

BEREITS VERÖFFENTLICHTE WERKE

- DIE PROBIOTIKA -

Gaëlle Quillien

Institut National de la Recherche Agronomique - France
(novembre 2001)

Europäische BSE-Forschung



Jean-François Quillien
*Institut National de la
Recherche Agronomique*
France

N° ISBN : 2-7380 1036-9

June 2002

Verbraucher
N° 2





National Network Leader

Diese Unterlage wird im Rahmen des Projekts FAIR FLOW EUROPE 4 verbreitet. Sie ist Teil einer Reihe halbjährig erscheinender Informationen für Verbraucher, Angehörige der medizinischen Berufe sowie kleine und mittlere Unternehmen der Nahrungs- und Genussmittelbranche.

Fair Flow Europe 4 (FFE 4) ist ein Projekt, das direkt von der Europäischen Kommission in die Wege geleitet worden ist. Es bezweckt die Verbreitung der Ergebnisse der Forschungsarbeiten auf dem Gebiet der industriellen Nahrungs- und Genussmittel. Das Projekt ist in den Tätigkeitsbereich des 5. Rahmenprogramms für Forschung und technologische Entwicklung eingefügt, und 24 Länder nehmen daran teil.

Die beiden Ziele von FFE 4:

- 1 - Verbreitung der europäischen Forschungsergebnisse im Nahrungs- und Genussmittelbereich an die Nutzer, nämlich Unternehmen der Nahrungs- und Genussmittelbranche, Verbraucherverbände und Angehörige der medizinischen Berufe;
- 2 - Organisation eines Dialogs zwischen den verschiedenen Nutzergruppen und den Wissenschaftlern über Themen, welche die Forschung auf dem Gebiet der Nahrungs- und Genussmittel betreffen.



Institut National de la Recherche Agronomique
147, rue de l'Université 75338 PARIS cedex 07 - France

Koordinator : Jean François Quillien
quillien@rennes.inra.fr

www.flair-flow.com

EUROPÄISCHE BSE-FORSCHUNG

Jean-François Quillien

Institut National de la
Recherche Agronomique
France

quillien@rennes.inra.fr

Verbraucher
n° 2 - 2002

Inhalt

	<i>Blatt</i>
Einführung	4
Was ist BSE?	5
Priontheorie	6
Wie vermehrt sich das Prion?	7
Wie wirkt das Prion?	7
Wie verbreitet sich das Prion?	8
Früherkennung	9
Bewertung des Ansteckungsrisikos für den Menschen. Gibt es einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von BSE und vCJD?	11
Epidemiologische Studien	12
Behandlung und Vorbeugung	13
Schwierigkeiten der Prionenforschung: experimentelle Modelle	14
Die erforderliche Koordinierung der Forschungstätigkeit auf europäischer Ebene	16
<i>Dankesworte</i>	16
<i>Zusatzinformationen</i>	16

Bild : © INRA / Slagmulder Christian

Einführung

Die Europäische Kommission hat vor wenigen Monaten die Liste der Forschungsprojekte veröffentlicht, die sie zu BSE – Bovine Spongiforme Enzephalopathie – finanziert hat. Angesichts bestimmter charakteristischer Symptome wird das BSE auch Rinderwahn genannt: die Rinder zittern und haben Schwierigkeiten, sich auf den Beinen zu halten.

BSE ist auch für die Fachwelt eine erst in jüngster Zeit in Erscheinung getretene Krankheit. Hingegen ist die Existenz von Krankheiten wie zum Beispiel die Creutzfeld-Jakob-Krankheit beim Menschen oder die Traberkrankheit bzw. Scrapie beim Schaf schon seit geraumer Zeit bekannt. Hier handelt es sich um zwei seltene Krankheiten, von denen man heute weiß, daß sie derselben Familie angehören wie BSE. Diese Krankheiten werden nunmehr «Prionenkrankheiten» genannt. Auf wissenschaftlicher Seite sind sie bekannt, da seit Jahrzehnten klinische Fälle beobachtet werden, obwohl die biologischen Einflußmechanismen der Krankheit weiterhin unbekannt sind. Zum Beispiel konnte beobachtet werden, daß das Auftreten der Traberkrankheit in einer Schafherde nicht zur Übertragung auf den Menschen führt. Feststellungen dieser Art, die durch Forschungsergebnisse untermauert wurden, haben die Wissenschaftler zu der Annahme verleitet, daß alle Krankheiten dieser Art nie von einer Spezies auf die andere übertragen werden können. Vor dem Auftreten der ersten Fälle der sogenannten neuen Variante der Creutzfeld-Jakob-Krankheit (vCJD) waren die Wissenschaftler der Überzeugung, daß die BSE-Epidemie für den Menschen mit keinerlei Gefahren verbunden ist.

Das Auftreten von BSE und seine mögliche Übertragung auf den Menschen hat zu einer radikalen Entwicklung der Forschung geführt, die sich bis dahin den Prionenkrankheiten gewidmet hat. Die Gemeinschaft der europäischen Wissenschaftler hat sich mit der Unterstützung der Staaten und der Europäischen Kommission mobilisiert, und seit dem Auftreten der Krankheit wächst die Zahl der BSE-Forscher unaufhörlich an. Die Kenntnisse schreiten tagtäglich Schritt für Schritt voran, aber im Augenblick ist man noch weit entfernt von einer Antwort auf alle Fragen, die in diesem Zusammenhang in den Mittelpunkt rücken. Mit dieser Unterlage wollen wir den Verbrauchern einen Überblick über den Fortschreibungsstand der BSE-Forschung geben und auf die Fragen eingehen, denen sich die Forscher heute gegenübersehen. Gleichzeitig soll die Herangehensweise der wissenschaftlichen Gemeinschaft Europas an diese Fragen beschrieben werden.

Was ist BSE?

Dies ist wohl die erste Frage, die man sich stellt und auch die erste Frage, die sich die Wissenschaftler gestellt haben: Mit welcher Art Krankheit haben wir es zu tun?

Ausgehend von Fallstudien haben die Forscher schnell nachgewiesen, daß es sich um eine übertragbare Infektionskrankheit handelt, die den Tod des Tieres durch die Zerstörung der Nervenzellen nach sich zieht und deren Inkubationszeit mehrere Jahre beträgt.

Eine Krankheit ist übertragbar, wenn der Infektionserreger sich in einem Organismus einpflanzt, sich hier vermehrt und die Gewebe des Organismus nach einiger Zeit so infiziert sind, daß sie einen anderen Organismus anstecken können. Dies kann beispielsweise durch die Einspritzung von Gehirnstoffen eines kranken Tieres bei einer Maus nachgewiesen werden.

Wie die Traberkrankheit ist auch BSE eine Infektionskrankheit. Der infektiöse Charakter der Traberkrankheit hat den Forschern lange Zeit Kopfzerbrechen bereitet. Bei der Autopsie der infizierten Tiere mußten die Forscher feststellen, daß ihr Immunsystem trotz der Infektion nicht so reagiert hat, wie normalerweise in solchen Fällen anzunehmen ist. Zudem ist es den Forschern nicht gelungen, auch in infizierten Hirnen einen eventuellen Erreger ausfindig zu machen, der für die Krankheit verantwortlich sein könnte. Die Entdeckung der tatsächlichen Beschaffenheit des Erregers in den 80-er Jahren hat die Forschungen folglich um einen entscheidenden Schritt vorangebracht.

Priontheorie

Die extreme Widerstandsfähigkeit des für diese neurodegenerativen Krankheiten verantwortlichen Erregers auf die Methode der Viren- und Bakterieninaktivierung ist die Grundlage der von mehreren Forschern im Verlauf der 60-er Jahre aufgestellte Hypothese, daß es sich bei diesem Erreger um ein Protein handelt. Dieser Gedanke wurde von Stanley Prusiner in den 80-er Jahren erneut aufgenommen, der gleichzeitig versucht hat, ihn zu widerlegen. Er hat für diesen unkonventionellen Infektionserreger den Begriff PRION geprägt, der für infektiöse Proteine steht. 1997 wurde er für die Gesamtheit seiner Arbeiten auf diesem Gebiet mit dem Nobelpreis geehrt. Das Prionenkonzept wird nunmehr von der überwiegenden Mehrheit der Fachwelt anerkannt. An dieser Stelle soll jedoch auch darauf verwiesen werden, daß die ausschließlich auf Proteinen aufbauenden Merkmale des Infektionserregers von einigen Wissenschaftlern immer wieder angezweifelt werden, die sich dabei auf mit dem Prionenkonzept nicht vereinbare Daten berufen.

Wie bereits weiter oben gesagt, sind die genauen Merkmale des diese Prionenkrankheit hervorrufenden Erregers bisher noch nicht völlig klar. Bei diesem Erreger handelt es sich aller Wahrscheinlichkeit nach um ein in besonderer Form auftretendes Protein, das ausgesprochen wärmebeständig ist. Daher auch seine Verbreitung durch unzureichend erhitztes Tiermehl. Darüber hinaus ist anzunehmen, daß das Prion resistent auf die in den Zellen vorhandenen Enzyme reagiert, die im Normalfall die Spaltung der Proteine am Ende ihrer Lebensdauer bewirken (Proteasen).

Bei dem Prionenprotein handelt es sich um ein natürliches Protein der Tierzelle. Dieses Protein ist in allen Säugetierzellen anzutreffen und insbesondere in den Nervenzellen und in denen des Immunsystems stark vertreten. Es kann ansteckend werden. Die natürliche und ansteckende Prionenform unterscheidet sich allem Anschein nach nur durch ihre Raumstruktur. Dies ist eine wichtige Erkenntnis, da wir wissen, daß die Funktion der Proteine im hohen Maße durch ihre Struktur bestimmt wird.

Das Vorhandensein dieses normalen Proteins mit derselben Zusammensetzung erklärt die Tatsache, daß das Immunsystem bei einem kranken Tier nicht reagiert: Es ist nicht in der Lage, zwischen dem natürlichen, normalen Proteinprion und der anomalen und ansteckenden Form zu unterscheiden.

Wie vermehrt sich das Prion?

Diese Frage hat die Forscher lange Zeit perplex gelassen. Ein Protein ist kein lebender Organismus, wie kann es sich also vermehren?

Die durchgeführten Laborexperimente lassen nunmehr die folgende Schlußfolgerung zu: Es scheint, daß das Prion sich vermehrt, indem es den normalen Proteinen, deren Zusammensetzung der seinen gleicht, seine Struktur aufzwingt.

Die in den Zellen vorhandenen normalen Proteine ändern einzig durch die Berührung des Prions ihre Form – und damit auch ihre Funktion. Dieser Mechanismus steckt noch voller Rätsel.

Gleichzeitig stellt sich die Frage, ob ein normales Prion sich ggf. unter bestimmten Bedingungen spontan in ein krankes Prion verwandelt kann. Die Forscher analysieren auch diese Hypothese. Zu diesem Zweck macht es sich erforderlich, die in der Zelle oder im Zellmembran zu findenden chemischen Substanzen zu bestimmen. Erst dann kann ihr Einfluß auf die Struktur des normalen Proteins untersucht werden. Die bis zum heutigen Zeitpunkt durchgeführten Experimente veranlassen die Forscher, diese Hypothese weiterhin im Auge zu behalten.

Zwei Zellentypen werden besonders analysiert, da davon auszugehen ist, daß das Prion sich hauptsächlich in diesen Zellen vermehrt. Es handelt sich um die Nervenzellen und um das Immunsystem. Diese Zellen belegen im Vergleich zu den übrigen Zellen schlüssiger oder aber in einer anderen Form, welche Mechanismen zur Vermehrung des Erregers führen.

Wie wirkt das Prion?

Es konnte nachgewiesen werden, daß das Prion sich in bestimmten Zellen, den Nervenzellen, ansammelt und diese zerstört. Bisher läßt sich noch nicht erklären, wie ein einfaches Protein, auch wenn es besondere Merkmale aufweist, Schäden dieses Umfangs verursachen kann. Diese Ansammlung ist ggf. auf die Resistenz des Proteins auf proteinspaltende Enzyme (Proteasen) zurückzuführen.

Um diese durch das Prion in den Zellen verursachte Funktionsstörung zu verstehen, müssen die Forscher sich erst einmal umfassende Kenntnis über die normale Funktionsweise einer nicht infizierten Zelle aneignen. Aus diesem Grund schließen die von der Europäische Kommission finanzierten Forschungsarbeiten auch die Struktur, die Rolle und die Funktionsweise des «normalen» Proteins ein.

Den Forschern ist es gelungen, dieses Protein zu orten: Es ist hauptsächlich in Verbindung mit dem Plasmamembran der Nervenzellen zu finden. Und wie alle Proteine gelangt es zum Ende seiner Lebenszeit in das Zellinnere, um durch die Proteasen zerstört zu werden. Der «Lebenszyklus» der Eiweiße in der Zelle wird analysiert, um in der Folge mit hoher Genauigkeit feststellen zu können, zu welchem Zeitpunkt die Infektion durch das Prion erfolgt. Ausgehend davon wären vorbeugende und behandelnde Maßnahmen denkbar, indem beispielsweise der Kontakt zwischen dem normalen Protein und dem Prion unterbunden wird.

Die Struktur des normalen Proteins ist noch nicht bekannt. Diese Tatsache ist ein beträchtliches Hindernis für die Forschungsarbeiten, die sich auf seine Umwandlung in ein ansteckendes Protein konzentrieren. Ein gewaltiger Schritt wurde an dem Tag gemacht, an dem es den Forschern gelungen ist, ein normales Rinderprotein abzuspalten, um seine Raumstruktur zu bestimmen.

Im Gegensatz dazu ist bisher nur wenig über die normale Proteinfunktion in der Zelle bekannt. All diese Fragen sind auf europäischer Ebene Gegenstand unterschiedlichster Forschungsprojekte.

Wie verbreitet sich das Prion?

Durch welchen Mechanismus wechselt es von einer Zelle zur anderen? Die Verbreitungsformen und -wege des ansteckenden Proteins sind noch immer rätselhaft. Sie werden von mehreren Forscherteams im Rahmen europäischer Projekte analysiert. Die Erkenntnisse auf diesem Gebiet werden es ermöglichen, geeignete Mittel für die Vorbeugung und Unterbindung der Verbreitung dieser Krankheit umzusetzen, indem der Zellenwechsel durch die ansteckenden Proteine verhindert wird.

Früherkennung

Mit der Epidemie und dem Auftreten von BSE-Fällen fast überall in Europa ist sofort die nachstehende Frage in den Vordergrund gerückt: Wie kann die Krankheit bei kranken Tieren erkannt werden, bevor diese in die Nahrungsmittelkette gelangen. Die Forscher, die sich mit dieser Frage beschäftigt haben, sind auf unterschiedliche Schwierigkeiten gestoßen.

Eingangs ist hier die lange Inkubationszeit der Krankheit zu nennen, die völlig symptomlos verläuft. Angesichts der Tatsache, daß diese Krankheit erst kürzlich aufgetreten ist, lagen den Forschern keine genauen Daten über die Mindestdauer dieser Inkubationszeit vor. Die Tatsache, daß ein 5-jähriges Tier ggf. keine klinischen Anzeichen von BSE aufweist, war folglich kein Garantie dafür, daß es gesund ist. Heute nun liegen angesichts der zahlreichen deklarierten Fälle einige Anzeigestellungen über die Dauer der Inkubationszeit vor.

Eine weitere Schwierigkeit betrifft die Erkennungsmethode selbst. Die Forscher arbeiten an der Entwicklung von Techniken zur Erkennung des Prions. So haben sie sich für die Selektion von Antikörpern entschieden, die das infizierte Protein vom normalen Protein unterscheiden können. Die unzureichenden Erkenntnisse über die Prionenstruktur hemmen jedoch die Entwicklung solcher Antikörper. Forschungen in dieser Richtung wurden von der Europäischen Kommission angeregt.

Gegenwärtig bieten hingegen mehrere Firmen Immunotests der resistenten Prionenform an. Diese Tests haben den Behörden in allen Teilen Europas die Möglichkeit eingeräumt, in den Schlachthöfen entsprechende Erkennungstests einzuführen.

Einer der gegenwärtigen Forschungswege konzentriert sich auf die Verbesserung der Empfindlichkeit dieser Tests, um auch geringfügige Prionenmengen nachweisen zu können. Ein anderer Weg soll zur Erkennung der Moleküle führen, die bereits zu Beginn der Prioneninfektion im Blut vorhanden sind. Es geht folglich nicht darum,

das Prion selbst nachzuweisen sondern die physiologischen Anzeichen seiner Präsenz im Organismus zu erkennen. Die jüngsten Ergebnisse, die in diesem Forschungszweig erzielt wurden, sind ausgesprochen ermutigend.

Andere Forschungsvorhaben laufen, um festzustellen, ob die optische Darstellung durch NMR (Kernspinresonanz) es ermöglicht, die anatomischen Veränderungen anlässlich der Entwicklung der Creutzfeld-Jakob-Krankheit nachzuweisen. Zu diesem Zweck macht es sich erforderlich, die Patientendaten in allen Stadien aufzuzeichnen und sie in der Folge zu vergleichen. Diese Herangehensweise wird ggf. eine nicht-invasive Diagnosemethode begründen (ohne chirurgischen Eingriff).

Unabhängig von der genutzten Methode müssen die Forscher auch die Tatsache berücksichtigen, daß die Früherkennungstests im großen Maßstab zur Anwendung kommen sollen. Folglich machen sich schnelle und leichte Tests auf Grund einfacher und wirksamer Entnahmen- und Analysemethoden erforderlich, die nicht mit komplexen Arbeitsschritten verbunden sind.

Die der Früherkennung gewidmete Forschung gehört in den kommenden Jahren zu den Prioritäten der europäischen Forschungstätigkeit.

Bewertung des Ansteckungsrisikos für den Menschen Gibt es einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von BSE und vCJD?

Wie kann nachgewiesen werden, ob BSE auf den Menschen übertragbar ist? Eingangs sahen sich die Wissenschaftler einem technischen Problem gegenüber. Sobald der Mensch impliziert ist, wird die Analysetätigkeit erschwert: Derartige Experimente lassen sich nicht in vivo beim Menschen durchführen. Ausgehend davon haben die Forscher ein Modellsystem mit einer «vermenschlichten» Maus entwickelt. Zu diesem Zweck wurde das menschliche Gen des Prionenproteins, auf das das ansteckende Prion wirkt, in Mäuse eingepflanzt. Durch die Ansteckung dieser Mäuse mit dem BSE-Erreger lassen sich Indikationen über die eventuelle Übertragung auf den Menschen ableiten. Die mit derartigen Modellen ermittelten Ergebnisse sind jedoch mit Abstand zu betrachten, da der Organismus einer Maus auch mit einem menschlichen Gen nicht genau so wie der menschliche Körper reagiert.

Die Forscher gingen lange Zeit in der Annahme, daß BSE wie auch die Traberkrankheit nicht auf den Mensch übertragbar ist. Die Zweifel sind mit dem Auftreten der sogenannten neuen Variante der Creutzfeld-Jakob-Krankheit aufgekommen. Eine neue Variante, da bei der Autopsie der Kranken Hirnschäden festgestellt wurden, die sich von den bei den von der «herkömmlichen» Form der Erkrankung betroffenen Personen festgestellten Schäden unterscheiden. Die Forscher haben diese Schäden mit denen der infizierten Rinder verglichen: Sie weisen eine verwirrende Ähnlichkeit auf.

Ausgehend davon waren die Forscher bemüht, den für diese neue Variante verantwortlichen Erreger zu finden, um ihn mit dem BSE-Erreger zu vergleichen. Auch diesmal war die Ähnlichkeit verblüffend, während beide Erreger sich deutlich von der herkömmlichen Creutzfeld-Jakob-Krankheit unterscheiden.

Auch wenn bisher nicht mit absoluter Sicherheit nachgewiesen werden konnte, daß BSE auf den Menschen übertragbar ist, haben die Forscher ausreichende Beweise gesammelt, um von einer hohen Wahrscheinlichkeit dieser Annahme auszugehen. Aber schon rücken neue Fragen in den Vordergrund: Wie kann das Ansteckungsrisiko bei BSE für den Menschen bewertet werden? Kann die Ansteckung mit der Nahrungsmittelaufnahme erfolgen? Welche Produkte sind ggf. infiziert? Diese Fragen sind Gegenstand zahlreicher Forschungsprojekte und konnten bisher nicht völlig geklärt werden.

Mit Hilfe der genetisch veränderten Mäuse untersuchen die Forscher die unterschiedlichen Ansteckungsarten: im wesentlichen Ernährung, Bluttransfusion. Wir wissen, daß sich das Prion hauptsächlich im Nervensystem entwickelt. Die Gewebe werden durch diese Tatsache nicht eliminiert.

Epidemiologische Studien

Die Epidemiologie stellt sich die Aufgabe, die Fälle einer Krankheit zu erfassen und im folgenden die Faktoren zu analysieren, die ggf. ihre Häufigkeit, ihre geographische Verteilung etc. beeinflussen. Diese Faktoren können an die Lebensweise, an die Umwelt und an individuelle Merkmale, ... gebunden sein. Den epidemiologischen BSE-Studien wird ein großes Interesse beigemessen. Sie haben beispielsweise aufschlußreiche Daten zur Feststellung der ggf. zwischen der Krankheit und der Aufnahme von Tiermehl durch die Tiere bestehenden Verbindung geliefert. Solche epidemiologischen Studien wurden auch zur neuen Variante der Creutzfeld-Jakob-Krankheit (vCJD) eingeleitet.

Um eine solche Erhebung möglichst exakt durchzuführen, kann man sich keineswegs damit begnügen, ein das gesamte europäische Territorium abdeckendes Überwachungsnetz einzurichten. Sondern gleichzeitig ist sicherzustellen, daß allorts dieselben Diagnosekriterien hinsichtlich der gesuchten Krankheit zur Anwendung kommen, die möglichst genau und präzise festzulegen sind. Aus diesem Grund arbeiten die Forscher fortwährend an der Definition neuer und das BSE bzw. die neue Variante der Creutzfeld-Jakob-Krankheit immer genauer beschreibender Kriterien, was angesichts der geringen Anzahl der bisher erfaßten Krankheitsfälle eine schwierige Unternehmung ist.

Heute nun ermöglichen die allen europäischen Ländern gemeinen Forschungskriterien und -methoden und die gesammelten Daten über die nachgewiesenen Fälle die Analyse der potentiellen Risikofaktoren.

Behandlung und Vorbeugung

Wie kann der Ansteckung vorgebeugt werden, wenn der für BSE verantwortliche Erreger auf den Menschen übertragbar ist?

Das erste Mittel zur Bekämpfung seiner Ausbreitung ist die Erkennung der Infektionsquellen und ihr Ausschluß aus der Nahrungsmittelkette. Diese Maßnahme wurde ausgehend von den unterschiedlichen Stellungnahmen der wissenschaftlichen Beiräte von den Regierungen und von der Kommission vorbeugend eingeleitet. Die Aufgabe der Forscher ist es, die Erkenntnisse über diese Infektionsquellen zu erhöhen und ausgehend davon vorbeugende Maßnahmen zur Bekämpfung der Verbreitung dieser Krankheiten umzusetzen.

Im übrigen ist es grundlegend, über Methoden zur Vernichtung oder Ausrottung des Prions zu verfügen. Diese Methoden werden von Forschern entwickelt und in der Zukunft weiter an Bedeutung gewinnen, um die Nebenprodukte der Rinder aufzubereiten oder die Instrumente zu behandeln, die mit dem Prion in Berührung gelangen und es folglich ggf. übertragen können.

Es wurden noch keine zuverlässigen Methoden zur Extraktion des Prions gefunden. Die Schwierigkeiten der Forschung auf diesem Gebiet lassen sich auf die Tatsache zurückzuführen, daß eine solche Extraktion nicht zur Beschädigung des Proteins und insbesondere seiner biologischen oder biochemischen Merkmale führen darf. Die sich auf die Mittel zur Inaktivierung des Prions stützenden Forschungen schreiten gegenwärtig sprunghaft voran. Dabei sind mehrere Verfahren denkbar: Behinderung des Prion, mit dem normalen Protein in Berührung zu gelangen, Behinderung seines Wechsels von einer Zelle zur anderen, Desaktivierung des Prions, Einwirken auf seine Struktur, da man weiß, daß die Funktion eines Proteins im großen Maße von seiner Struktur abhängt, Suche nach Enzymen zum Zwecke seiner Zerstörung, ... Und die Forscher werden mit Gewißheit weitere Verfahren finden! In den meisten Fällen hängt die Entwicklung der Verfahren jedoch auch vom Erkenntnisstand über den Erreger selbst und seine Wirkmechanismen ab.

Schwierigkeiten der Prionenforschung: experimentelle Modelle

Zum Zwecke der Analyse der Übertragung, der Entwicklung und der Mechanismen einer bestimmten Krankheit benötigen die Forscher experimentelle Modelle.

Die *In-vitro*-Forschungen werden mit Hilfe von Kulturen der Zellreihen durchgeführt. Um die Übertragung oder die Wirkweise des Prions in den Nervenzellen zu bestimmen, benötigen die Wissenschaftler solche Nervenzellen. Es gibt Zellsammlungen, die in den Forschungslabors genutzt werden. Die Anzahl der Zellreihen ist jedoch beschränkt. Es ist unumgänglich, über eine breite Auswahl von Zellreihen zu verfügen, um die Übertragung des ansteckenden Erregers in einem Reagenzglas reproduzieren zu können. Bestimmte Stämme passen sich leichter als andere an die besondere Umgebung der *In-vitro*-Kulturen an. Solche *In-vitro*-Versuche sind jedoch mit weitaus geringeren Problemen verbunden als Tierexperimente. Zudem ermöglichen sie die direkte Beobachtung der Zellen. Aber sie sind auch zufallsbedingter. Um beispielsweise den Übertragungsmechanismus des Prions von einer Zelle auf die andere zu analysieren, werden die Forscher den zu beobachtenden Zellentyp auswählen und ihm das Prion in seiner pathogenen Form einimpfen, um im Anschluß daran die Wirkmechanismen zu beobachten. Zum Gelingen dieses so leicht anmutenden Experiments macht es sich jedoch erforderlich, mehrere Bedingungen gleichzeitig zu erfüllen: Die Zellen müssen auch außerhalb des Organismus überleben, sie müssen auf die Infektion genau wie unter realen Bedingungen reagieren und sie müssen unter experimentellen Bedingungen und bis zum Abschluß des Experiments überleben. Bei der Prionenforschung handelt es sich um ein relativ neues Forschungsgebiet, und die Forscher sind noch dabei, die für diese Experimente besonders geeigneten Zellstämme auszuwählen. Andere Projekte beschäftigen sich mit dem Einrichten von «Banken», die den beteiligten Forschern natürlich infizierte und von den BSE- bzw. Creutzfeld-Jakob-Fällen stammende Stoffe liefern können [Gewebe, Flüssigstoffe,...].

Auch *In-vivo*-Tests machen sich erforderlich. Im Rahmen der BSE-Forschung haben die Forscher bereits seit geraumer Zeit die experimentellen Rinder durch Mäuse ersetzt, die auf das BSE-Prion reagiert haben. Sie sind billiger, benötigen weniger Platz und ermöglichen es, schnell zu bestimmten Ergebnissen zu gelangen. Da ihre Lebenserwartung geringer ist als die der Rinder, entwickelt sich die Krankheit schneller. Hingegen sind die Mäuse nicht auf natürliche Weise anfällig auf die menschliche Prionenform, die allem Anschein nach für die neue Variante der Creutzfeld-Jakob-Krankheit verantwortlich ist. Da Experimente an menschlichen Modellen völlig ausgeschlossen sind, macht es sich erforderlich, nach tierischen Modellen zu suchen, die dem menschlichen Modell in vieler Hinsicht gleichen. Dabei denkt man zum Beispiel an Affen, die jedoch nur in seltenen Fällen genutzt werden. Mäuse sind zwar das praktischste Modell aber Tiere, die dem Menschen so gar nicht nahe kommen. Eine erste Hürde wurde genommen, als den Forschern die Idee kam, einigen Labormäusen ein das menschliche Prionenprotein kodierendes Gen einzupflanzen. Diese Mäuse werden, auch wenn sie nicht wie ein Mensch auf den infektiösen Erreger reagieren, wenigstens Auskunft über die Reaktion des menschlichen Körpers geben. Gegenwärtig laufen Forschungen, um sich von der Zuverlässigkeit dieser Modelle zu überzeugen, indem die ermittelten Ergebnisse insbesondere mit den Ergebnissen der mit Affen durchgeführten Experimente verglichen werden.

Sollten diese Verfahren befürwortet werden, sind somit wertvolle Werkzeuge für die Erforschung der Wirkungsweisen des Prions beim Menschen verfügbar.

Die erforderliche Koordinierung der Forschungstätigkeit auf europäischer Ebene

Mit der Verabschiedung des ersten Maßnahmenplans durch die Europäische Kommission im Jahre 1996 sollte nicht nur die Prionenforschung sondern vor allem eine konzertierte Forschung angeregt werden, deren Effizienz auf europäischer Ebene gesteigert werden sollte. Koordinierung der Forschungsaufgaben aber auch gemeinsame Nutzung der Ausrüstungen, der Daten, der Stoffe, ... Netz für die Lieferung von Geweben und Flüssigstoffen, die von BSE- oder vCJD-Fällen stammen, und natürlich Entwicklung des Fertigungsprogramms dieser Proben im Fall der Ressourcenknappheit, Festlegung gemeinsamer Lager- und Lieferbedingungen dieser Gewebe, Erstellung einer Datenbank mit allen verfügbaren Informationen... Wir konnten uns von der Bedeutung dieser Forschungswerkzeuge überzeugen, die für die Weiterführung der Forschungstätigkeit unverzichtbar sind.

Dankesworte

Der Autor dankt Herrn Dr. Ronald Melki vom Labor für strukturelle Enzymologie und Biochemie beim Nationalen Wissenschaftlichen Forschungszentrum [CNRS] für die freundliche Überarbeitung dieses Manuskripts und der Europäischen Kommission für die tatkräftige Unterstützung des Projekts (Nr. QLK1-2000-00040) im Rahmen des 5. *Rahmenprogramms zur Lebensqualität und zum Management natürlicher Ressourcen, Programmcode 1.*

Links:

- *Transmissible Spongiform Encephalopathies: the European initiative.* European Commission. EUR 19369 EN ; ISBN 92-828-9581-5 ; 129 pages. Quality-of-life@cec.eu.int
- *Mad cow disease, a source of wisdom?* RTD Info- Magazine for European Research. Feature -BSE. European Commission. No. 29, April 2001; pages 5-12. <http://europa.eu.int/comm/research/rtdinfo/en/29/index.html>
- www.eurocjd.ed.ac.uk. News site.