

H.-B. Richter-Reichhelm

Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin, Berlin

Children as a Special Subpopulation: Focus on Immunotoxicity

Internationaler Workshop im Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin, Berlin-Dahlem

Am 15. und 16. November 2001 fand im Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (BgVV) ein Workshop zum Thema: „Children as a special subpopulation: Focus on immunotoxicity“ statt. Im Rahmen des vom Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit und dem Bundesministerium für Gesundheit geförderten Aktionsprogramms „Umwelt und Gesundheit“ trafen sich Kliniker aus dem Bereich der Pädiatrie, Epidemiologen und Entwicklungs- und Immuntoxikologen, um über schadstoffbedingte Noxen (Erkennung, Testmöglichkeiten) auf das sich entwickelnde Immunsystem zu diskutieren und sich einen Überblick über die spezifische Empfänglichkeit von Kindern gegenüber umweltbedingten Schädigungen verschaffen.

An dem weitverbreiteten Beispiel der Asthmaerkrankung von Kindern wurde auf dem Workshop verdeutlicht, dass das Immunsystem des Kindes im ersten Lebensjahr durch den Kontakt mit Keimen bzw. Antigenen aus der Umwelt entscheidend geprägt wird, um sich funktionell zu entwickeln und damit dauerhaft gegen schädigende Einflüsse von außen schützen zu können. Zum besseren Verständnis des Zusammenwirkens der verschiedenen Komponenten des Immunsystems wurde die Entwicklung des Immunsystems beim Menschen und bei Versuchstieren in den Phasen der Embryonal- und Fetalentwicklung, zum Zeitpunkt der Geburt und in der postnatalen Phase bis zur Pubertät vergleichend dargestellt. Die Entwicklung bei den Nagetieren (Ratte, Maus) ist mit der beim Menschen generell vergleichbar, die Reifung verschiedener Immunzellen findet bei den Tieren aber erst in der frühen postnatalen Phase statt. Beim Menschen vollzieht sich dieser Prozess bereits am Ende der Fetalentwicklung.

Ergebnisse aus Untersuchungen mit Arzneimitteln und Umweltchemikalien zeigten, dass Expositionen der Mutter in den verschiedenen Phasen der Schwangerschaft Einfluss auf die Entwicklung des Immunsystems des Kindes haben. Dabei konnten Fehlbildungen von wichtigen Immunorganen, wie z. B. dem Thymus, festgestellt werden. Verlaufsuntersuchungen an Opfern von Chemieunfäl-

len belegen unterschiedlich schwere Schädigungen oder Entwicklungsverzögerungen des Immunsystems je nach Dauer und Intensität der Exposition und der jeweiligen Phase der Schwangerschaft bzw. Stillzeit. Ein wichtiger Zeitpunkt in der Entwicklung des Immunsystems ist die Stillphase, in der maternale Abwehrstoffe über die Milch direkt auf den Säugling übergehen können.

Breiten Raum in der Diskussion nahmen die vorhandenen methodischen Ansätze ein, mit denen aus der Sicht der regulatorischen Toxikologie bereits heute Erkenntnisse über Schädigungen des sich entwickelnden Immunsystems gewonnen werden. Die Teilnehmer stimmten darin überein, dass aus den gesetzlich vorgeschriebenen Prüfungen zur Reproduktionstoxikologie (Ein- und Zweigenerationsstudien) mit zusätzlicher histologischer Untersuchung insbesondere der immunologisch relevanten lymphatischen Organe und der Nutzung aller Tiere aus diesen Generationen sofort Hinweise auf Störungen der Entwicklung und der Funktion des Immunsystems zu gewinnen seien. Da die Methoden der histologischen Auswertung von immunrelevanten Organen wie auch die Auswertungsverfahren

Dr. Hans-Bernhard Richter-Reichhelm
Bundesinstitut für gesundheitlichen
Verbraucherschutz und Veterinärmedizin,
Thielallee 88–92, 14195 Berlin

ren von verschiedenen funktionalen Tests weitgehend standardisiert und validiert sind, besteht hier die Möglichkeit des unmittelbaren Handelns. Schwieriger ist dagegen die Frage nach der Bestimmung eines „adversen“ Effektes am Immunsystem zu beantworten, da die Datenbasis aus Untersuchungen auch mit bekannten immuntoxischen Stoffen gering ist. Infektionsmodelle, die deutlich Auskunft über Dysfunktionen des Immunsystems geben könnten, sind aber nicht ohne großen Aufwand in den Untersuchungslaboratorien zu realisieren (Hygienerisiken).

Die Mehrzahl der Workshop-Teilnehmer war der Meinung, dass ein zusätzlicher Sicherheitsfaktor von 10 für eine immuntoxische Prävention bei der sensiblen Bevölkerungsgruppe der Kinder und Jugendlichen keine langfristige Strategie darstellt. Bestimmte umweltbedingte Risiken lassen einen höheren oder möglicherweise auch einen niedrigeren Faktor erforderlich erscheinen. Damit ist offensichtlich, dass dieser Frage auf dem Sektor der Kinderheilkunde und der Epidemiologie auf der einen Seite und auf der Ebene der besseren Auswertung von Tierversuchen und der Methodenverbesserung auf der anderen Seite ein hoher Stellenwert zuzumessen ist. Unser derzeitiger Wissensstand über Wirkprofile von Stoffen und gezielte experimentelle Methoden erscheint durchaus vielversprechend, um für gesetzliche Vorschriften genutzt zu werden. Es ist deshalb dringend notwendig, die Prüfverfahren so zu modifizieren, dass die erweiterten Erkenntnisse möglichst frühzeitig für die Risikoabschätzung dieser Bevölkerungsgruppe verwendet werden können.

M.H. Groschup, H.A. Kretschmar (Hrsg.)

Prion Diseases, Diagnosis and Pathogenesis

SpringerLifeScience, SpringerWienNewYork, 290 S., 89 Abb., Hardcover, EUR 134,– ISBN 3-211-83530-X

Übertragbare Spongiforme Enzephalopathien (TSE) wie die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (CJK), die neue Variante vCJK, der Rinderwahnsinn (bovine spongiforme Enzephalopathie, BSE) und Scrapie (Traberkrankheit) sind in den letzten 15 Jahren in den Blick der Öffentlichkeit gerückt. Dies ist vor allem durch die BSE-Epidemie in Großbritannien und durch das Auftreten dieser Rinderkrankheit auch in anderen Ländern bedingt. Das zunehmende wissenschaftliche und gesundheitspolitische Interesse resultiert aus dem begründeten Verdacht, dass die Rinderkrankheit BSE auf den Menschen übertragbar ist und dort das Krankheitsbild der neuen Variante vCJK hervorruft. Allen TSE ist gemeinsam, dass während des Infektionsverlaufs eine Akkumulation des pathologischen Prionproteins (PrPres oder PrPsc) zu beobachten ist. Dieses Protein entsteht durch eine Umfaltung des normalen Prionproteins, das vor allem auf Nervenzellen und Zellen des lymphatischen Systems zu finden sind. Da das infektiöse Agens der TSE mit diesem fehlgefalteten Protein eng assoziiert ist bzw. sogar selber das infektiöse Agens darstellt, werden diese Erkrankungen auch häufig als Prionenerkrankungen bezeichnet.

Die Forschung auf dem Gebiet der TSE führte lange Jahre ein Nischendasein, da Spongiforme Enzephalopathien beim Menschen nur äußerst selten zu beobachten waren. Durch die BSE-Epidemie und vor allem durch das Auftreten der vCJK beim Menschen hat es einen enormen Aufschwung in diesem Forschungsbereich gegeben.

Das vorliegende Buch fasst Tagungsberichte und damit den Wissensstand der TSE-Forschung zu Beginn des Jahres 2000 zusammen. In ihm stellen führende Arbeitsgruppen ihre aktuellen Forschungsergebnisse vor. Es wird aber auch genügend Raum gelassen für die Darstellung bereits bekannter und allgemein akzeptierter Erkenntnisse.

In fünf Beiträgen werden Untersuchungen zur Pathogenese der TSE vorgestellt, die jeweils Teilaspekte der Erkrankung darstellen (Kapitel „Pathogenesis of Prion Diseases“). Diese Beiträge zeigen die Komplexität der Vorgänge im infizierten bzw. erkrankten Organismus im Verlauf der Infektion und Erkrankung auf, ohne jedoch eine endgültige Erklärung liefern zu können. Da „natürliche“ TSE einen langsamen Verlauf aufweisen,

sind experimentelle Modelle mit einem kurzen Infektionsverlauf unabdingbar für Untersuchungen der Pathogenese und für die Entwicklung von Therapien (Kapitel „Animal Models of Prion Diseases“). Hier werden vor allem transgene Mausmodelle vorgestellt, die zurzeit einen hohen Stellenwert in der TSE-Forschung haben.

Die Entwicklung von diagnostischen Verfahren, z.B. für BSE bei Schlachtrindern, ist für den Verbraucherschutz von großer Bedeutung. In mehreren Beiträgen wird die Problematik der Diagnostik dargestellt, die im Wesentlichen auf dem Nachweis des fehlgefalteten PrP beruht. Auch die Intra-vital-Erkennung von CJK beim Menschen und deren Differenzierung zu anderen degenerativen zentralnervösen Erkrankungen erweist sich immer noch als problematisch. Die Weiterentwicklung diagnostischer Verfahren ist notwendig, um genauere Angaben zur Epidemiologie der BSE des Rindes, aber auch der CJK sowie vCJK beim Menschen möglich zu machen (Kapitel „Epidemiology and Diagnosis of Prion Diseases“).

Obwohl von der Mehrzahl der Wissenschaftler angenommen wird, dass das fehlgefaltete Prionprotein das infektiöse Prinzip darstellt, sind eine Reihe von Fragen zur Entstehung und Vermehrung der TSE-Erreger noch nicht beantwortet. In den drei Kapiteln „Characterisation of the Infectious Agent“, „Structure and Function of PrP“ und „PrP Conversion“ behandeln verschiedene Arbeitsgruppen Themen zur Struktur und Funktion des Prionproteins. Dargestellt werden unter anderem Untersuchungen, die Erklärungen für Stammunterschiede bei verschiedenen TSE-Erregern ermöglichen sollen. Die Aufklärung dieser Stammunterschiede könnte z.B. Hinweise auf neue Therapiestrategien liefern, die zumindest den Krankheitsverlauf dieser bisher nicht behandelbaren Erkrankungen beeinflussen können.

Wie bei den meisten Symposiumsberichten, besteht auch hier ein erheblicher Zeitabstand zwischen der Tagung und der Veröffentlichung der Berichte. Die meisten Berichte haben an Aktualität jedoch nichts eingebüsst. Dieser Symposiumsband ist sehr gelungen und sollte für alle, die sich für diese sehr komplexen Erkrankungen interessieren, als Grundlage oder als Einführung für weitere Studien dienen.

G. Pauli (Berlin)