

BSE – dank intensiver Forschung so gut wie verschwunden

Adriano Aguzzi: Prionenforschung ohne Tiermodelle unvorstellbar

Es begann vor 25 Jahren in der britischen Grafschaft Kent. Der Tierarzt Colin Whitaker wurde zu einer kranken, ungewöhnlich schreckhaften und aggressiven Milchkuh gerufen. Therapieversuche scheiterten, so dass das Tier schliesslich geschlachtet werden musste. Was im Südosten Englands mit wenigen Kühen begann, weitete sich in Grossbritannien – und später mit einigen Fällen auch über die Landesgrenzen hinaus – zu einer beispiellosen Epidemie aus: im Jahr 1992, dem Höhepunkt der Erkrankungswelle, registrierten die britischen Behörden 37.280 Tiere, die vom «Rinderwahnsinn», der «Bovinen Spongiformen Enzephalopathie» (BSE) betroffen waren. Rasch galt es, wichtige Fragen zu klären: Was löste die bis dahin unbekannte Rinderseuche aus? Bestand Ansteckungsgefahr für andere Tiere und den Menschen?

BSE erfolgreich bekämpft

Inzwischen ist BSE längst aus den Schlagzeilen verschwunden, weil sich die Situation deutlich entschärft hat. So gab es im vergangenen Jahr in Grossbritannien nur noch 11 BSE-Fälle, in beispielsweise Frankreich 5, in Spanien 13 und in der Schweiz keine Erkrankungen mehr. Man habe BSE im Griff, das aus den Tierbeständen praktisch verschwunden sei, sagt Adriano Aguzzi, Direktor des Schweizer «Nationalen Referenzzentrums für Prionenerkrankungen» und Leiter des Instituts für Neuropathologie an der Universität Zürich.

«Der Grund für diesen Erfolg liegt in der raschen, intensiven Arbeit der internationalen Forschergemeinschaft, die etwa schnell herausfand, dass die Krankheit über kontaminiertes Tiermehl übertragen wurde», sagt Aguzzi. Bereits im Juli 1988 wurde die Verfütterung von Tiermehl verboten, eine Massnahme, die wenige Jahre später zu einem deutlichen Rückgang der BSE-Zahlen führte. Rasch wur-

de auch deutlich: man hatte es bei der neuartigen Rinderseuche mit einer chronisch degenerativen Erkrankung des Zentralen Nervensystems zu tun. Dabei gehen Nervenzellen zugrunde und typische schwammartige Löcher im Hirngewebe treten auf, die die auffälligen Verhaltens- und Bewegungsstörungen, der stets tödlich endenden Krankheit verursachen.

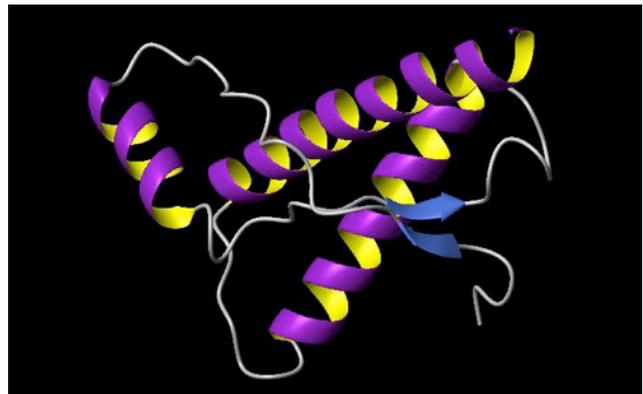


Abb. 1: Dreidimensionale Struktur eines gesunden, körpereigenen Rinderprionoproteins

BSE in der Forschung seit langem ein Thema

Im Gegensatz zur breiten Öffentlichkeit, die erst durch die BSE-Epidemie aufmerksam wurde, hatten Wissenschaftler sich schon viele Jahre zuvor mit den «Spongiformen Enzephalopathien» beschäftigt. Neben dem seit über 250 Jahren bekannten «Scrapie» bei Schafen, zählen etwa auch «Kuru» und die seltene Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung des Menschen zu dieser Gruppe. Dass sich diese Erkrankungen von einem Individuum auf das andere übertragen lassen, hatten die französischen Tierärzte Jean Cuillé und Paul-Louis Chelle etwa bereits 1936 herausgefunden. Wenn sie gesunden Schafen Gehirnmateriale von Tieren mit Scrapie verabreichten, erkrankten die Schafe im Laufe der nächsten ein bis zwei Jahre ebenfalls.

«Epidemiologische Studien und Versuche an Tiermodellen legen nahe, dass dies neue CJD-Form durch den Verzehr BSE-belasteter Nahrungsmittel verursacht wurde.»

Bei der Suche nach dem Krankheitsauslöser tappten die Forscher lange Zeit im Dunklen. Meist ging man von einem geheimnisvollen, sich langsam vermehrenden Virus aus. Den entscheidenden Hinweis zur Natur des Erregers gaben schliesslich Gewebeproben von Hamstern, die mit Scrapie infiziert waren. Hier entdeckte das Team des amerikanischen Forschers Stanley Prusiner 1982 ein ungewöhnlich robustes Protein, dem selbst molekulare Schneidewerkzeuge (Proteasen) nichts anhaben konnten.

Fehlgefaltete Eiweisse als Ursache erkannt

Wie sich kurze Zeit später zeigte, stammt dieses «Prionprotein» von einem zelleigenen Protein ab, das Nervenzellen auf ihrer Oberfläche tragen. Von diesem unterscheidet es sich lediglich in seiner räumlichen Struktur. Eine Fehlfaltung bewirkt, dass sich die veränderten Prionproteine als unlösliche, stäbchenförmige Partikel im Hirngewebe ablagern, was offenbar die Nervenschäden hervorruft. Nach der heute allgemein anerkannten «Prionhypothese» kann das fehlgefaltete Protein – welches von einem kranken Organismus übertragen wird oder spontan etwa wegen eines genetischen Defektes im Körper gebildet wird – «gesunden» Prionproteinen seine falsche räumlich Struktur «aufdrücken». Über eine Art Dominoeffekt sammeln sich schließlich immer mehr veränderte Proteine im Gehirn an.

Zahlreiche biochemische und genetische Studien unterstützen die heute allgemein anerkannte «Prionhypothese». Etwa die Beobachtung, die Adriano Aguzzi und andere Wissenschaftler Anfang der 1990er Jahre machten: Mäuse, denen wegen einer Genmanipulation das körpereigene Prionprotein fehlte, erkrankten nicht, wenn man sie infektiösem Hirnmaterial aussetzte.

Trotzdem weitere Forschung nötig

Auch wenn die BSE-Epidemie heute eingedämmt ist, macht die Prionenforschung weiterhin Sinn. Etwa wenn es darum geht, mögliche Übertragungswege und Erkrankungsrisiken aufzudecken, wofür Experimente am lebenden Tier unverzichtbar sind. So zeigte eine von Aguzzis Team über mehrere Jahre angelegte Studie an Scrapie-Schafen vor kurzem, dass Prionen über die Milch an die nächste Generation weitergegeben werden, wenn die Brustdrüse der Muttertiere wegen eines Virusinfektes entzündet ist. Nicht auszuschließen ist daher, dass veränderte Prionproteine so auch in die Nahrungskette gelangen könnten.

Tests bei infizierten Hamstern erfolgreich

Handlungsbedarf besteht auch bei der Weiterentwicklung der Diagnostik. Bisher ist der Nachweis einer Prionerkrankung bei Mensch und Tier an Hirnproben zuverlässig nur möglich, wenn sich bereits Symptome zeigen. Dringend werden besonders in Grossbritannien Tests gefordert, die in Blutproben bisher nicht erkrankter Menschen einen solchen Nachweis führen können. Womöglich gibt es weit mehr Menschen, die mit veränderten Prionproteinen infiziert sind, als die etwa 200 Personen, die hauptsächlich in Großbritannien von einer neuen Form der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit betroffen oder bereits daran verstorben sind. Epidemiologische Studien und Versuche an Tiermodellen legen nahe, dass diese neue CJD-Form durch den Verzehr BSE-belasteter Nahrungsmittel verursacht wurde. Viel versprechende Ansätze, die etwa ähnlich der «PCR-Methode», veränderte Prionproteine im Bluttest vervielfältigen und so über die Nachweisgrenze heben können, wurden bereits erfolgreich an infizierten Hamstern erprobt.

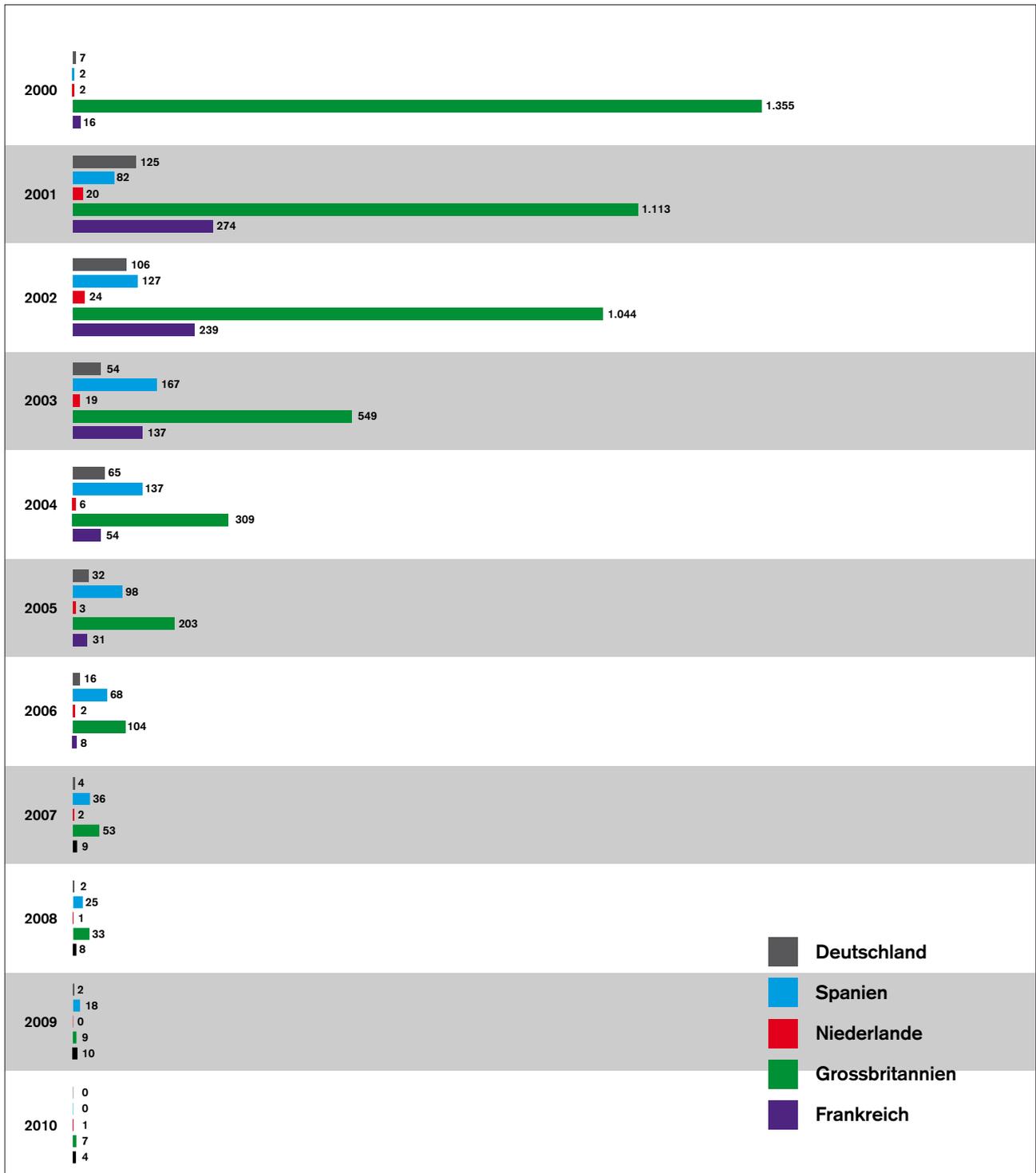


Abb. 2: Anzahl der BSE-Fälle bei Zuchtrindern in ausgewählten europäischen Ländern 2000 – 2010

«Wir haben hier sehr präzise Prion-Tiermodelle, mit deren Hilfe auch die Volksleiden wie Alzheimer weiter erforscht werden können.»

Dass immer noch Menschen an CJD erkranken, motiviert auch Adriano Aguzzi, weiter Prionforschung zu betreiben. «Wir haben es mit einer seltenen aber unweigerlich zum Tode führenden Krankheit zu tun, die eine Tragödie für Patient und Angehörige ist.» Um etwa Substanzen zu entdecken, die eine Ausbreitung veränderter Prionproteine im Körper verhinderten, eigneten sich Studien an Zellkulturen ausserordentlich gut, sagt Aguzzi. «Die Zellen in Kultur erleiden aber als Folge einer Prion-Infektion keinen Schaden; es ist also unmöglich herauszufinden, wie es zu den Folgen einer Infektion kommt, wenn man nicht mit einem kompletten Tier arbeitet», sagt Aguzzi.

Bisher wisse man etwa noch immer nicht, warum genau die im Gehirn abgelagerten Prionproteine eigentlich den Untergang von Nervenzellen auslösen. «Studien an Tiermodellen, die der Frage auf den Grund gehen, könnten schliesslich auch helfen, andere, viel häufigere Krankheiten besser zu verstehen», sagt Aguzzi. Denn auch bei der Alzheimer-Erkrankung, Parkinson oder auch dem Typ-2-Diabetes kommt es im Verlauf der Krankheitsgeschehens zur Verklumpung fehl gefalteter körpereigener Proteine. «Wir haben hier sehr präzise Prion-Tiermodelle, mit deren Hilfe auch die Volksleiden wie Alzheimer weiter erforscht werden können», erklärt der Zürcher Forscher.

Ideal wäre es, wenn wir ein Verständnis der komplizierten Abläufe in einem Organismus auch ohne belastende Tierversuche gewinnen könnten. Leider ist dies jedoch bis heute nicht möglich, obwohl Wissenschaftler lange Zeit zahlreiche Versuche mit Zellen und Geweben durchgeführt haben und im Zeitalter der Systembiologie unser Wissen auch mittels Computersimulation erweitern können.

Das Dilemma wird uns aber noch lange Zeit begleiten: Grundlagenforschung ohne Tierversuche würde den Verzicht auf medizinischen Fortschritt bedeuten. Mausclick will über die Hintergründe aufklären und berichtet daher über Erfolgsgeschichten in der Medizin, die nur Dank Tierversuchen möglich waren.

IMPRESSUM

Herausgeberin in Cooperation:



Basel Declaration Society, www.basel-declaration.org

Forschung für Leben

Münchhaldenstrasse 10
Postfach
8034 Zürich
info@forschung-leben.ch
www.forschung-leben.ch
www.recherche-vie.ch

Autorin:
Dr. Ulrike Gebhardt

Redaktion:
Astrid Kugler «Forschung für Leben»