertet, nachdem diese im zentralisierten Verfahren geprüft worden waren. Informationen dazu finden sich in den europäischen öffentlichen Bewertungsberichten, European Public Assessment Reports (EPAR).

- EPAR Gardasil (<http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/gardasil/gardasil.htm>)
- EPAR Cervarix (<http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/cervarix/cervarix.htm>)

Bevor die Hersteller die Zulassungsunterlagen einreichten, ließen sie sich zur pharmazeutischen und klinischen Entwicklung beraten. Dafür nutzten sie die Expertise der zuständigen nationalen Behörden, unter anderem des Paul-Ehrlich-Instituts, und der Europäischen Arzneimittelagentur EMA (European Medicines Agency). In einem mehrjährigen Prozess legten Unternehmen und Zulassungsstellen insbesondere die klinischen Endpunkte fest, um die Wirksamkeit der HPV-Impfstoffe zu überprüfen.

Behauptung:

Die klinische Datenlage reiche für eine Zulassung nicht aus - die HPV-Impfstoffe seien nicht und würden nicht genügend auf Unbedenklichkeit (Verträglichkeit) geprüft.

Stellungnahme des PEI:

Beide HPV-Impfstoffe wurden in klinischen Studien an jeweils etwa 20.000 Mädchen und Frauen auf Wirksamkeit und Verträglichkeit überprüft. Die Datenlage zur Verträglichkeit der HPV-Impfstoffe geht damit weit über das hinaus, was normalerweise gefordert ist. Leitfäden für Impfstoffe schreiben vor, dass Verträglichkeitsstudien so dimensioniert sein müssen, dass Nebenwirkungen im Bereich von 0.1 Prozent erkannt werden können. Dazu sind in der Regel 3.000 Probanden notwendig. Die Studien zur Verträglichkeit von Gardasil und Cervarix umfassten jeweils sechsmal mehr Teilnehmer als gefordert.

Behauptung:

Die Zusammensetzung der Placebos sei für die Untersuchung von Nebenwirkungen nicht geeignet.

Stellungnahme des PEI:

Ein Placebo ist ein Scheinmedikament, das einem echten Arzneimittel gleicht. Es wird z.B. als Kontrollmittel in klinischen Studien gegeben, um die echte Arzneiwirkung von den psychischen Wirkungen einer Heilmittelgabe auf den Patienten unterscheiden zu können.

Bei einer placebokontrollierten Impfstoff-Studie gibt es zwei Möglichkeiten, wie das Placebo aufgebaut sein kann:

- (1) Entweder erhält eine Teilnehmergruppe den zu testenden Impfstoff, die Vergleichsgruppe dagegen einen 'Scheinimpfstoff', dem das Impfantigen (der Wirkstoff) fehlt, der ansonsten aber von der Zusammensetzung her mit dem Testimpfstoff identisch ist. Dies erfordert natürlich unter anderem auch die Verwendung von Adjuvanzsystemen wie zum Beispiel Aluminiumhydroxid (Al(OH)₃), wenn diese im Testimpfstoff verwendet werden. Dies war bei Gardasil der Fall.
- (2) Oder eine Teilnehmergruppe erhält den zu testenden Impfstoff, die andere Gruppe einen bereits zugelassenen Impfstoff, der ein anderes Impfantigen enthält. Das hat den Vorteil, dass die Placebogruppe ebenfalls einen Nutzen von der Teilnahme an der Studie hat.

Beide Ansätze erlauben es, den Anteil an Nebenwirkungen, der auf das Impfantigen zurückzuführen ist, zu ermitteln, da das Impfantigen der einzige Unterschied in der Zusammensetzung von Testimpfstoff und Placebo ist.

**Behauptung**

Die Studien könnten nicht nachweisen, dass die HPV-Impfungen wirklich vor Gebärmutterhalskrebs schützen.

Stellungnahme des PEI:

Gebärmutterhalskrebs war nie Endpunkt der Studien. Der klinische Endpunkt 'therapiebedürftige Schleimhautveränderung' ist zum Nachweis der Wirksamkeit ebenso gut geeignet, denn es ist wissenschaftlich erwiesen, dass diese Schleimhautveränderungen unbehandelt zur Ausbildung von Krebs führen.

Sobald Probandinnen aus der Placebo-Gruppe bestimmte therapiebedürftige Krebsvorstufen entwickelten, wurden sie dem derzeitigen ärztlichen Standard entsprechend behandelt. In diesem Stadium lässt sich die Erkrankung nämlich noch gut therapieren. Es ist ethisch nicht vertretbar, bei Frauen aus der Vergleichsgruppe auf eine Therapie zu verzichten und zu warten, bis sie tatsächlich unter Gebärmutterhalskrebs leiden.

Behauptung:

Es sei nicht sichergestellt, dass die Impfstoffe auch überprüft werden, nachdem sie auf dem Markt sind.

Stellungnahme des PEI:

Es gibt für alle Impfstoffe ein standardisiertes Überwachungssystem auch nach der Zulassung. Dieses besteht aus verschiedenen Komponenten. So sind für die HPV-Impfstoffe schon während des Zulassungsverfahrens Langzeitstudien beschlossen worden, teilweise als Weiterführung ('Follow Up') der eigentlichen klinischen Studien, teilweise als neu angelegte Studien. Solche Langzeitstudien verbessern die Erkenntnisse zum Nebenwirkungsprofil, das sich zunächst aus den klinischen Studien ergeben hat. Insbesondere können in solchen Langzeitstudien Hinweise auf besonders seltene Nebenwirkungen, wenn sie denn auftreten, gewonnen werden. Zudem ermöglichen sie Aussagen zum Langzeitschutz.

Neben solchen Langzeitstudien beinhaltet das Überwachungssystem immer die so genannte Spontanerfassung durch die Ärzte - also die Meldung unerwünschter Reaktionen im zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung. Außerdem sind durch die Zulassungsinhaber in festgelegten Zeitabständen 'regelmäßig aktualisierte Berichte zur Sicherheit' bei den Behörden vorzulegen (PSURs – Periodic Safety Update Reports).

Sind aus diesen Überwachungssystemen Risikosignale erkennbar, so werden diese von den zuständigen Behörden analysiert. Sofern notwendig, werden Maßnahmen ergriffen. Dazu gehören Änderungen der Fach- und Gebrauchsinformation aber auch weiter greifende Maßnahmen, wie z.B. die direkte Information der Ärzteschaft zu neuen und besonderen Risiken, das Anordnen des Ruhens der Zulassung sowie der Widerruf der Zulassung.

Behauptung:

Die HPV-Impfstoffe führten dazu, dass die Geimpften sich nicht mehr vor Geschlechtskrankheiten schützen und sie so verbreiten.

Stellungnahme des PEI:

Diese Argumentation wird immer dann geführt, wenn Impfstoffe oder andere Arzneimittel sexuell übertragbare Krankheiten verhindern können. Dies trifft antivirale Wirkstoffe gegen HIV / AIDS, Hepatitis B und C genauso wie potentielle Impfstoffe gegen HIV / AIDS und Impfstoffe zum Schutz vor Hepatitis B und aktuell HPV. Information und Aufklärung können dieses Problem lösen, nicht aber das Verbot von Arzneimitteln gegen sexuell übertragbare Krankheiten. Wenn diese Arzneimittel nicht mehr entwickelt würden, wären die Folgen nicht absehbar.

Behauptung:

Die HPV-Impfstoffe können gynäkologische Früherkennungsuntersuchungen nicht ersetzen.

Stellungnahme des PEI:

Weder die Zulassungsbehörden noch die Hersteller behaupten, dass eine HPV-Impfung die regelmäßigen gynäkologischen Vorsorgeuntersuchungen ersetzt. Zum einen decken die zugelassenen HPV-Impfstoffe nicht alle HPV-Hochrisikotypen ab, die Gebärmutterhalskrebs verursachen können. Zum anderen sind die Impfstoffe nur dann vollständig wirksam, wenn zur Zeit der abgeschlossenen Impfung weder eine Infektion mit den im Impfstoff enthaltenen HPV-Typen noch eine dadurch verursachte Gewebeveränderung der Gebärmutterhalschleimhaut vorliegt. Zudem untersucht der Gynäkologe / die Gynäkologin vor der Impfung üblicherweise nicht, ob bereits eine Infektion vorliegt. Deshalb sollten alle Frauen die altersgemäßen Routineuntersuchungen nutzen.

Die Impfung bietet aber eine sehr gute Ergänzung zur Untersuchung und reduziert das Risiko einer krankhaften Veränderung der Schleimhaut deutlich. Da eine solche Veränderung therapiebedürftig ist und, je nachdem in welchem Stadium sie entdeckt wird, einen Eingriff erfordert, hat die Impfung einen hohen Nutzen. Denn dieser Eingriff bleibt dann einem Großteil der Frauen erspart.

Informationsblatt 8:

HPV-Impfung: Schutz vor Infektion mit Humanen Papillomviren

In diesem Text bietet der Krebsinformationsdienst Antworten auf häufig gestellte Fragen zur HPV-Impfung. Diese Informationen richten sich an alle an der Impfung interessierten Personen und können die Entscheidung für oder gegen die Impfung erleichtern. Sie ersetzen aber keinesfalls das persönliche Gespräch mit einem Arzt!

Wovor schützen die HPV-Impfstoffe?

Eine Infektion mit den sexuell übertragbaren humanen Papillomviren (HPV) ist der Hauptrisikofaktor für die Entstehung von Gebärmutterhalskrebs und dessen Vorstufen.

In Deutschland stehen zwei vorbeugende HPV-Impfstoffe zur Verfügung:

Handelsname des Impfstoffs	Gardasil®	Cervarix®
Hersteller / Vertrieb	Merck & Co / Sanofi-Pasteur (Europa)	GlaxoSmithKline
Virus-like particles (=VLP) der HPV-Typen	HPV 6, 11, 16, 18	HPV 16, 18
Impfschema	3 x je 0,5 ml intramuskulär; 2. Dosis 2 Monate nach 1. Dosis; 3. Dosis 6 Monate nach 1. Dosis	3 x je 0,5 ml intramuskulär; 2. Dosis 1 Monat nach 1. Dosis; 3. Dosis 6 Monate nach 1. Dosis
Zulassung in Deutschland	Mädchen und Jungen ab zehn Jahren (seit Sept. 2006)	Mädchen und Jungen ab neun Jahren (seit Sept. 2007)
Adjuvans (=Hilfsstoffe)	Ja (Aluminiumsalze)	Ja (Aluminiumsalze)
Kosten	Kostenlos für Mädchen / junge Frauen zw. 12 und 17 Jahren Ansonsten: etwa 480 €	Kostenlos für Mädchen / junge Frauen zw. 12 und 17 Jahren Ansonsten: etwa 480 €

Eine HPV-Impfung schützt direkt vor einer Infektion mit den HPV-Typen 16 und 18 und beugt damit indirekt der Entstehung von Vorstufen von Gebärmutterhalskrebs vor.

Dies zeigten Studien zu Gardasil®. Darüber hinaus beugt Gardasil® Infektionen mit den HPV-Typen 6 und 11 vor: Diese sind nur selten in Krebsgewebe zu finden, aber in 90 Prozent aller Genitalwarzen bei Frauen und Männern nachweisbar.

Beide Impfstoffe wirken nur vorbeugend: Bestehende HPV-Infektionen und/oder Folgeerkrankungen können durch eine Impfung nicht behandelt werden!

Impfungen schützen vermutlich auch vor weiteren HPV-Typen: Untersuchungen ergaben, dass eine Impfung mit Gardasil® oder Cervarix® auch vor weiteren, wenn auch selteneren krebsauslösenden HPV-Typen schützen kann (z.B. HPV 31 und 45).

Klinische Erprobung:

In welchem Umfang wurden die Impfstoffe getestet?

Um zu untersuchen, ob die Impfung wirksam vor HPV-Infektionen und damit verbundenen Folgeerkrankungen schützt, wurde Cervarix® an fast 19.000 Frauen im Alter von 15 bis 25 Jahren erprobt. Die Studien zu Gardasil® erfolgten an über 20.000 Frauen im Alter zwischen 16 und 26 Jahren. Die Impfstoffe wurden jeweils mit einem Scheinmedikament (Placebo) verglichen: Während ein Teil der Probandinnen den HPV-Impfstoff erhielt, wurde einer zweiten Gruppe eine Substanz verabreicht, die nicht gegen HPV-Infektionen wirksam ist.

Ziel der Studien war zu untersuchen, wie viele der geimpften Frauen im Vergleich zu den ungeimpften eine chronische HPV-Infektion und/oder damit verbundene Gewebeveränderungen, wie Genitalwarzen oder abnormes Zellwachstum am Gebärmutterhals, entwickeln.

Ergebnisse der Studien: (Details s.: *Human papillomavirus and HPV vaccines: a review*, F.T. Cutts et al., Bulletin of the World Health Organization, Sept. 2007, Vol. 85, p. 719-726)

Beide Impfstoffe erwiesen sich in den Studien als sehr wirksam. So waren nahezu alle geimpften Frauen vor länger anhaltenden (persistierenden) Infektionen mit HPV 16 und/oder 18 geschützt, sofern sie vor der Impfung noch nicht mit HPV in Kontakt gekommen waren. Geimpfte Studienteilnehmerinnen wiesen



deutlich seltener stärker ausgeprägte Zellveränderungen am Gebärmutterhals auf. Zusätzlich bewahrte Gardasil® vor gutartigen Genitalwarzen, die fast immer auf Infektionen mit HPV 6 und 11 zurückzuführen sind.

Bietet die Impfung auch Schutz vor Gebärmutterhalskrebs?

Gebärmutterhalskrebs entsteht nicht von heute auf morgen, sondern entwickelt sich über Vorstufen. In der Regel vergehen im Durchschnitt 15 Jahre, bis aus HPV-infizierten Schleimhautzellen des Gebärmutterhalses ein vollständiges Karzinom entstanden ist.

Die derzeit verfügbaren Impfstoffe befinden sich erst seit etwa sechs Jahren in der Erprobung. Die Frage danach, ob die Impfung auch Schutz vor Gebärmutterhalskrebs bietet, kann daher erst in 10 bis 15 Jahren mit Sicherheit beantwortet werden. Die Studien zu den HPV-Impfstoffen belegen aber deutlich: Eine Impfung verhindert wirksam die Entwicklung von Vorstufen einer Gebärmutterhalskrebserkrankung. Heute weiß man, dass aus diesen Vorstufen, bleiben sie unbehandelt, eine bösartige Tumorerkrankung hervorgehen kann. Fachleute schließen daraus, dass geimpfte Frauen nicht nur vor den frühen Formen des Tumors, sondern auch vor Gebärmutterhalskrebs selbst geschützt sind.

Empfehlung:

Wer soll vorrangig geimpft werden?

Die Ständige Impfkommission (STIKO) im Robert-Koch-Institut empfiehlt die Impfung gegen humane Papillomviren für Mädchen zwischen 12 und 17 Jahren möglichst vor dem ersten Geschlechtsverkehr. Da eine Ansteckung mit HPV hauptsächlich über sexuelle Kontakte erfolgt, ist diese Zielgruppe mit großer Wahrscheinlichkeit noch nicht infiziert. Nachgewiesenermaßen ist die Impfung weniger wirkungsvoll bei Personen, die sich bereits mit HPV infiziert haben.

(Empfehlung und Begründung zur HPV-Impfung: abrufbar unter www.rki.de, Rubrik "Infektionsschutz", Stichwort "Impfen" und weiter zu den "Aktuellen Empfehlungen")

Ist die Impfung auch nach dem ersten Geschlechtsverkehr noch sinnvoll?

Experten zufolge würde sich die HPV-Impfung auch für Mädchen oder junge Frauen eignen, die bereits Geschlechtsverkehr hatten. Gerade bei jungen Menschen ist eine HPV-Infektion meistens nach wenigen Monaten nicht mehr nachzuweisen – das Immunsystem hat die Viren erfolgreich beseitigt. Eine Impfung könnte dann einer erneuten Ansteckung mit einem oder mehreren der im Impfstoff enthaltenen Papillomvirustypen vorbeugen.

In den meisten Fällen ist zwar davon auszugehen, dass das Immunsystem auch eine wiederholte HPV-Infektion effektiv bekämpft. Allerdings sind länger andauernde (persistierende) HPV-Infektionen bei Frauen ab dem Alter von 30 häufiger als bei jüngeren. Nicht auszuschließen ist, dass das Immunsystem mit zunehmendem Alter eine HPV-Infektion weniger effektiv bekämpfen kann.

Allerdings scheint die Impfung weniger wirksam, wenn eine HPV-Infektion bereits durchlebt wurde. Wissenschaftliche Beweise zur Wirkung der Impfung nach überstandener HPV-Infektion und/oder nach der Therapie von Zellveränderungen liegen noch nicht vor.

Führt die Impfung zu einem Abklingen der HPV-Infektion?

Nein. Beide Impfstoffe wirken nur vorbeugend; eine bereits bestehende Infektion kann nicht beeinflusst und nicht beseitigt werden. Ebenso wenig können die Folgen einer HPV-Infektion wie auffällige Veränderungen am Gebärmutterhals oder gar ein Zervixkarzinom mit der Impfung behandelt werden. Wissenschaftlich ungeklärt ist bislang, ob eine Impfung bei bereits infizierten Frauen die Virusmenge reduziert und so das Risiko einer wiederholten gegenseitigen Ansteckung in einer Partnerschaft („Ping-pong-Effekt“) senkt.

Muss vor der Impfung ein HPV-Test durchgeführt werden?

Experten halten einen HPV-Test vor der Impfung für nicht sinnvoll. So könne der einzige derzeit in der Routine angewandte HPV-Test zwar eine Infektion als solche aufspüren und zwischen den Gruppen der krebsauslösenden („High risk“) und der harmlosen HPV-Typen („Low risk“) unterscheiden. Eine genaue Bestimmung einzelner Virustypen ist mit dieser Methode aber nicht möglich.

Kann man sich nach einer abgeklungenen Infektion erneut mit HPV anstecken?

Ja. Die Infektion mit humanen Papillomviren führt in der Regel zu keiner lang anhaltenden Immunität gegen das Virus. Die Impfung führt dagegen zu einer deutlich höheren Immunantwort als eine natürliche Infektion, wodurch sie einer wiederholten Infektion besser vorbeugen kann.



Kann die Impfung eine HPV-Infektion hervorrufen?

Nein. Die Impfung gegen humane Papillomviren kann keine Infektion oder gar Krebs hervorrufen. So enthält der Impfstoff kein Erbmaterial des Virus – was eine Voraussetzung für eine Vermehrung der Erreger wäre: Sowohl Gardasil® als auch Cervarix® bestehen aus leeren Virus-ähnlichen Hüllen, die der körpereigenen Abwehr ein „echtes“ Virus nur vortäuschen.

Ist Geschlechtsverkehr während der Impfzeit möglich?

Ob Geschlechtsverkehr zwischen den Impfindervallen vermieden werden sollte, wurde nicht untersucht. Die Wirkung der Impfung scheint aber schwächer zu sein, wenn noch nicht alle drei Impfdosen verabreicht wurden. Der volle Impfschutz ist daher vermutlich erst nach allen drei Spritzen sicher erreicht. Darüber hinaus wirkt die Impfung nicht, wenn bereits eine Infektion mit demjenigen Virustyp vorliegt, vor dem sie schützen soll.

Geschlechtsverkehr mit einem HPV-infizierten Partner birgt immer das Risiko einer Ansteckung. Personen, die nicht bis zum Abschluss der Impfserie auf Geschlechtsverkehr verzichten möchten, könnten zwischenzeitlich Kondome verwenden, wenn sie sich nicht sicher sind, ob ihr Partner mit HPV infiziert ist. Zwar bieten Kondome keinen absolut sicheren Schutz vor der Ansteckung mit HPV. Sie verringern aber deutlich das Infektionsrisiko. Zudem schützen Kondome auch vor anderen sexuell übertragbaren Erregern.

Wie lange hält der Impfschutz an?

In der bisherigen Nachbeobachtungszeit von etwa fünf Jahren hielt der Impfschutz komplett an. Neuere Studienergebnisse deuten daraufhin, dass die Impfung vermutlich wesentlich länger anhält. Wann und ob überhaupt eine spätere Auffrischimpfung für einen lebenslang andauernden Impfschutz erforderlich ist, müssen weitere Studien zeigen.

Aktuelles

Welche Nebenwirkungen können durch die Impfung auftreten?

Generell gelten die Impfstoffe Gardasil® und Cervarix® als sehr gut verträglich. Die häufigsten beobachteten Nebenwirkungen, die bei mehr als einer von zehn geimpften Patientinnen auftraten, sind Hautreaktionen an der Einstichstelle (Rötung, Schmerzen, Schwellung) und eine vorübergehende Temperaturerhöhung. Nicht auszuschließen sind darüber hinaus Übelkeit, Erbrechen, Schwindel oder Überempfindlichkeitsreaktionen, wie Atembeschwerden, Nesselsucht oder Ausschlag. In seltenen Fällen wurde auch von Ohnmachtsanfällen nach der Impfung berichtet. Obwohl diese sehr selten sind, sollten geimpfte Personen über einen Zeitraum von 15 Minuten nach Verabreichung des Impfstoffs beobachtet werden.

Bei breiter Anwendung von Gardasil nach der Markteinführung wurde zudem in Einzelfällen von folgenden Nebenwirkungen berichtet: geschwollene Lymphdrüsen (Halsbereich, Achselhöhle oder Leiste), Guillain-Barré-Syndrom (Muskelschwäche, Missempfindungen, Kribbeln in Armen, Beinen und Oberkörper) und Kopfschmerzen. Da die Angaben zu diesen Nebenwirkungen auf spontanen Meldungen nach der Impfung basieren, aber nicht im Rahmen der Studien auftraten, wo alle Impfkomplicationen systematisch erfasst wurden, ist es nicht möglich, die genaue Häufigkeit ihres Auftretens verlässlich abzuschätzen.

Weitere Informationen sowie eine Stellungnahme zu den Bedenken gegenüber der HPV-Impfung bietet das Paul-Ehrlich-Institut auf seinen Internetseiten (www.pei.de).

Wer sollte nicht geimpft werden?

- Personen, bei denen eine Allergie gegen die Hilfsstoffe (Adjuvans) bekannt ist
- Personen mit einer Blutgerinnungsstörung
- Personen mit einer schweren und fieberhaften Erkrankung
- Bei Schwangeren wird empfohlen, mit einer Impfung bis nach Ende der Schwangerschaft zu warten

Gibt es trotz Impfung ein Restrisiko für Gebärmutterhalskrebs?

Ja. Zwar sind HPV 16 und HPV 18 für über 70 Prozent aller Fälle von Gebärmutterhalskrebs verantwortlich. Bei etwa 30 Prozent der betroffenen Frauen sind jedoch andere, seltenere HPV-Typen an der Krebsentstehung beteiligt, gegen die sich der Impfstoff nicht richtet. Aus diesem Grund bleiben die frauenärztlichen Früherkennungsuntersuchungen weiterhin eine wichtige Maßnahme, um Zellveränderungen rechtzeitig zu erkennen und effektiv zu behandeln, bevor Krebs entsteht.



Ersetzt die Impfung die jährlichen Früherkennungsuntersuchungen?

Nein. Auch wenn der Impfstoff wirksam vor der Entstehung von Veränderungen am Gebärmutterhals schützt - die jährliche Krebsfrüherkennung kann er nicht ersetzen.

Sollten auch Männer geimpft werden?

Derzeit überprüfen Wissenschaftler, ob eine Impfung gegen die Typen HPV 6, 11, 16 und 18 auch Männer vor HPV-Infektionen und den damit verbundenen Folgeerkrankungen schützt. So können diese Papillomvirustypen auch bei Männern Erkrankungen im Genitalbereich hervorrufen, wie etwa gutartige Warzen und seltener Krebsvorstufen oder Karzinome an Penis und After.

Fachleute ziehen die Ausweitung des Impfprogramms auf Jungen und Männer auch in Erwägung, um die Ausbreitung des Virus einzudämmen und/oder eine erneute Infektion der Partnerin zu verhindern. Das Risiko einer Ansteckung mit humanen Papillomviren kann über die Impfung hinaus auch durch konsequenten Kondomgebrauch und/oder Beschneidung verringert, wenn auch nicht hundertprozentig ausgeschlossen werden.

Weitere Informationen:

Ansprechpartner für individuelle Auskünfte zur HPV-Impfung sind neben dem Krebsinformationsdienst die Hausärzte, Kinder- und Jugendärzte, Frauenärzte sowie Apotheker.

Paul-Ehrlich-Institut

<http://www.pei.de/DE/infos/fachkreise/impf-fach/hpv/hpv-sik-node.html>

ZERVITA, eine im Jahr 2006 gegründete Projektgruppe, informiert umfassend und ausführlich über den Nutzen von Früherkennungsuntersuchungen und möglichen Vorbeugungsmaßnahmen von Gebärmutterhalskrebs im Internet unter www.zervita.de.

Weitere Hintergrundinformationen zu den beiden Impfstoffen bieten die Internetseiten der Europäischen Arzneimittelagentur EMA (European Medicines Agency, www.emea.europa.eu). Über folgende Links sind die Beurteilungsberichte sowie die detaillierten Produktinformationen der Impfstoffe mit möglichen Nebenwirkungen und Gegenanzeigen im pdf-Format abrufbar:

Gardasil(R): www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/gardasil/H-703-PI-de.pdf

Cervarix(R): www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/cervarix/H-721-PI-de.pdf.

Quelle (verändert Dez. 2008):

<http://www.krebsinformationsdienst.de/themen/vorbeugung/hpv-impfung.php>

Impfung zum Schutz vor Humanen Papillomviren

Humane Papillomviren (HPV) sind die Hauptauslöser von Gebärmutterhalskrebs (Zervixkarzinom). Eine Ansteckung mit diesen Erregern erfolgt in der Regel über Geschlechtsverkehr. In Deutschland stehen zwei HPV-Impfstoffe zur Verfügung: Gardasil® und Cervarix®. Sie schützen vor Infektionen mit den HPV-Typen 16 und 18, die für 70 von 100 Zervixkarzinomen und anderen selteneren Tumorerkrankungen verantwortlich sind. Gardasil verhindert darüber hinaus eine Ansteckung mit den Virustypen HPV 6 und 11, und beugt so zusätzlich gutartigen Genitalwarzen vor. Offiziell empfohlen ist die HPV-Impfung für Mädchen zwischen zwölf und siebzehn Jahren.

Wovor schützen die HPV-Impfstoffe?

Beide Impfstoffe schützen vor anhaltenden Infektionen mit den HPV-Typen 16 und 18. Diese können zu ausgeprägten Gewebeveränderungen am Gebärmutterhals führen, sogenannte zervikale Dysplasien (CIN 2 und 3, engl: **Cervical Intraepithelial Neoplasia**). Dabei gilt CIN 3 als direkte Vorstufe von Gebärmutterhalskrebs. Auch vor Krebsvorstufen der äußeren weiblichen Geschlechtsorgane (Vulva) und der Scheide (Vagina) kann eine HPV-Impfung schützen, wie Studien zu Gardasil® zeigten. Darüber hinaus verhindert Gardasil® die Entstehung von Genitalwarzen. Beide Impfstoffe wirken aber nur vorbeugend: Bestehende HPV-Infektionen und/oder Folgeerkrankungen können durch eine Impfung nicht behandelt werden!

Für wen wird die HPV-Impfung in Deutschland offiziell empfohlen?

Die Ständige Impfkommission (STIKO) am Robert-Koch-Institut (RKI) empfiehlt die Impfung für Mädchen zwischen zwölf und siebzehn Jahren vor dem ersten Geschlechtsverkehr. Frauen, die nicht zu dieser Altersgruppe gehören, könnten ebenfalls von einer Impfung profitieren – insbesondere, wenn sie noch keinen sexuellen Kontakt hatten. Hier liegt es in der Verantwortung des Arztes, die Patientinnen auf Basis der Impfstoffzulassung ausführlich zu beraten. Die vollständige Empfehlung und Begründung zur neuen HPV-Impfung ist im Epidemiologischen Bulletin 12/2007 des RKI veröffentlicht.

Klinische Erprobung: An wem wurden die Impfstoffe getestet?

Um zu untersuchen, ob die Impfung wirksam vor HPV-Infektionen und Folgeerkrankungen schützt, wurden die Impfstoffe an jeweils rund 20.000 Frauen erprobt:

- Gardasil®: Probandinnen im Alter von 16 bis 26 Jahren
- Cervarix®: Probandinnen im Alter von 15 bis 25 Jahren

Beide Impfungen erwiesen sich als sehr effektiv und gut verträglich. Bei Kindern und Jugendlichen führten die Impfungen zu einer starken Immunreaktion. Daraus leiten Experten ab, dass die Impfstoffe auch vor der Pubertät wirksam sind. Wissenschaftliche Studien wurden hierzu aber noch nicht durchgeführt.

Ist eine Impfung nach Aufnahme des ersten sexuellen Kontakts noch sinnvoll?

Experten zufolge eignet sich die Impfung auch für Mädchen und junge Frauen, die bereits Geschlechtsverkehr hatten. Normalerweise klingt eine HPV-Infektion bei jungen Menschen nach wenigen Monaten von alleine ab. Eine Impfung könnte theoretisch vor einer erneuten Infektion schützen, da sie zu einer deutlich höheren Immunantwort führt als eine tatsächliche Infektion. Auch bereits infizierten Frauen könnte der Impfstoff nützen: Sie wären vor der Ansteckung mit anderen im Impfstoff enthaltenen Virustypen geschützt, mit denen sie aktuell nicht infiziert sind. Allerdings scheint die Impfung nicht mehr so wirksam zu sein, wenn eine HPV-Infektion bereits einmal durchlebt wurde.

Eignet sich die Impfung auch für ältere Frauen?

Die Studien zur Impfung von Frauen über 25 bzw. 26 Jahre sind derzeit noch nicht abgeschlossen. Erste Zwischenergebnisse lassen aber darauf schließen, dass eine HPV-Impfung auch ältere Frauen vor chronischen HPV-Infektionen und Folgeerkrankungen schützt.

Wie lange hält der Impfschutz an?

Bisher hielt der Impfschutz über fünf Jahre an. Wie lange geimpfte Personen darüber hinaus immun sind und ob eine spätere Auffrischimpfung erforderlich sein wird, ist derzeit nicht eindeutig geklärt. Erste Studienergebnisse deuten aber darauf hin, dass der Schutz auch über einen längeren Zeitraum anhält.

Wie viel kostet die Impfung?

In Deutschland kostet die komplette HPV-Impfung bestehend aus drei Einzeldosen etwa 480 Euro. Hinzu kommen Kosten für die ärztliche Beratung und die Durchführung der Impfung. Die gesetzlichen Krankenkassen sind dazu verpflichtet, die Kosten für offiziell empfohlene Schutzimpfungen zu übernehmen. An der Impfung Interessierte, die nicht zur Zielgruppe der STIKO-Empfehlung gehören, müssten mit ihrer Krankenkasse klären, ob diese die Kosten der Impfung in diesem individuellen Falle übernimmt. Bei privat Versicherten gelten die jeweiligen Vertragsbedingungen.

Welche Nebenwirkungen können durch die Impfung auftreten?

Generell gelten beide Impfstoffe als sehr gut verträglich. Die häufigste beobachtete Nebenwirkung von Gardasil® sind Hautreaktionen an der Einstichstelle. Bei einer von zehn Geimpften kann eine vorübergehende Temperaturerhöhung auftreten. Cervarix® führt in einem von zehn Fällen zu Kopf- oder Muskelschmerzen, Hautreaktionen an der Einstichstelle oder Müdigkeit. Da die Impfstoffe nur aus leeren Virushüllen bestehen und kein virales Erbmaterial enthalten, birgt eine Impfung keine Infektions- oder gar Krebsgefahr. Bei bestehender Allergie gegen einen der Bestandteile des Impfstoffs sollte nicht geimpft werden.

Ersetzt die Impfung die jährlichen Früherkennungsuntersuchungen?

Nein. Zwar richtet sich die Impfung gegen die HPV-Typen, die für zirka 70 Prozent aller Fälle von Gebärmutterhalskrebs verantwortlich sind. Sie schützt aber nicht vor allen HPV-Typen, die Gebärmutterhalskrebs verursachen können.

Ist die Impfung auch für Männer sinnvoll?

Zwischenergebnisse einer noch laufenden Studie zur Frage, ob eine Impfung auch Männer vor Folgeerkrankungen einer HPV-Infektion bewahrt, sind vielversprechend: Unter geimpften Männern traten durch HPV-hervorgerufene Erkrankungen im Genitalbereich, wie Warzen und Krebsvorstufen an Penis, im Dammbereich und am After deutlich seltener auf als bei Ungeimpften. Fachleute halten eine Impfung von Jungen und Männer zudem für sinnvoll, um die Ausbreitung des Virus einzudämmen und/oder eine erneute Infektion der Partnerin zu verhindern. Eine offizielle Impfempfehlung existiert gegenwärtig aber noch nicht.

Wo gibt es weitere Informationen?

- Informationen rund um das Thema HPV bietet der KID auch im Internet unter www.krebsinformationsdienst.de, per Telefon oder E-Mail. Einen kurzen Überblick über die Ansteckung und Infektion mit humanen Papillomviren gibt das Informationsblatt „Humane Papillomviren – Ein Risiko für die Gesundheit“. Es ist im Internet abrufbar unter www.krebsinformationsdienst.de/wegweiser/iblatt/iblatt-hpv-allgemein.pdf.
- Die Projektgruppe ZERVITA informiert über die Früherkennung und mögliche Maßnahmen zur Vorbeugung von Gebärmutterhalskrebs unter www.zervita.de.
- Detaillierte Informationen zu Gardasil® und Cervarix® mit einer Liste der möglichen Nebenwirkungen sind auf der Webseite der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) unter www.emea.europa.eu, Stichwort „Gardasil“ oder „Cervarix“ abrufbar.

Dieses Informationsblatt dient als Grundlage für weitere Informationssuche. Auch der KID beantwortet Ihre Fragen telefonisch unter der Rufnummer 0 800 - 420 30 40 täglich von 8-20 Uhr (kostenfrei aus dem deutschen Festnetz), per E-Mail unter krebsinformationsdienst@dkfz.de und im Internet unter www.krebsinformationsdienst.de.



Informationen für die Gruppe: Impfgegner

Auszüge aus: Argumente Pro & Contra Impfungen

Quelle (verändert nach):

Impfschaden - Kritische Seite rund ums Thema Impfen, Impfungen und Impfnebenwirkungen
<http://www.impfschaden.info> (Januar 2008)

Impfbefürworter sagen...

- Impfen schützt die geimpfte Person bestmöglich vor gefährlichen Krankheiten
- Impfen schützt die Menschen in der Umgebung der geimpften Person vor Ansteckung
- Impfen kann Epidemien verhindern oder eingrenzen
- maximaler Schutz bei minimalem Risiko
- Schwere Nebenwirkungen sind selten
- Impfen verhindert zahlreiche Todesfälle - erhöht also die Lebenserwartung
- Impfen kann Krankheiten vollkommen ausrotten
- Impfstoffe gehören zu den sichersten Arzneimitteln
- Impfen ist Kinderrecht

Impfkritiker sagen...

- Impfungen können unbestritten schwere Nebenwirkungen (...) verursachen
- Langzeitfolgen von Impfungen sind bisher und werden auch nicht untersucht
- Impfstudien werden praktisch nur von Impfstoffherstellern gemacht
- Impfstudien vergleichen immer nur Impfstoffe mit anderen Impfstoffen, nicht Impfstoffe mit Placebos
- unabhängige Studien gibt es praktisch nicht (und wenn kommen diese immer zu anderen Ergebnissen) - die Wirksamkeit von Impfungen wurde niemals belegt
- negative pharmafinanzierte Impfstudien werden nicht veröffentlicht
- Zulassungsstudien sind Betriebsgeheimnis der Hersteller
- der "Wirksamkeitsbeweis" von Impfungen beruht weitgehend auf Statistiken und den Anstieg der Antikörper
- Antikörperbildung wird mit Infektionsschutz gleichgesetzt
- Kinderkrankheiten sind zwar unangenehm, aber bei gesunden Kindern nicht gefährlich
- , dass der natürliche Schutz, den ein Baby mit der Muttermilch bekommt, auch ausreicht
- durch die vielen Impfungen und Mehrfachimpfstoffe wird das Immunsystem des kleinen Kindes überlastet
- geimpfte Kinder sind nicht gesünder als ungeimpfte
- Impfen ist ein Geschäft mit der Angst vor Krankheit
- durch Unterdrückung der akuten Krankheiten (geimpfte Kinderkrankheiten) kommt es in Folge zu einer Zunahme chronischer Erkrankungen
- das Durchmachen von Kinderkrankheiten in der Kindheit schützt vor schweren Erkrankungen im Erwachsenenalter
- die meisten Krankheiten, gegen die geimpft wird, treten in Deutschland gar nicht mehr auf (Begründung: verbesserter Hygiene und Ernährung)
- Impfungen sind überflüssig, da die Krankheiten zum Beispiel mit Antibiotika behandelt werden können



Informationen für die Gruppe: Impfgegner

Auszüge aus: HPV Impfung (Impfung gegen Gebärmutterhalskrebs)

Quelle:

Impfschaden - Kritische Seite rund ums Thema Impfen, Impfungen und Impfnebenwirkungen
<http://www.impfschaden.info> (Dezember 2008)

Die Ständige Impfkommission (STIKO) hat wie erwartet Ende Februar 2007 die Empfehlung zur generellen Impfung gegen Gebärmutterhalskrebs (humane Papillomaviren (HPV)) für Mädchen im Alter von 12 bis 17 Jahren verabschiedet. Ganz entgegen der sonstigen Gewohnheiten der STIKO wurde die Empfehlung für die HPV Impfung bereits im Februar ausgesprochen, und nicht zum regulären Termin im Juli 2007.

Impfstoff

Seit Oktober 2006 ist der HPV-Impfstoff Gardasil (Entwicklung: Merck & Co.; europäischer Vertrieb: Sanofi Pasteur MSD) auf dem europäischen Markt. Eine Zulassung des Impfstoffs besteht für Frauen zwischen 9 und 26 Jahren und für Jungen zwischen 9 und 15 Jahren. Der Impfstoff enthält gentechnologisch hergestelltes Hülleneiweiß von vier HPV-Typen: Typ 6, 11, 16 und 18. Die beiden letzteren werden für 70% der Fälle von Gebärmutterhalskrebs verantwortlich gemacht, die Typen 6 und 11 für 90% aller Genitalwarzen. Hilfsstoffe: Aluminiumphosphat, Natriumborat, Polysorbat 80 und L-Histidin. Die Grundimmunisierung umfasst 3 Impfungen, wobei die zweite Impfung 2 Monate nach der ersten und die dritte 6 Monate nach der zweiten Impfung erfolgen soll (Preis der 3 Impfungen 465 €). Im Jahr 2007 wird voraussichtlich ein zweiter HPV-Impfstoff für Mädchen ab 10 Jahren zugelassen: Cervarix von GlaxoSmithKline, der sich gegen die HPV-Typen 16 und 18 richtet. Dieser Impfstoff soll auch einen gewissen Schutz vor Infektionen mit den ebenfalls als Krebsverursacher in Frage kommenden HPV-Typen 31 und 45 bieten. Merck & Co und GlaxoSmithKline haben sich gegenseitig Kreuzlizenzen erteilt, die beiden die Nutzung der Patentrechte zur Impfstoffherstellung erlauben. Das Deutsche Krebsforschungszentrum ist Miteigentümer an den Patenten und wird ebenfalls an den Rückflüssen aus der Vermarktung beider Impfstoffe teilhaben (DGK). Ein US-amerikanisches Beraterkomitee empfiehlt die Immunisierung gegen HPV in erster Linie für 11- bis 12-Jährige, außerdem als Catch-up-Impfung für 13- bis 26-Jährige. (Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): Provisional Recommendations, Juni 2006). In Australien wurde die Aufnahme in das nationale Impfprogramm wegen fehlender Langzeitdaten und des hohen Preises abgelehnt (Scrip 2006; Nr. 3209: 16). Auch in Canada kam eine Expertengruppe zu dem Schluss, dass es zu viele ungelöste Fragen zur HPV Impfung gibt und eine generelle Impfeempfehlung gegen Gebärmutterhalskrebs wegen etwaiger unerwünschter negativer Folgen noch nicht ausgesprochen werden könne. In den USA hingegen wurde durch massive Lobbyarbeit der Hersteller mittlerweile erreicht, dass in vielen Staaten die Impfung aller Mädchen bereits als Voraussetzung für den Schulbesuch gefordert wird (Scrip 2007; Nr. 3237: 12).

Immunität

Die für die Zulassung wesentlichen Studien wurden bis Ende 2006 nicht vollständig veröffentlicht; sie lagen lediglich in Form einer Zusammenfassung vor. Eine wissenschaftliche und unabhängige Überprüfung der Studien war damit nicht möglich. Die durchgeführten Untersuchungen umfassten Frauen zwischen 16 und 23 bzw. 26 Jahren, die vorher mit maximal 4 verschiedenen Partnern sexuellen Kontakt hatten. Es zeigte sich, dass bei geimpften Frauen durch die enthaltenen HPV-Typen (6, 11, 16, 18) hervorgerufene Karzinome oder Karzinomvorstufen sicher verhindert wurden. Auch bei Frauen, die zu Studienbeginn keinerlei HPV-Antikörper im Serum aufwiesen (also mutmaßlich noch nicht infiziert waren) ist dieser Effekt auch für HPV insgesamt (also unabhängig von den in der Impfung enthaltenen Subtypen) nachweisbar. ABER: Auf die Gesamtgruppe der Studienteilnehmerinnen (also unabhängig von der Frage einer schon vor bestehenden HPV-Infektion, entsprechend der typischen weiblichen Bevölkerung dieser Altersgruppe) bezogen, ist dieser die Impferotypen übersteigende Effekt nicht nachweisbar. Für Kinder zwischen 9 und 15 Jahren sind naturgemäß keine klinischen Daten verfügbar - hier ist lediglich bekannt,



dass nach der Impfung Antikörperspiegel entstehen, die sich nicht von denen erwachsener Frauen unterscheiden. Zusammenfassend könnte der Impfstoff bei Impfbeginn vor Aufnahme der sexuellen Aktivität einen Schutz vor bösartigen Zellveränderungen, die durch die enthaltenen HPV-Typen ausgelöst werden, vermitteln. Auch für andere HPV-Typen scheinen Frauen bei einem so frühen Impfbeginn zu profitieren. Nach den jetzt vollständig veröffentlichten Zwischenergebnissen der FUTURE-Studien senkt der HPV Impfstoff GARDASIL die Gesamtzahl höhergradiger Zervixdysplasien (CIN 2 und höher) bei Frauen zwischen 16 und 26 Jahren, die mehrheitlich bereits sexuelle Kontakte hatten, nur um 17% und damit viel weniger als erhofft. Für höhergradige Dysplasien lässt sich überhaupt kein Effekt mehr nachweisen. Ein Effekt ist nur in der Gruppe nachweisbar, die zu Studienbeginn keinen Sexualkontakt hatten und dieser auch nur über 3 Jahre (Dauer der Studie). Obwohl die Effektivität der Impfung bei Frauen, die bereits sexuellen Kontakt hatten, sehr gering ist, empfiehlt die STIKO auch diesen Frauen die HPV Impfung, da diese "ebenfalls von einer Impfung gegen HPV profitieren können" (Epidemiologisches Bulletin, 27. Juli 2007 /Nr. 30, S.270). (...)

Nebenwirkungen und Impfreaktionen der HPV Impfung

Gardasil führt sehr häufig zu lokalen Nebenwirkungen an der Impfstelle: Schmerzen (84%), Schwellung und Rötung (25%) und Juckreiz (3%). 8% der Ereignisse werden als schwerwiegend beurteilt. 10% der Geimpften entwickeln Fieber, 4% Übelkeit und 3% Schwindel. Im Zusammenhang mit der Impfung wurden außerdem Übelkeit, Bronchospasmus und Gelenkentzündungen beobachtet. Autoimmunerkrankungen wurden zwar selten, aber in der Gardasil Gruppe dreimal so häufig beobachtet, wie in der Placebogruppe. (Merck (USA): US-am. Produktinformation GARDASIL, Stand Juni 2006). Anzumerken ist hier, dass das Placebo die gleiche Zusammensetzung (außer den Antigenen) wie Gardasil hatte. Es enthielt also die gleichen problematischen Inhaltsstoffe (Aluminiumhydroxid) wie der Impfstoff selber. Einen Rückschluss auf gute Verträglichkeit der Impfung kann daraus also nicht gezogen werden. Bei der Cervarix Studie kam es bei 3,5% der Teilnehmer zu schwerwiegenden Ereignissen. Neu chronische Erkrankungen traten bei 1,5%, autoimmune Erkrankungen bei 0,5% der Geimpften auf (Paahoven, J. et.al. Lancet 2007; 369: 2161-2170). D.h. bei Impfung eines Jahrganges in Deutschland (350.000 Mädchen) kommt es bei jedem 200sten Mädchen zu einer Autoimmunerkrankung, also 1750 Erkrankungen insgesamt! Anzumerken bleibt, dass 0,1 % der Studienteilnehmer (Gardasil-Studien) die Teilnahme wegen Nebenwirkungen abbrechen. Diese Nebenwirkungen sind dementsprechend in den offiziellen Fachinformationen nicht zu finden. Dem US-amerikanischen Meldesystem VAERS wurden zwischen Juli 2006 und Oktober 2007 3461 Nebenwirkungen nach der Verabreichung von Gardasil gemeldet, darunter 347 ernsthafte Störungen. Unter den gemeldeten Beschwerden sind Kopfschmerzen, Gelenkschmerzen, Schwindel, vorübergehender Sehverlust, Sprechstörung, Kollaps, Gefühlsstörungen, Gesichtsmuskellähmung, Guillain-Barré-Syndrom und Krampfanfälle. Bei 18 Frauen, die versehentlich während der Schwangerschaft geimpft wurden, kam es zu Komplikationen (Abort, Anomalien beim Kind)(<http://judicialwatch.org/6299.shtml>). Elf Mädchen und Frauen im Alter von 11 bis 19 Jahren starben mittlerweile in den USA in unmittelbarem Anschluss an die HPV-Impfung. Im September 2007 wurde im Klinikum Bremen-Ost eine 18-jährige Frau aufgenommen, die drei Tage nach der zweiten HPV-Impfung an einer schweren Gesichtsnervenlähmung (Miller-Fischer-Syndrom) erkrankte. (...)

Lösungshinweise zu Arbeitsblatt 13:

Hauptthesen als „take home messages“

Aufgabe: 

a) Formulieren Sie die 5 wichtigsten Erkenntnisse der Unterrichtseinheit „Krebs“, die auch künftig präsent sein sollten!

Fachwissenschaftliches

- Eine Krebserkrankung geht auf Veränderungen in der Erbsubstanz zurück, die Zellen überall im Körper zu unbegrenztem Wachstum befähigen.
- Krebs wird in den kommenden Jahren zur Todesursache Nummer 1 in den Industrienationen werden.
 - Es kann mich direkt oder indirekt betreffen!
- Gerade die enorme Vielzahl und Komplexität der Vorgänge auf zellulärer und molekularer Ebene, die notwendig sind, um eine Krebserkrankung entstehen zu lassen, geben Zeugnis von der außerordentlichen Leistungsfähigkeit des eigenen Körpers.
 - Zuversicht!
- Krebs ist nicht gleich Krebs. Seit Jahrzehnten wird auf biomedizinischem Sektor intensiv und mit höchster Sorgfalt geforscht, um Krebspatienten helfen zu können. Dennoch sind Kenntnisse bspw. über Krebsentstehung oder Verlauf dieser Erkrankung vielfach noch lückenhaft.
 - Universalrezepte reichen nicht aus!

Eigenes Verhalten

- Viele Gefahren, die eine Krebserkrankung auslösen, sind vermeidbar (z.B. Rauchen, Übergewicht, Alkohol, Sonnenbrand, Virusinfektion).
 - Ich kann mich selbst schützen / mich schützen lassen.
 - Rauchverbot an der Schule!?
- Je früher der Krebs entdeckt wird, desto höher sind die Heilungschancen.
 - Ich kann die Chance der Früherkennung nutzen, indem ich Symptomen Beachtung schenke und regelmäßig Vorsorgeuntersuchungen durchführen lasse.

Blick über den Tellerrand als Anregung zum vernetzten Denken

z.B. Vergleich zu gesellschaftlichen Systemen:

Folgen einer gestörten Kommunikation oder der Missachtung von allgemein anerkannten Regeln → Zerstörung, Invasion, Krieg

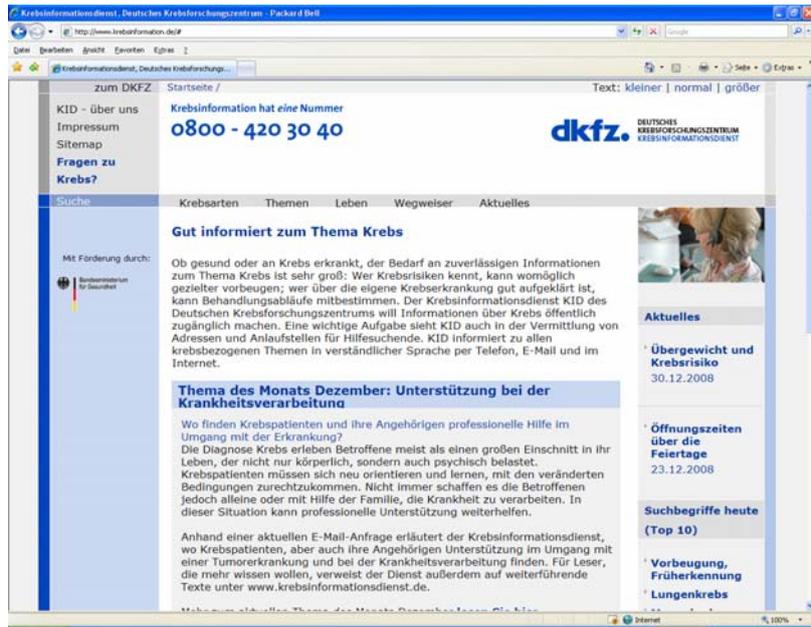


Informationsblatt 10:

Informationsdienste zum Thema: KREBS

www.krebsinformation.de

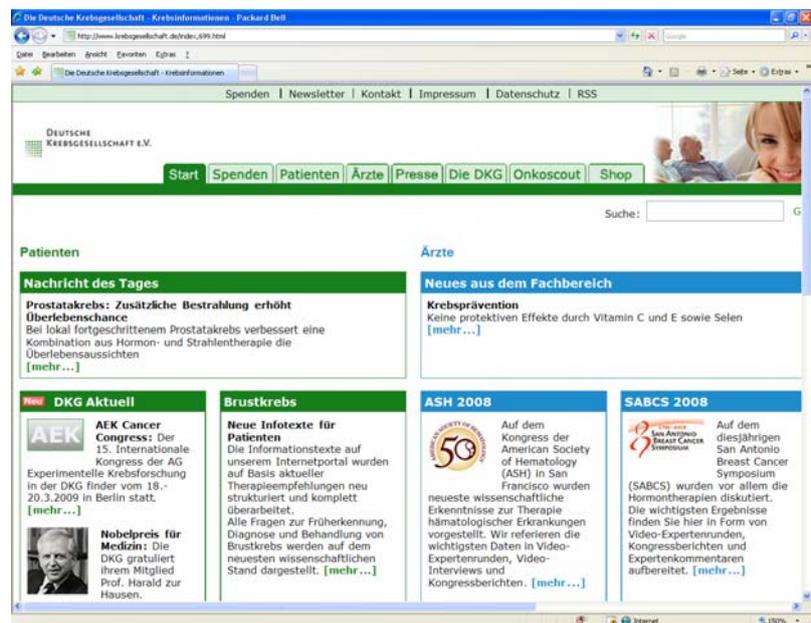
Internetseite des Krebsinformationsdienstes (KID) im Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg; eMail-Service: krebsinformation@dkfz.de



www.krebsgesellschaft.de



Die Deutsche Krebsgesellschaft stellt auf ihrer Internetseite Informationen zu Diagnostik, Therapie, Prävention und Forschung zur Verfügung. Außerdem bietet sie regelmäßige „Online-Sprechstunden“ mit Experten an.





www.krebskompass.de

Neben einem Lexikon zum Thema „Krebs“ sind hier Diskussionsforen und ein Internet-Chat eingerichtet.



www.krebshilfe.de

Bietet Betroffenen und ihren Angehörigen Hilfen an; fördert Projekte zur Verbesserung der Prävention, Früherkennung, Diagnose, Therapie, medizinischen Nachsorge und psychosozialen Versorgung einschließlich der Krebs-Selbsthilfe; eMail: beratungsdienst@krebshilfe.de

Weitere Literatur:

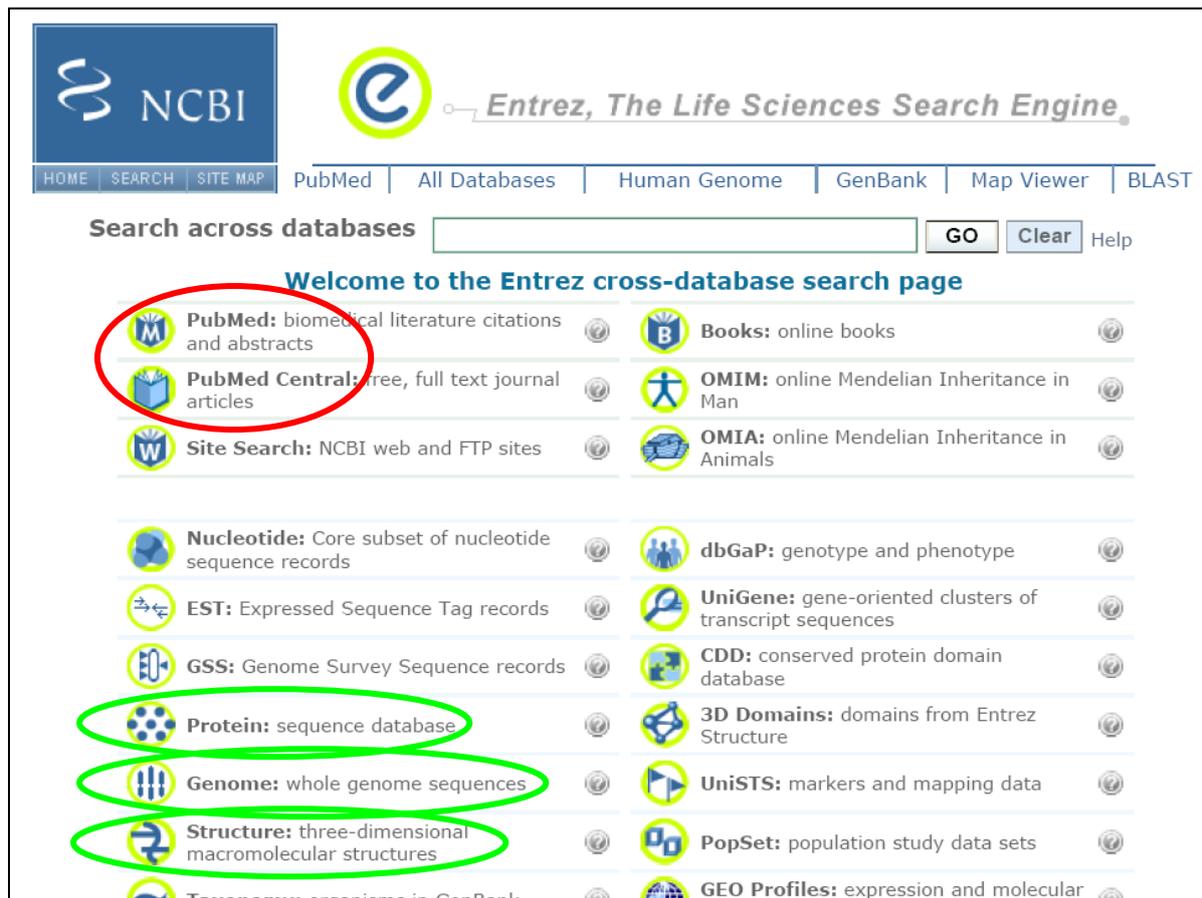
- „Die seelische Belastung bewältigen“, Spektrum der Wissenschaft, Spezial: Krebsmedizin I, Spezial 2/1996, S. 99-103
- „Hilfe für leidende Seelen“, Spektrum der Wissenschaft, Spezial: Krebsmedizin II, Spezial 3/2003, S. 90-93



Information (Lehrer):

Kleiner Führerschein für Datenbanken und ein Programm zur 3D-Visualisierung

Mit der **Bioinformatik** hat sich ein eigener interdisziplinärer Wissenschaftszweig entwickelt, der Sequenzdaten für Nukleinsäuren und Proteine von Organismen sammelt und organisiert, 3D-Strukturdaten verschiedenster makromolekularer Moleküle analysiert und Visualisierungsprogramme für Biomoleküle und biologische Prozesse bereitstellt. Mittlerweile wurden weltweit Abermillionen solcher Datensätze generiert. Um diese Datenflut zu verwalten und auch allen Mitgliedern (vor allem) der Wissenschaftsgemeinschaft zugänglich zu machen, existieren Datenbanken; die umfangreichste befindet sich an den National Institutes of Health (NIH) in den USA (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/gquery>). Diese Art „GOOGLE“-Suchmaschine für Wissenschaftler findet und vergleicht nicht nur Sequenzdaten (grüne Markierungen), sondern ermöglicht mit „PubMed“ auch die Suche nach Originalveröffentlichungen aus der biomedizinischen Forschung (rote Markierung).



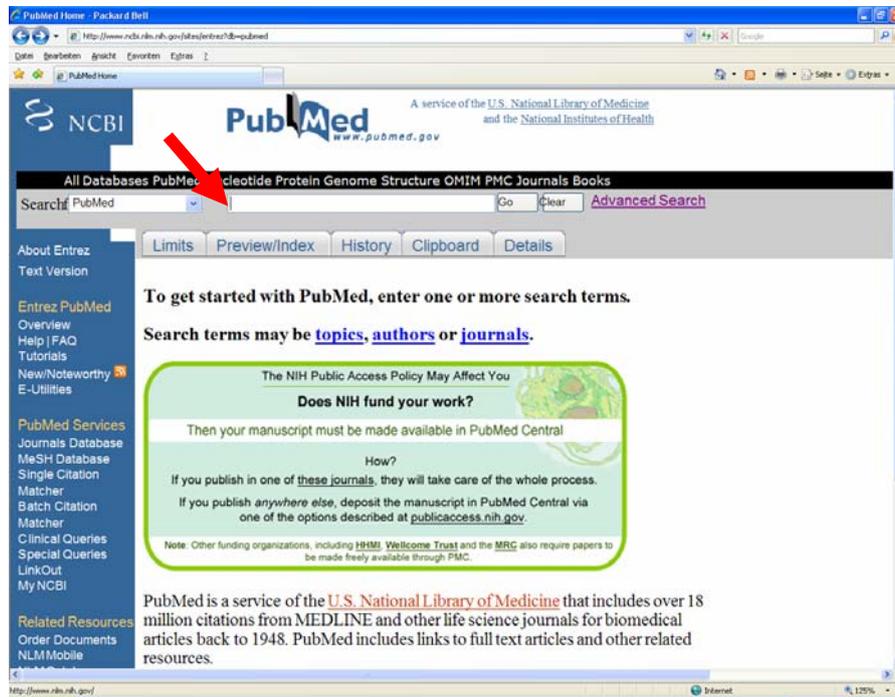
The screenshot shows the NCBI Entrez search interface. At the top, there are navigation links: HOME, SEARCH, SITE MAP, PubMed, All Databases, Human Genome, GenBank, Map Viewer, and BLAST. Below the navigation is a search bar with 'GO' and 'Clear' buttons. The main content area is titled 'Welcome to the Entrez cross-database search page' and lists various databases in a grid. The following databases are highlighted with red circles: PubMed: biomedical literature citations and abstracts; PubMed Central: free, full text journal articles; Site Search: NCBI web and FTP sites. The following databases are highlighted with green circles: Protein: sequence database; Genome: whole genome sequences; Structure: three-dimensional macromolecular structures. Other visible databases include Books, OMIM, OMIA, Nucleotide, dbGaP, UniGene, CDD, 3D Domains, UniSTS, PopSet, and GEO Profiles.

Inhalt:

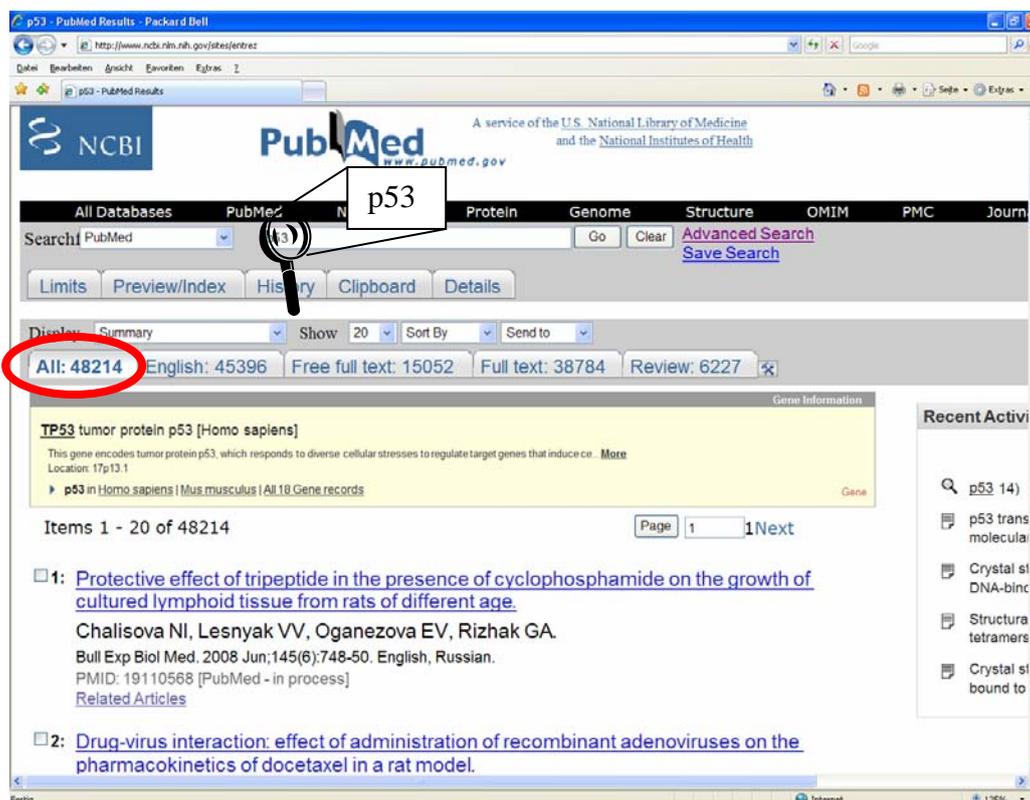
- (A) Kurzanleitung zur Suche von wissenschaftlichen Originalpublikationen
- (B) Kurzanleitung zur Suche von Informationen über Proteine
- (C) Kurzanleitung zur Nutzung des Visualisierungsprogramms PyMOL

(A) Kurzanleitung zur Suche von wissenschaftlichen Originalpublikationen:

- Mausclick links auf Zeile **“PubMed: biomedical literature citations and abstracts”** (s.o.)
- Suchbegriff eingeben (s. roten Pfeil): z.B. p53



HINWEIS: Man verliert sehr schnell den Überblick und verirrt sich in der Datenflut. So ergibt sich bei der Suche nach dem Tumorsuppressorprotein p53 ein Ergebnis von 48214 Treffern. Auch die Ergänzung von p53 um den Begriff „human“ resultiert in 41011 Treffern.



- Suche durch weitere Begriffe und Operatoren („and“, „or“, „not“) eingrenzen; erst die Eingrenzung mit „p53 human and crystal structure“ ergibt ein akzeptables und überschaubares Ergebnis.

- Mausklick links auf „Free full text“ (s. rote Markierung) zeigt eine Liste von Publikationen, auf deren Zusammenfassungen („abstracts“) direkt zugegriffen werden kann und die als Vollversion gebührenfrei heruntergeladen werden können. Dies ist durch „Final Version FREE“ oder „open access“ oben rechts gekennzeichnet und verlinkt (s. grüne Markierung).

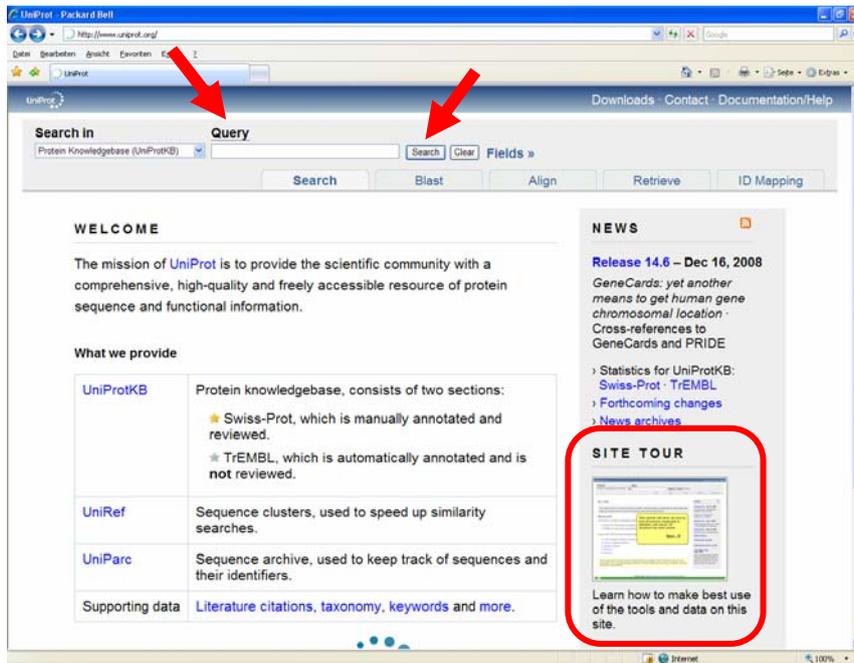
➤ Die Originalpublikation ist als pdf-Datei herunterladbar (s. rote Markierung).

The screenshot shows a web browser window displaying a scientific article from the Journal of Biological Chemistry (JBC). The article title is "Structures of p53 Cancer Mutants and Mechanism of Rescue by Second-site Suppressor Mutations". The authors listed are Andreas C. Joerger, Hwee Ching Ang, Dmitry B. Veprintsev, Caroline M. Blair, and Alan R. Fersht. The article was published in JBC Papers in Press, February 11, 2005. The page includes a table of contents, a list of services, and a list of citing articles. A red circle highlights the "Full Text (HTML)" link in the "Services" section.

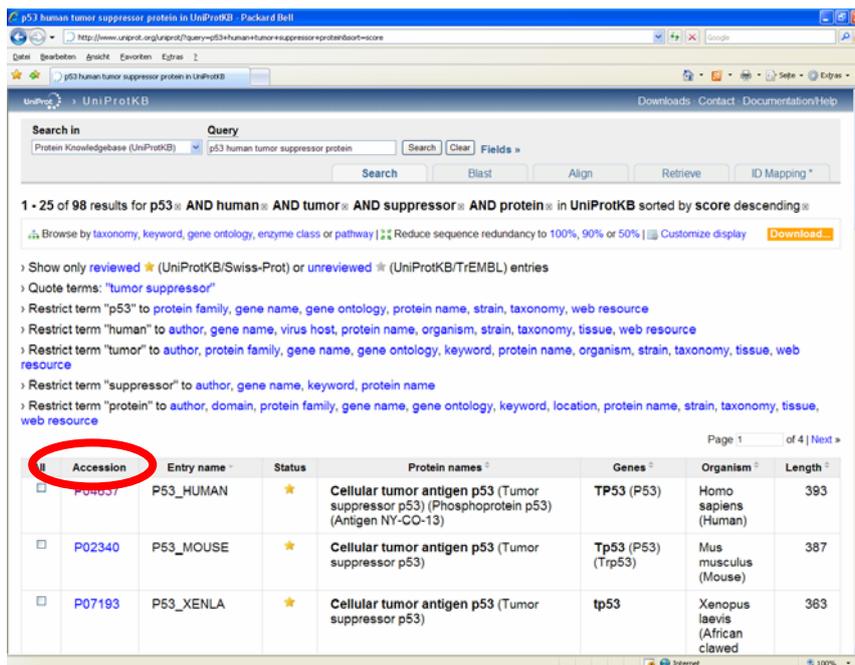
Dies ist nur ein Mikrospektrum der Möglichkeiten, die diese Datenbank der NIH bietet. Es macht sicher viel Freude, die anderen features zu erkunden und auszuprobieren. Jedoch wird schnell die Zeit zum limitierenden Faktor.

(B) Kurzanleitung zur Suche von Informationen über Proteine:

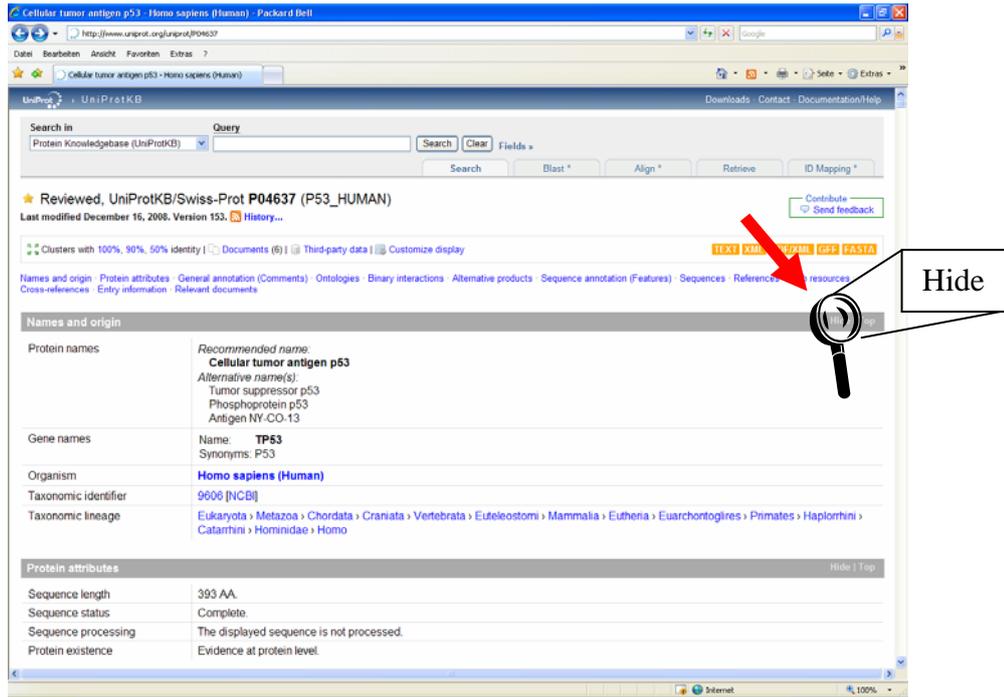
Die Datenbank Universal Protein Resource (kurz: UniProt; <http://www.uniprot.org/>) ist eine umfangreiche Sammlung von Sequenz- und Strukturdaten von Proteinen, die darüber hinaus auch Informationen über Vorkommen, Funktion oder beispielsweise Beteiligung an bestimmten Erkrankungen liefert. Unter „SITE TOUR“ (s. rote Markierung unten rechts) wird ein Lernprogramm für die Nutzung der Datenbank zur Verfügung gestellt.



- Suchbegriff unter „Query“ eingeben und „Search“ klicken (s. rote Pfeile): z.B. p53 human tumor suppressor protein

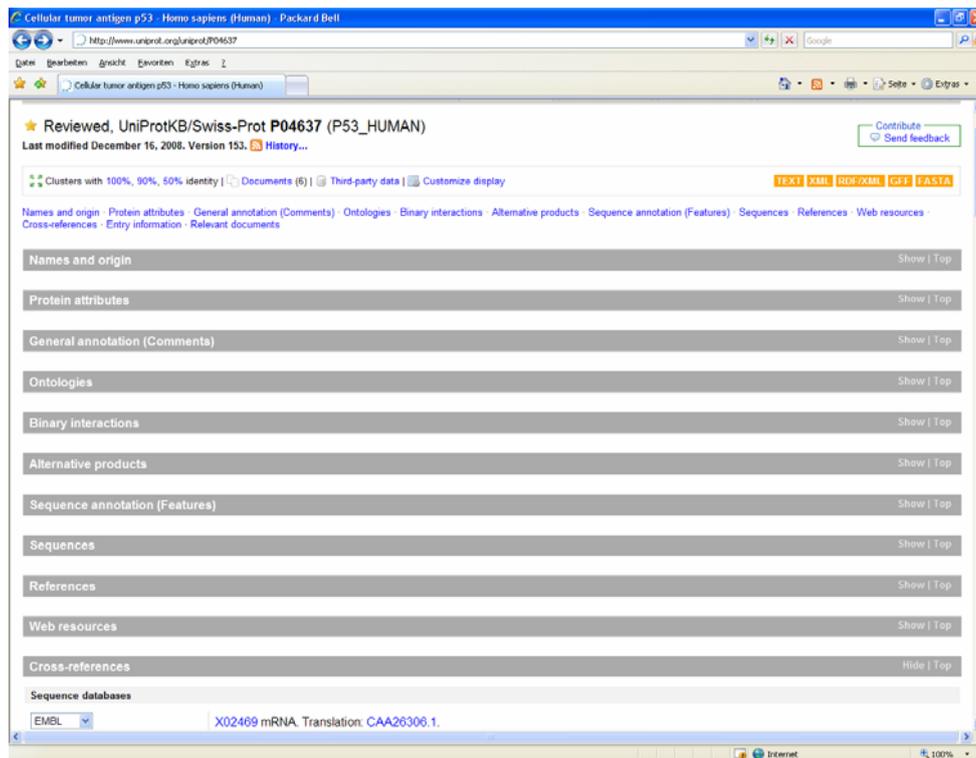


- Zugriffsnummer des gewünschten Proteins in Spalte „Accession“ auswählen (s. rote Markierung)



HINWEIS: Gerade beim menschlichen Tumorsuppressorprotein p53 macht sich die bisher gesammelte Datenflut beim Durchwandern der Seite mal wieder unangenehm bemerkbar. Selbst die Unterteilung durch die grauen Querbalken ist nur bedingt hilfreich, wenn bisher von p53 z.B. über 1.500 Varianten in der Aminosäuresequenz bekannt sind und diese auch alle unter „Sequence annotation (Features)“ aufgelistet werden.

Durch die Funktion „Hide“ am rechten Rand des Balkens steigen Übersichtlichkeit und Bearbeitungsgeschwindigkeit (s. roten Pfeil).



Feature key	Position (s)	Length	Description	Graphical view	Feature identifier
Molecule processing					
Chain	1 – 393	393	Cellular tumor antigen p53		PRO_0000185703
Regions					
DNA binding	102 – 292	191			
Region	1 – 83	83	Interaction with HRMT1L2		
Region	1 – 44	44	Transcription activation (acidic)		
Region	66 – 110	45	Interaction with WWOX		
Region	100 – 370	271	Interaction with HIPK1 [By similarity]		
Region	116 – 292	177	Interaction with AXIN1 [By similarity]		
Region	241 – 248	8	Interacts with the 53BP2 SH3 domain		
Region	256 – 294	39	Interaction with E4F1		
Region	300 – 393	94	Interaction with CARM1		
Region	319 – 360	42	Interaction with HIPK2		
Region	325 – 356	32	Oligomerization		
Region	359 – 383	5	Interaction with USP7		
Region	368 – 387	20	Basic (repression of DNA-binding)		
Motif	305 – 321	17	Bipartite nuclear localization signal		
Motif	339 – 350	12	Nuclear export signal		
Motif	370 – 372	3	[KR]Q[STAK]K motif		
Sites					
Metal binding	176	1	Zinc		
Metal binding	179	1	Zinc		
Metal binding	238	1	Zinc		
Metal binding	240	1	Zinc		

HINWEIS: Unter „Sequence annotation (Features)“ findet man aber auch sehr interessante Informationen über die Positionen der verschiedenen Domänen innerhalb des Peptids oder Proteins.

Entry	Method	Resolution (Å)	Chain	Positions	PDBsum
1A1U	NMR	-	A/C	324-358	[a]
1A1E	X-ray	1.50	A	326-356	[a]
1C26	X-ray	1.70	A	325-356	[a]
1DT7	NMR	-	X/Y	367-388	[a]
1GZH	X-ray	2.60	A/C	95-292	[a]
1H26	X-ray	2.24	E	376-386	[a]
1HS5	NMR	-	A/B	324-357	[a]
1JSP	NMR	-	A	367-386	[a]
1KZY	X-ray	2.50	A/B	95-289	[a]
1MA3	X-ray	2.00	B	372-389	[a]
1OLG	NMR	-	A/B/C/D	319-360	[a]
1OLH	NMR	-	A/B/C/D	319-360	[a]
1PES	NMR	-	A/B/C/D	325-355	[a]
1PET	NMR	-	A/B/C/D	325-355	[a]
1SAE	NMR	-	A/B/C/D	319-360	[a]
1SAF	NMR	-	A/B/C/D	319-360	[a]
1SAG	NMR	-	A/B/C/D	319-360	[a]
1SAH	NMR	-	A/B/C/D	319-360	[a]
1SAI	NMR	-	A/B/C/D	319-360	[a]
1SAJ	NMR	-	A/B/C/D	319-360	[a]
1SAK	NMR	-	A/B/C/D	319-360	[a]
1SAL	NMR	-	A/B/C/D	319-360	[a]
1TSR	X-ray	2.20	A/B/C	94-312	[a]
1TUP	X-ray	2.20	A/B/C	94-312	[a]
1UOL	X-ray	1.90	A/B	94-312	[a]
1XQH	X-ray	1.75	B/F	369-377	[a]
1YCQ	X-ray	2.30	B	13-29	[a]
1YCR	X-ray	2.60	B	15-29	[a]
1YCS	X-ray	2.20	A	94-312	[a]

➤ unter „Cross-references“ befindet sich eine Auflistung aller bisher ermittelten 3D-Strukturdaten; wenn wie im Falle von p53 keine Strukturdaten der Gesamtsequenz existieren, wählt man bspw. die längste aus (s. rote Markierung)



The screenshot shows the RCSB PDB Structure Explorer interface. The browser address bar displays the URL: <http://www.pdb.org/pdb/cg/structure.cgi?pdbid=1tsr>. The page title is "RCSB PDB : Structure Explorer - Packard Bell". The main content area displays the entry for 1tsr, with a red arrow pointing to the "Structure Summary" tab. The entry details include:

- Title:** P53 CORE DOMAIN IN COMPLEX WITH DNA
- Authors:** Cho, Y., Gorina, S., Jeffrey, P., Pavletich, N.
- Primary Citation:** Cho, Y., Gorina, S., Jeffrey, P.D., Pavletich, N.P. (1994) Crystal structure of a p53 tumor suppressor-DNA complex: understanding tumorigenic mutations. *Science* 265: 346-355
- History:** Deposition 1995-07-28, Release 1996-01-29
- Experimental Method:** Type X-RAY DIFFRACTION, Data N/A
- Parameters:** Resolution [Å] 2.20, R-Value 0.205 (obs.), R-Free n/a, Space Group C 2 (C 1 2 1)
- Unit Cell:** Length [Å] a 117.50, b 67.90, c 108.80; Angles [°] alpha 90.00, beta 105.50, gamma 90.00
- Molecular Description Asymmetric Unit:** Polymer: 1 Molecule: DNA (5'-D (*TP*TP*TP*CP*CP*TP*AP*GP*AP*CP*TP*TP*GP*CP*CP*A P*AP*TP*TP*A)-3') Chains: E; Polymer: 2 Molecule: DNA (5'-D (*AP*TP*AP*AP*TP*TP*GP*GP*CP*AP*AP*GP*TP*CP*TP*A P*GP*GP*AP*A)-3')

The right sidebar contains "Images and Visualization" options, including "Biological Molecule" and "Display Options" (KING, Jmol, WebMol, MBT SimpleViewer*, MBT Protein Workshop, QuickPDB, All Images). A "Quick Tips" box is visible on the left side of the page.

- man gelangt direkt auf die Protein-Datenbank von Research Collaboratory for Structural Bioinformatics (RCSB) und kann sich die 3D-Strukturdaten von p53 als pdb-Datei herunterladen (s. roten Pfeil)

(C) Kurzanleitung zur Nutzung des Visualisierungsprogramms PyMOL:

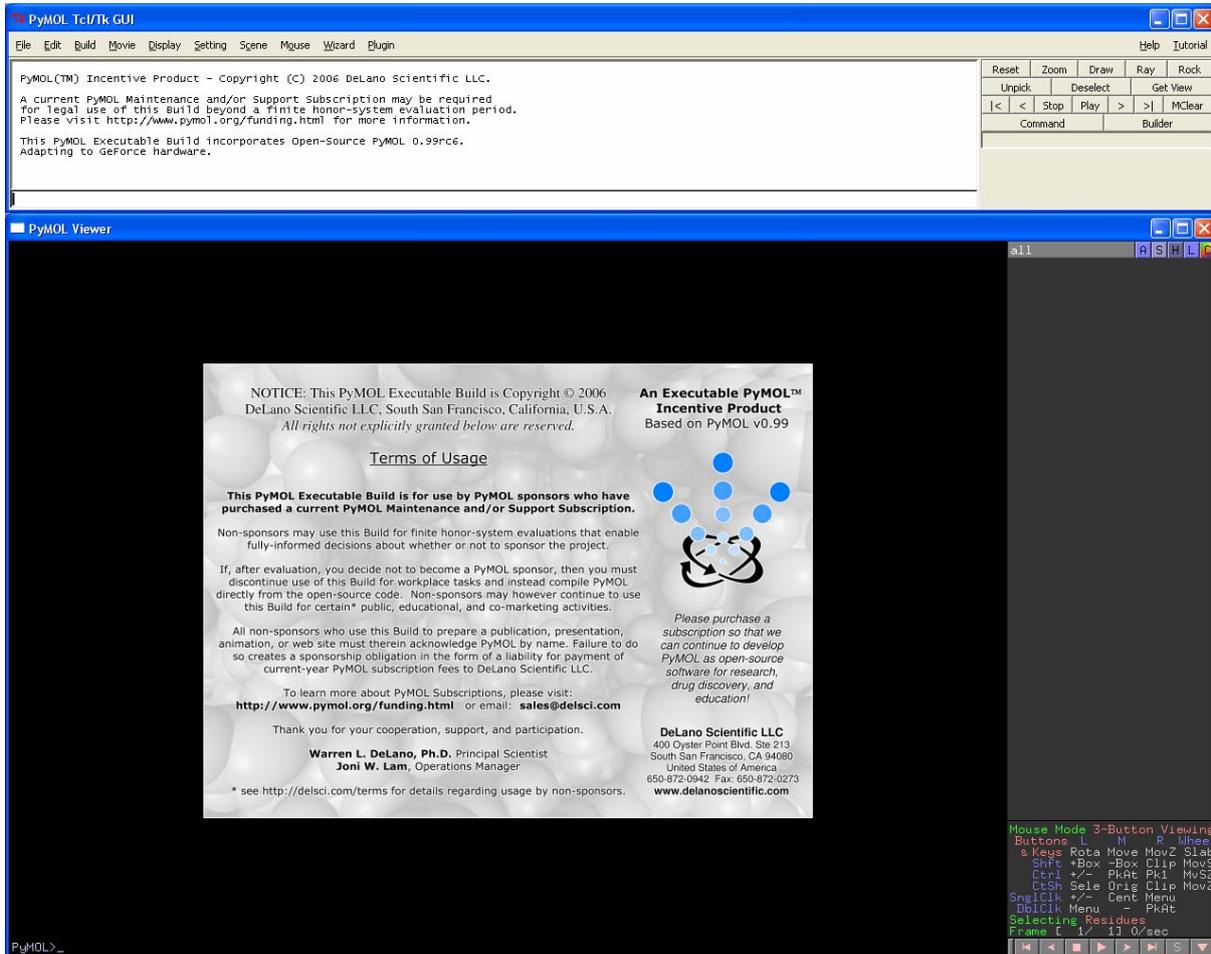
Um komplexe Makromoleküle wie Nukleinsäuren oder Proteine am Computerbildschirm dreidimensional darstellen zu können, benötigt man Visualisierungsprogramme wie z.B. PyMOL. DeLano Scientifics ist ein kommerzieller Software-Anbieter, der im Internet eine veraltete Version des Programms kostenlos zum Herunterladen zur Verfügung stellt (<http://pymol.sourceforge.net/>).

- unter „Download“ kann man unter “Older PyMOL builds (pre-1.0) are still **FREELY accessible** but are no longer maintained” die voll funktionsfähige Version 0.99 herunterladen (Volumen: 11,4 MB) (s. rote Markierung)

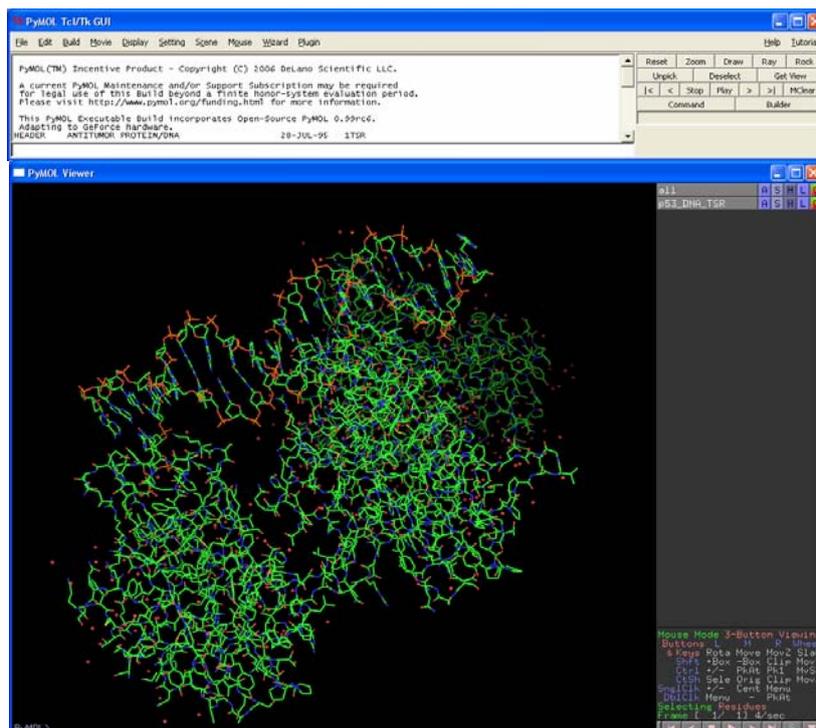
The image shows two browser windows. The top window is the PyMOL Molecular Viewer - SourceForge - Packard Bell page. The 'Download' link in the navigation bar is circled in red. The page content includes a list of features, a central 3D molecular model, and a section titled 'Please visit the PyMOL COMMUNITY WIKI' with logos for Linux, MacOS, and Windows.

The bottom window is the 'Download PyMOL Builds' page from DeLano Scientifics. It lists download options for current subscribers and potential subscribers. A red box highlights the text: "Older PyMOL builds (pre-1.0) are still **FREELY accessible** but are no longer maintained."

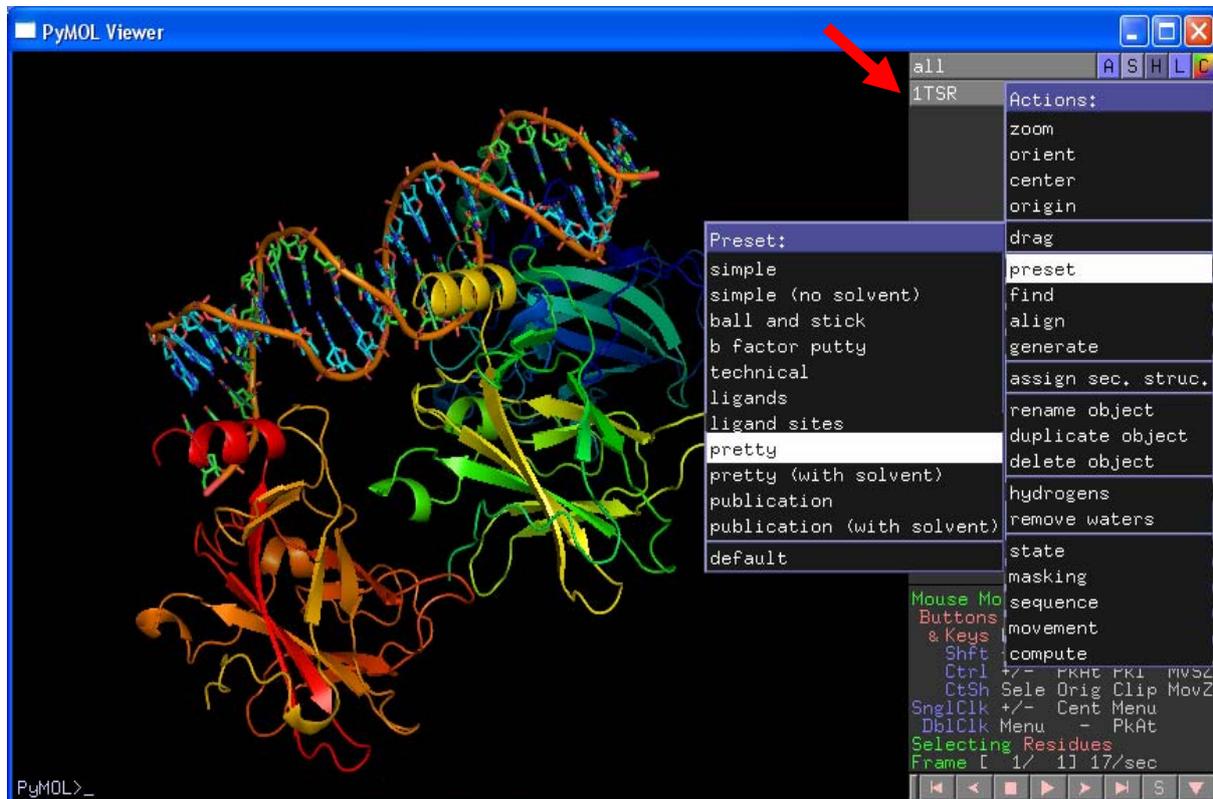
- nach Installation auf dem Rechner das Programm PyMOL starten



- gespeicherte pdb-Datei von p53 (= 1TSR.pdb) öffnen



- in der Zeile 1TSR „A“ für **Actions** anklicken (s. roten Pfeil), aus Liste „preset“ wählen und aus weiterer Liste „pretty“ wählen (andere Möglichkeiten einfach auch mal alle ausprobieren!)



- Bei Gedrückthalten der **linken Maustaste** kann das visualisierte Molekül durch Bewegen der Maus im Raum gedreht werden.
- Bei Gedrückthalten der **rechten Maustaste** kann das visualisierte Molekül durch Ziehen der Maus gezoomt werden.

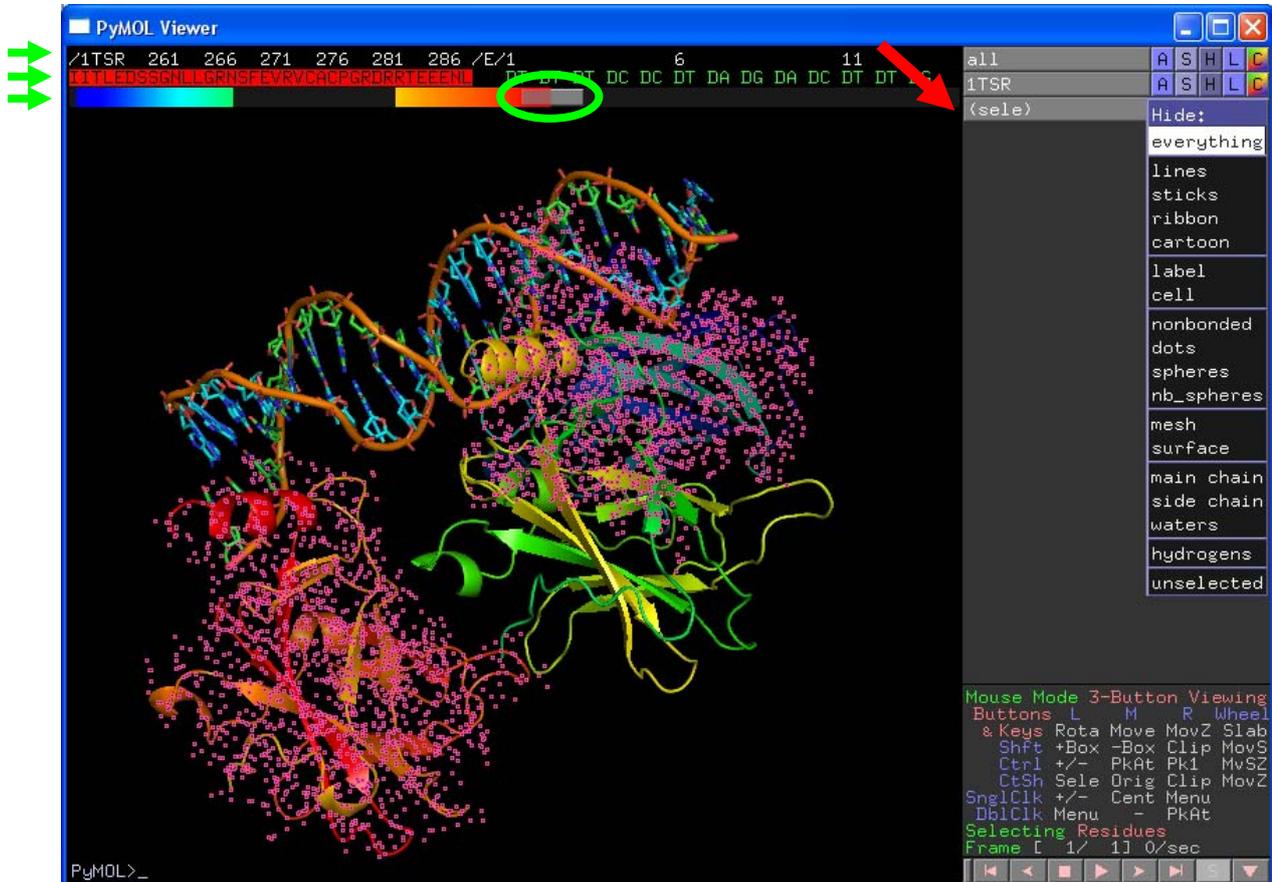
Molekülsequenzen ausblenden oder entfernen:

- aus Hauptmenüleiste unter „Display“ die Ansicht „Sequence“ auswählen



- es werden oberhalb der Molekülabbildung in 3 Zeilen die jeweiligen Aminosäurepositionen im Peptid/Protein bzw. Nukleotide in der DNA, die Aminosäure im Einbuchstabencode und ein hellgrauer Balken, der als Cursor genutzt werden kann, dargestellt (s. grüne Pfeile, grüne Markierung)
- durch Mausklick links können einzelne Aminosäuren ausgewählt werden; durch Umschalttaste (=shift) + Mausklick links können innerhalb von 2 begrenzenden Aminosäuren ganze Bereiche markiert werden

(die ausgewählten Bereiche werden entsprechend der Farbgebung in der Abbildung in der Cursorzeile wiedergegeben; rechts erscheint unterhalb der Zeile 1TSR eine weitere Zeile (sele), die die Bearbeitung ausgewählter Aminosäuresequenzen steuert (s. roten Pfeil)

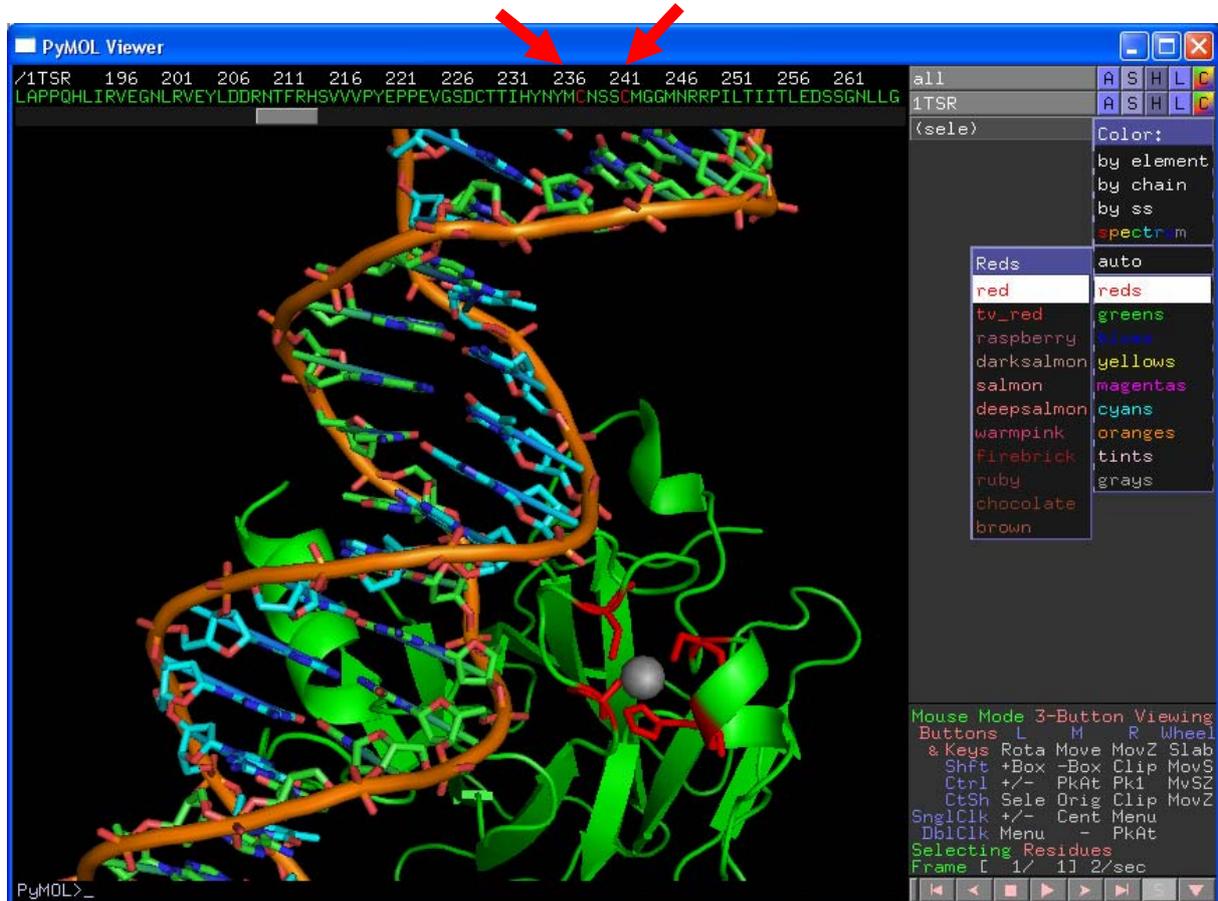


- in der Zeile (sele) „H“ für **Hide** anklicken und aus Liste „everything“ wählen (die ausgewählten Bereiche erscheinen in der Abbildung zunächst mit kleinen pinkfarbenen Quadraten; sie bleiben nach der Bearbeitung erhalten – können aber durch Mausklick links auf den schwarzen Hintergrund entfernt werden; die Molekülteile bleiben in der Sequenzzeile erhalten, werden aus der Molekülabbildung aber ausgeblendet)
- die markierten Molekülanteile können durch Anklicken von „A“ in Zeile (sele) und auswählen von „remove atoms“ auch aus Sequenzzeile entfernt werden

Farbgebungen / Moleküldarstellungen verändern:

- durch Mausklick links in Sequenzzeile Aminosäuren oder ganze Bereiche markieren
- in der Zeile (sele) „C“ für **Color** anklicken und aus Liste z.B. unter „greens“ weiteren Grün-Ton wählen (gesamte Sequenz des dargestellten p53-Moleküls hellgrün gefärbt; die Zinkfinger-Aminosäuren an Positionen 176, 179, 238 und 242 rot gefärbt (s. rote Pfeile); das zentrale Zink-Ion grau gefärbt; Ansicht gedreht und gezoomt)

- in der Zeile (sele) „S“ für **Show** anklicken und aus Liste z.B. „sticks“ (hier für die Zinkfinger-Aminosäuren) oder „spheres“ (für das Zink-Ion) auswählen



Hintergrundfarbe variieren:

- in Menüleiste unter „Display“ → „background“ wählen (am Bildschirm ist schwarzer Hintergrund meist optimal; jedoch für Ausdrücke suboptimal)

Sicherung von Molekülbearbeitungen / als Grafik für Textverarbeitung:

- in Menüleiste unter „File“ → „Save Session“ wählen (Bearbeitungszustand kann parallel zur Original-pdb-Datei als pse-Datei gespeichert werden)
- in Menüleiste unter „File“ → „Save Image“ wählen (Bearbeitungszustand kann parallel zur Original-pdb-Datei als png-Bilddatei gespeichert werden; Einfügen als Grafik durch Textverarbeitungsprogramme möglich)

Auch hierbei handelt es sich nur um eine Kurzanleitung, die rasch erste Schritte im Umgang erlaubt, jedoch die vielfältigen Möglichkeiten, die dieses Visualisierungsprogramm bietet, nur oberflächlich ankratzt. Man sollte es einfach mal spielerisch ausprobieren und sich überraschen lassen, was am Bildschirm so alles passiert 😊.