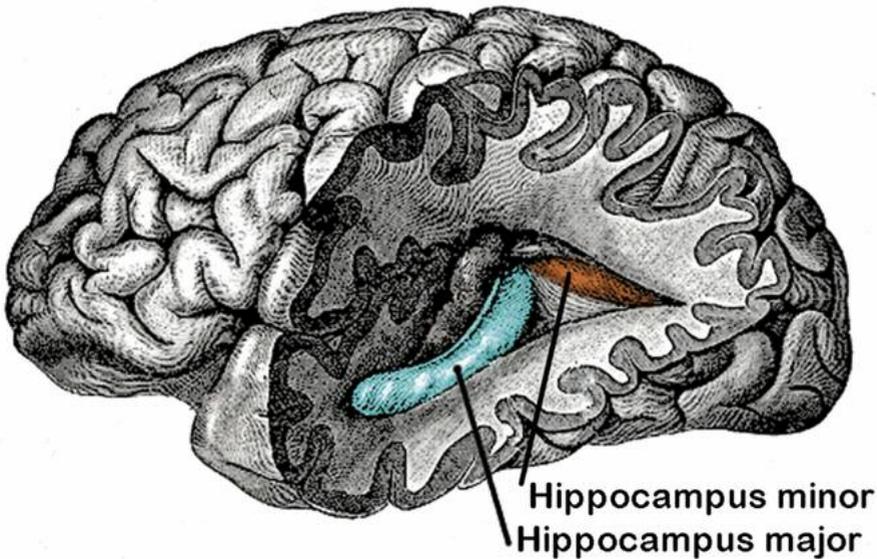


Neues gkf-Projekt

Muster-Suche im Seepferdchen

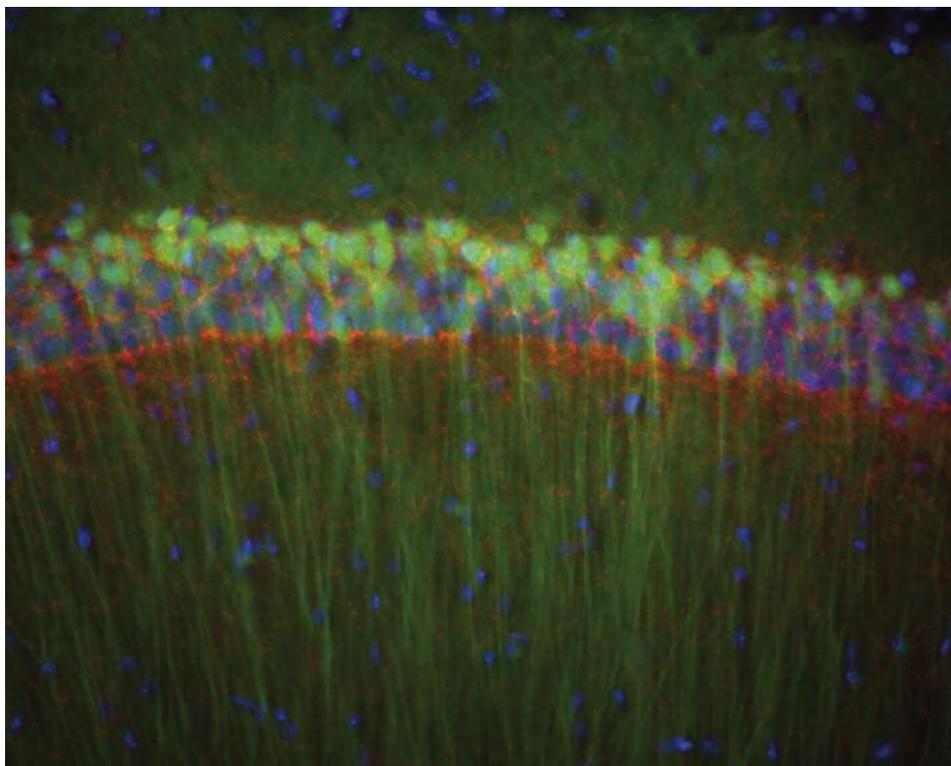


Der Hippocampus (das Seepferdchen) im menschlichen Gehirn. Aus: (1918) *Anatomy of the Human Body*

Der Hippocampus (lat. Seepferdchen) ist ein Gehirnareal, das in vielen Fällen von Epilepsie eine wichtige Rolle spielt. Da in diesem Teil des Gehirns auch vermehrt sogenannte Cannabinoid-Rezeptoren zu finden sind, untersuchen Andrea Tipold und Draginja Kostic an der Tierärztlichen Hochschule Hannover, ob ein Zusammenhang zwischen diesen Rezeptoren und der Entstehung und dem Verlauf einer Epilepsie bestehen könnte. Die ak-

tuelle Studie ist ein Teil eines langfristig angelegten Forschungsprojekts, das klären soll, ob Cannabis-artige Substanzen oder deren Gegenspieler in der Epilepsitherapie eingesetzt werden können.

Experten schätzen, dass etwas mehr als einer von 200 Hunden (0,6–0,75%) an einer idiopathischen Epilepsie leidet. Sie ist da-



Da die Wissenschaftlerinnen aus der aktuellen Studie noch keine Bilder zur Verfügung stellen konnten, hier eine Aufnahme eines vergleichbaren Präparates aus der Hippocampusregion eines Mäusegehirns. Die CB-1 Rezeptoren sind in dieser Aufnahme rot gefärbt. Blau sind die Kerne der Zellen und das übrige Gewebe ist hellgrün. Diese Aufnahme stammt vom National Institutes of Health (NIH/USA) und wurde von Margaret I. Davis angefertigt.

mit eine der häufigsten Erkrankungen des Gehirns bei Hunden. Betroffene Tiere leiden an wiederholten Krampfanfällen, die mit unkontrollierten Harn- und Kotabsatz sowie mit Verhaltensänderungen und mit Bewusstseinsverlust einhergehen können. Krampfanfälle kommen aber nicht nur bei idiopathischer Epilepsie vor, sie können von anderen Erkrankungen des Gehirns oder des gesamten Organismus verursacht werden. Das Besondere an der idiopathischen Epilepsie ist eine krankhafte Übererregbar-

keit der Nervenzellen, die während eines epileptischen Anfalles im Gehirn plötzlich gleichzeitig Signale abfeuern. In der Regel endet das gemeinsame Signalfeuer der Nervenzellen nach wenigen Minuten von alleine. Hält der Anfall länger als fünf Minuten an, spricht man von einem Status epilepticus, einem lebensbedrohlichen Notfall, der sofort in tierärztliche Behandlung gehört. Welche Ursachen die idiopathische Epilepsie hat, ist noch weitgehend ungeklärt.

Eine idiopathische Epilepsie ist bis heute unheilbar. Die Therapie zielt darauf, Anfälle möglichst zu verhindern. Bei vielen Patienten kann die Häufigkeit und Schwere der Anfälle mit entsprechenden Medikamenten deutlich gesenkt werden. Bei einigen kann sogar eine Symptombfreiheit erreicht werden. Leider wirkt die Therapie jedoch nicht bei allen epileptischen Hunden zufriedenstellend. Daher forscht man nach neuen Therapieansätzen, die auch diesen Patienten helfen können. Seit einigen Jahren steht dabei auch das körpereigene Endocannabinoid (EC) System im Fokus des wissenschaftlichen Interesses.

Cannabis-Empfänger

Endocannabinoide sind Stoffe, die chemisch den berauschenden Inhaltstoffen im Indischen Hanf (*Cannabis indica*) ähnlich sind. Aus Indischem Hanf werden die Drogen Haschisch und Marihuana gewonnen. Die Endocannabinoide bildet der Körper jedoch selbst. Sie werden zum Beispiel bei Stress oder Reizüberflutung ausgeschüttet. Sie entfalten ihre Wirkung über sogenannte Rezeptoren (*lat.* Empfänger). Das sind Moleküle, die in der Zellmembran (der Außenhaut von Zellen) sitzen.

Es gibt unterschiedliche Rezeptoren. Sie zeichnen sich unter anderem dadurch aus, dass sie Andockstellen für jeweils bestimmte Substanzen haben. Nur eine passende Substanz kann sich an die entsprechende Andockstelle anlagern. Sobald das geschieht, verändert der Rezeptor seine Struktur und setzt weitere Prozesse innerhalb der Zelle in Gang.

Die Endocannabinoide docken an speziellen Cannabinoid-Rezeptoren an. Man unterscheidet zwei Arten von Cannabinoid-Rezeptoren. Der CB-1 Rezeptor befindet sich vor allem auf Nervenzellen, wohingegen der CB-2 Rezeptor auf bestimmten Abwehrzellen und auf Zellen, die Knochengewebe sowohl auf- als auch abbauen, zu finden ist. Für die Epilepsieforschung ist vor allem der CB-1 Rezeptor auf den Nervenzellen von Interesse. Das Andocken von Endocannabinoiden an die CB-1 Rezeptoren führt zu einer Abnahme der Erregbarkeit der Nervenzellen. Auf diese Weise sollen die Endocannabinoide unter anderem den Appetit zügeln, Schmerz lindern und die Nerven beruhigen.

In Zusammenarbeit mit Andrea Tipold konnte Felix Gesell 2013 nachweisen, dass die Konzentration von Endocannabinoiden in der Gehirnflüssigkeit bei epileptischen Hunden höher ist als bei gesunden Tieren. (Diese Studie wurde von der gkf finanziell unterstützt.) Es blieb jedoch ungeklärt, ob die höhere Produktion von Endocannabinoiden eine Reaktion auf das Anfallsgeschehen ist, oder ob Störungen im Endocannabinoid-System die Anfälle erst mit verursachen.

Um sich der Antwort auf diese Frage anzunähern, erforschen Draginja Kostic und Andrea Tipold nun die CB-1 Rezeptoren im Gehirn. In der aktuellen Studie wird vor allem das Verteilungsmuster der CB-1 Rezeptoren in einer besonderen Gehirnregion, dem Hippocampus, bei gesunden und epileptischen Hunden erforscht und verglichen. Hippocampus ist lateinisch und bedeutet Seepferdchen. Das gleichnamige

Hirnareal wurde vor mehr als 300 Jahren so benannt, weil es diesem Fischchen sehr ähnlich ist.

Arbeitsprogramm

Die Untersuchung findet an Gehirnen von zehn epileptischen Hunden statt, die aufgrund ihrer schweren Erkrankung auf Wunsch der Besitzer eingeschläfert wurden. Zum Vergleich werden auch zehn Gehirne von Hunden untersucht, die nachweislich nicht an einer Epilepsie litten, aber aus anderen Gründen eingeschläfert wurden. Die Untersuchung wird in Zusammenarbeit mit der Pathologie der Tierärztlichen Hochschule Hannover durchgeführt.

Von den in Formalin fixierten Gehirnen werden aus der Hippocampus-Region Serien mehrerer feiner Gewebsschnitte zur mikroskopischen Untersuchung angefertigt. Jeweils ein Schnitt aus einer Serie wird mit Hämatoxylin und Eosin (HE) gefärbt. Diese Färbung hat sich bewährt, um sich einen Überblick über Struktur und Aufbau eines Gewebes zu verschaffen. Mithilfe der HE-Färbung können möglicherweise vorhandene krankhafte Veränderungen des Gewebes erkannt werden.

Die CB-1 Rezeptoren können mit dieser Färbung jedoch nicht dargestellt werden. Da-

mit man sie erkennt, müssen sie mit speziellen Antikörpern markiert werden, dabei entstehen komplexe Moleküle, die bei einem Teil der Schnitte in einem komplizierten Verfahren gefärbt werden und bei einem anderen Teil der Schnitte mit einer fluoreszierenden Substanz versehen werden. Die gefärbten bzw. fluoreszierenden Komplexe werden mithilfe eines Licht- bzw. eines Fluoreszenzmikroskops ausgezählt. Schließlich können die Forscherinnen die Ergebnisse bei gesunden und bei epileptischen Hunden vergleichen und auswerten.

Barbara Welsch

Arbeitstitel

Verteilung des Cannabinoid Rezeptors Typ 1 (CB1)-Rezeptors im Hippocampus von Hunden mit Epilepsie

Kontakt

Prof. Dr. Andrea Tipold
Draginja Kostic
Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover
Fachbereich Neurologie
Klinik für Kleintiere Bünteweg 9
30559 Hannover
andrea.tipold@tiho-hannover.de