

Neues gkf-Projekt

Epilepsie durch Entzündung?

Verschiedene Studien aus der Human- und Veterinärmedizin weisen darauf hin, dass es Zusammenhänge zwischen epileptischen Anfällen und entzündlichen Prozesse durch bestimmte Helferzellen des Immunsystems geben könnte. An der Tierärztlichen Hochschule Hannover untersuchen Anna Knebel und Andrea Tipold, ob und wie diese Helferzellen am Krankheitsbild der idiopathischen Epilepsie beim Hund beteiligt sind. Wenn solche Zusammenhänge im Rahmen der Studie aufgedeckt werden, könnten neue Therapieansätze entwickelt und möglicherweise auch Gentests neu überdacht werden.

Epilepsien sind Erkrankungen des Gehirns, die zu immer wiederkehrenden Anfällen mit Muskelkrämpfen führen. Die Anfälle verlaufen individuell unterschiedlich und können mit unkontrollierten Harn- und Kotabsatz sowie mit Verhaltensänderungen und mit Bewusstseinsverlust einhergehen. Zugrunde liegt der Erkrankung eine krankhafte Übererregbarkeit der Nervenzellen, die während eines epileptischen Anfalles im Gehirn pausenlos Signale abfeuern.

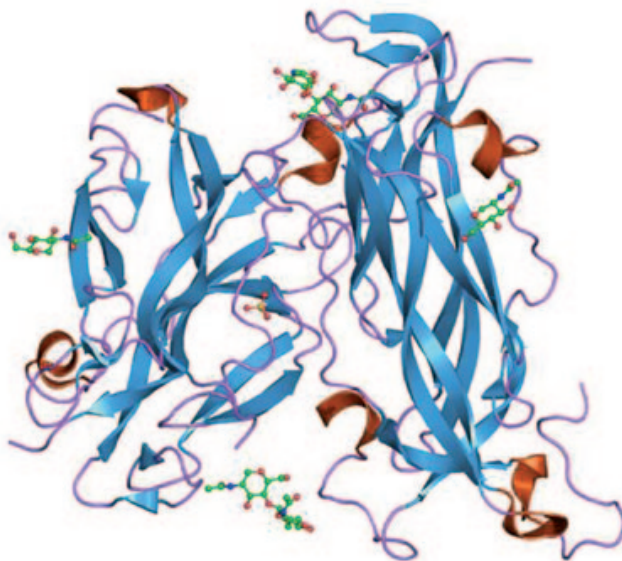
Zwischen einem halben und einem Prozent der Hunde sollen schätzungsweise unter epileptischen Anfällen leiden. Man unterscheidet strukturelle Epilepsien, die von

nachweisbaren Gehirnveränderungen hervorgerufen werden, von idiopathischen Epilepsien, deren Ursachen bis heute nicht vollständig geklärt sind.

Bei einem Teil der idiopathischen Epilepsien liegt eine erbliche Veranlagung der Erkrankung nahe, weil die Erkrankung bei einigen Rassen und Familien gehäuft auftritt. Beim Lagotto Romagnolo, beispielsweise, konnte man bereits eine Genveränderung identifizieren, die für die Erkrankung an einer bestimmten Form der Epilepsie bei Hunden dieser Rasse verantwortlich ist. Daneben gibt es bislang unbekannte Ursachen und/oder Risikofaktoren für epileptische Anfallsleiden. In den letzten Jahren verdichten sich Hinweise auf autoimmune und entzündliche Prozesse als weitere mögliche Ursache für Epilepsien (s.u.).

Mehr Wissen für bessere Therapien

Derzeit kann die Diagnose idiopathische Epilepsie nur gestellt werden, wenn alle anderen möglichen Ursachen für Krampfanfälle ausgeschlossen wurden. Zu diesen Ursachen gehören nicht nur Gehirnveränderungen, wie beispielsweise Verletzungen und Vernarbungen, sondern auch Fieber, Infektionen, Parasiten, Stoffwechselstörungen und Vergiftungen.



Der Botenstoff Interleukin 17 ist ein großes und komplexes Eiweißmolekül. Bild aus commons.wikimedia.org/Jawahar Swaminathan and MSD staffs

Die Therapie der Epilepsie ist auf die Unterdrückung der Krampfanfälle durch Medikamente beschränkt. Diese symptomatische Behandlung kann vielen Patienten helfen, mit der Krankheit zu leben, heilen kann sie sie nicht. Daher müssen epileptische Hunde ein Leben lang behandelt werden. Leider wirkt die Therapie nicht bei allen Patienten zufriedenstellend. Darüber hinaus kann die Behandlung im Laufe der Zeit durch eine Art Gewöhnung an bestimmte Medikamente an Wirksamkeit verlieren. In diesen Fällen kommt es dann bei zuvor erfolgreich eingestellten Patienten wieder zu Anfällen.

Die Suche nach den Ursachen für epileptische Erkrankungen ist von immenser Be-

deutung, weil die Erweiterung des Wissensstandes über die Krankheitsentstehung die Entwicklung neuer, zielgerichteter und effektiver Therapien ermöglicht.

Hinweise auf Helferzellen

In der Humanmedizin entdeckte man bei der Untersuchung von Blut und Gehirn-Rückenmarks-Flüssigkeit (Liquor cerebrospinalis) bestimmter Epilepsie-Patienten erhöhte Werte von Interleukin-17 (IL-17) (s. Abb. 1). IL-17 ist ein Botenstoff, der Entzündungen auslöst. Entzündungen sind ein wichtiger Teil der Abwehr von Krankheitserregern und körperfremden Substanzen. Wenn sich Entzündungsprozesse jedoch selbstständig, können sie dem Organismus

Löchrige Barriere

Es besteht auch bereits eine Hypothese, die den Zusammenhang zwischen IL-17 und epileptischen Anfällen erklären könnte: Möglicherweise führen die durch IL-17 ausgelösten entzündlichen Prozesse zu einer Öffnung der Bluthirnschranke (Abb. 2). Die Bluthirnschranke ist eine anatomische Barriere zum Schutz des Gehirns vor Giften und Schadstoffen. Sie beruht auf einem besonderen Aufbau der Blutgefäßwände. Während die Wände der Blutgefäße im Körperkreislauf mehr oder weniger durchlässig für verschiedene Stoffe sind und auf diese Weise Arzneimittel aber auch Schadstoffe in die Organe gelangen können, sind die Wände der Blutgefäße im Gehirn sehr dicht. Sie lassen nur sehr kleine Stoffe oder über ein aktives Transportsystem ausgewählte Substanzen passieren, die für die Sauerstoffversorgung und die Ernährung der Zellen im Gehirn nötig sind. Alle anderen Stoffe bleiben in den Gefäßen und fließen mit dem Blut wieder zurück in das Herz. Auf diese Weise schützt der Organismus das empfindliche Nervengewebe vor möglicherweise schädlichen Substanzen. Wenn die Bluthirnschranke durch IL-17 durchlässiger wird, können auch Substanzen oder Zellen ins Hirngewebe gelangen, die zuvor in den Blutgefäßen festgehalten worden waren. Darunter auch Substanzen oder Zellen, die Entzündungen im Gehirn und die Hypererregbarkeit der Nervenzellen verursachen können.

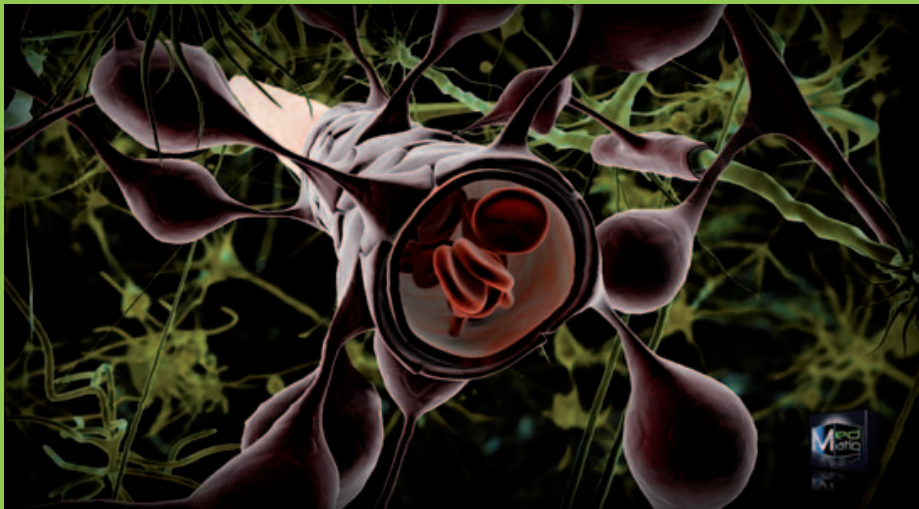


Abb 2. Die Blut-Hirnschranke besteht aus nahezu undurchlässigen Blutgefäßen, die zusätzlich von speziellen Gehirnzellen den Astrozyten nach außen zum Nervengewebe hin abgedichtet werden. Bild aus commons.wikimedia.org/ Ben Brahim Mohammed

erheblichen Schaden zufügen. Entzündungen, die aufgrund einer Fehlfunktion des Immunsystems entstanden sind und Erkrankungen verursachen, zählt man zu den autoimmunen Prozessen oder Autoimmunerkrankungen.

Der Entzündungsbotenstoff IL-17 wird von besonderen Zellen des körpereigenen Immunsystems, den Th-17 Zellen, gebildet und ausgeschüttet. Die Th-17 Zellen gehören zu den Helferzellen und sind Teil der Familie der Lymphozyten. In Studien hat man festgestellt, dass Th-17 Zellen und das von ihnen produzierte IL-17 auch an Autoimmunerkrankungen beteiligt sind, wie beispielsweise der steril-eitrigen Meningitis-Arteritis (SRMA), einer Entzündung der Hirnhäute und der Arterien bei Hunden. In der SRMA-Studie wurden auch die Th-17 und IL-17 Werte bei Hunden gemessen, die nicht an dieser Krankheit litten, um ihre Werte mit der SRMA-Gruppe vergleichen zu können. In einer der Vergleichsgruppen waren auch Tiere mit idiopathischer Epilepsie. Dabei stellten die Forscher fest, dass bei einem Teil der vierbeinigen Epilepsie-Patienten die Th-17 und IL-17 Werte ebenfalls erhöht waren.

Bei Menschen mit bestimmten Epilepsieformen konnte man darüber hinaus nachweisen, dass hohe IL-17 Werte vor allem bei Patienten mit hoher Anfallshäufigkeit auftraten. Das könnte ein Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen IL-17 und dem Anfallsgeschehen sein. In der Humanmedizin konnte man auch bereits Fehlfunktionen des Immunsystems als Ursache für einzelne Erkrankungen an Epilepsie nachweisen.

Aktuelle Studie

Anna Knebel untersucht unter Anleitung von Andrea Tipold an der Tierärztlichen Hochschule Hannover, ob und wie Th17-Zellen und der Botenstoff IL-17 am Krankheitsbild der Epilepsie beim Hund beteiligt sind. Die Studie hat zum Ziel, den wissenschaftlichen Kenntnisstand über die Mechanismen der Entstehung der caninen Epilepsie und die Entstehung von epileptischen Anfällen zu erweitern.

Die Ergebnisse der Studie können möglicherweise dazu dienen, neue Therapieansätze für Hunde mit Epilepsie zu entwickeln. Falls die Beteiligung des Immunsystems am Krankheitsbild der Epilepsie bestätigt wird, bietet dies auch neue Ansätze zur Erforschung der Genetik der Epilepsie. In diesem Rahmen könnten vielleicht Gentests entwickelt werden, die wichtige Informationen für die Zucht liefern.

Arbeitsprogramm

Zur Bestimmung der Werte für Th-17 Zellen und IL-17 werden Vollblut, Serum und Liquor cerebrospinalis (Gehirn-Rückenmarks-Flüssigkeit) von 50-60 Hunden mit Epilepsie untersucht. Im Rahmen der Studie werden die Werte für drei Gruppen von Hunden gemessen und miteinander verglichen:

- Hunde mit diagnostizierter idiopathischer Epilepsie
- Hunde mit diagnostizierter struktureller Epilepsie
- Kontrollgruppe (Hunde mit anderen neurologischen Erkrankungen)

Die Proben stammen zu einem Teil von Patienten der Klinik für Kleintiere, Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover. Weitere Proben werden aus spezialisierten Kliniken aus ganz Deutschland bezogen. Die Proben werden direkt im klinikeigenen Labor analysiert.

Untersuchung auf die Th17-Zellen im Blut erfolgt mit Durchflusszytometrie. Dafür werden frisch isolierte Zellen mit speziellen Antikörper gefärbt. Je nach Zelltyp fällt die Färbung unterschiedlich aus. Das Durchflusszytometrie-Gerät (fluorescence activated cell sorter / FACS) erkennt die „typische“ Färbung und kann die Zellen so unterscheiden und identifizieren. Die Ergebnisse für die Th17-Zellen werden mit den Werten für andere Abwehrzellen aus der Lymphozytenfamilie verglichen.

Die Ergebnisse der Durchflusszytometrie auf Vorhandensein von Th17-Zellen werden durch die Durchführung eines zweiten Tests, dem ELISpot-Test, überprüft. Bei dieser Methode wird die Menge des von den Th17-Zellen ausgeschütteten IL-17 gemessen und so auf das Vorkommen von Th17-Zellen geschlossen.

Der Gehalt von IL-17 im Blutserum und im Liquor wird mittels ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) gemessen. ELISA ist ein bewährtes Verfahren zum Nachweis bestimmter Moleküle in Körperflüssigkeiten. Bei epileptischen Hunden werden darüber hinaus Daten zum klinischen Bild der Krankheit erhoben. Von Interesse ist beispielsweise, ob es sich um ein akut aufgetretenes Krampfgeschehen oder um ein chronisches Geschehen handelt. Auch die

Häufigkeit der Anfälle in einem festgelegten Zeitraum und das Erscheinungsbild der Anfälle (Anfallstypen) werden dokumentiert und fließen in die finale Auswertung aller Daten ein.

Parallel zur Studie von Anna Knebel untersucht Annika Kämpe die Rolle der Th17-Zellen bei der Schmerzentstehung im Rahmen von Bandscheibenvorfällen beim Hund. Die Studie von Annika Kämpe wurde bereits im gkf-info 46 vorgestellt. Beide Studien ergänzen sich sehr gut, da die Geräte und auch die Proben gemeinsam genutzt werden können.

Die Gesamtdauer der Studie wird auf 24 Monate geschätzt.

Barbara Welsch

Arbeitstitel

Untersuchung der Bedeutung einer Th17-vermittelten Immunantwort im Pathomechanismus der Caninen Epilepsie

Kontakt

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