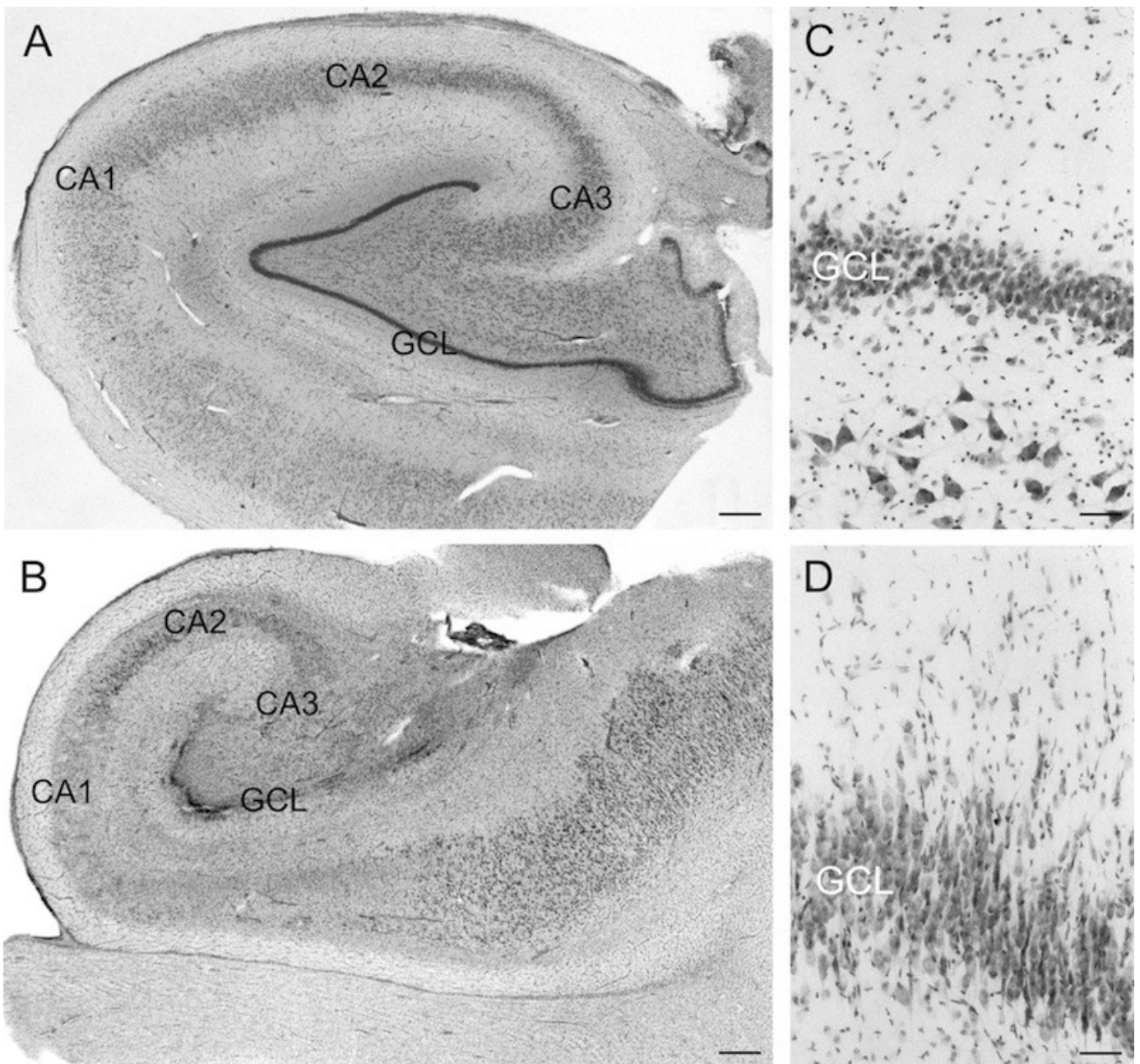


Epilepsie verändert Gehirnarchitektur

Die neuronale Übererregung bei einem epileptischen Anfall im Hippocampus hinterlässt irgendwann tiefe Spuren. Wie sich die Anatomie im Gehirn von Patienten mit sogenannter Temporallappen-Epilepsie verändert und welche molekularen und zellulären Prozesse daran beteiligt sind, untersucht die Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Carola Haas vom Neurozentrum an der Universität Freiburg. In ihrer Forschung geht es um Stammzellen, Körnerzelldispersion und das Molekül Reelin, das wie ein Positionssignal für wandernde Neuronen wirkt.

Im Gehirn haben die räumlichen Verhältnisse zwischen Neuronengruppen stets eine funktionelle Relevanz. Nicht immer aber ist eine gestörte Funktion auch in der Veränderung der Architektur erkennbar. Das Wort Epilepsie bezeichnet eine Vielzahl von möglichen Symptomen der synchronisierten Überaktivität in verschiedenen Gehirnbereichen. Eine der wenigen Epilepsie-Typen, die klare pathologische Strukturveränderungen im Gehirn nach sich zieht, ist die sogenannte Temporallappen-Epilepsie, bei der sich vom Schläfenlappen des Gehirns ausgehend synchronisierte Aktivität ausbreitet und zu den bekannten Krämpfen führt. Strukturell betroffen ist bei diesem durch Medikamente nicht behandelbaren Epilepsie-Typ vor allem der Hippocampus. „Hier sterben im Verlauf der Krankheit Neuronen großflächig ab, die geordnete Schichtung der einzelnen Zelltypen verschwindet und man beobachtet eine Vernarbung des Gewebes“, sagt Prof. Dr. Carola Haas vom Neurozentrum der Universität Freiburg.

Wegweiser für wandernde Zellen



Ein gesunder menschlicher Hippocampus (links oben) und Zoom in das Band aus Körnerzellkernen im Gyrus dentatus (rechts oben) sowie ein sklerotischer menschlicher Hippocampus (links unten) mit Körnerzelldispersion (rechts unten).
 © Prof. Dr. Carola Haas

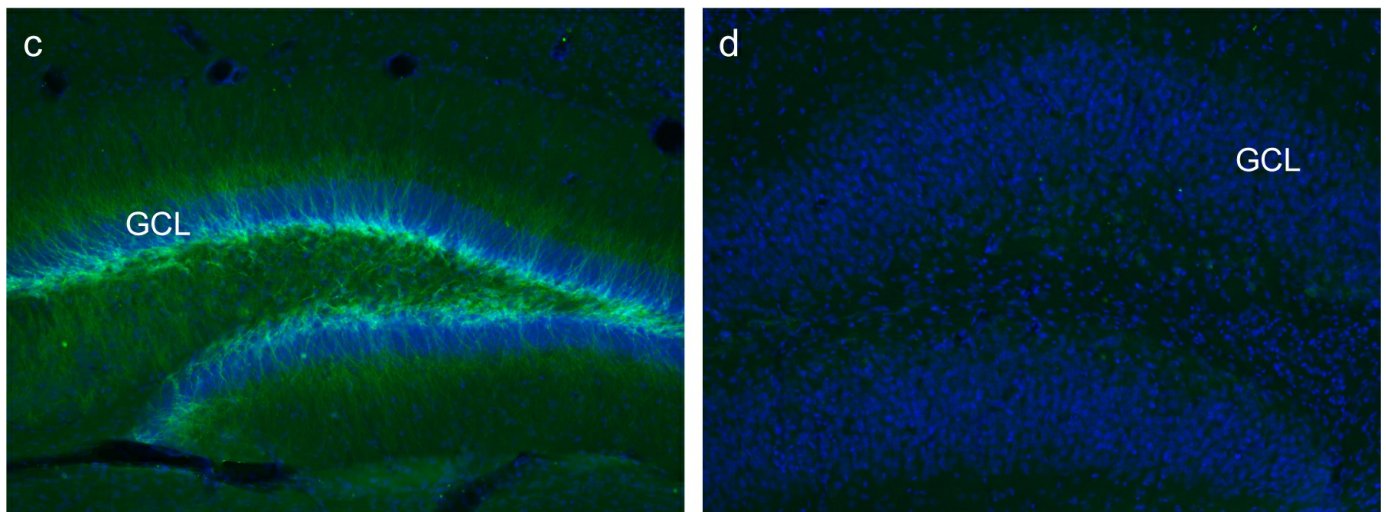
Haas und ihr Team haben zum Beispiel beobachtet, dass sich im Verlauf einer Temporallappen-Epilepsie die Architektur einer ganz bestimmten Zellschicht im Hippocampus verändert. Dieses Phänomen, bei dem die sogenannten Körnerzellen in der hippocampalen Subregion Gyrus dentatus ihre dichte Packung aufgeben und auseinander wandern, wird als Körnerzelldispersion bezeichnet. Welche Folgen diese Dispersion hat, ist noch unklar. Offenbar ist aber ein Nebeneffekt, dass die Zellen auf bisher unbekannte Weise besser geschützt sind gegen die neuronale Übererregung bei einem epileptischen Anfall, während andere neuronale Zelltypen absterben. „Als Epileptologen und Neurobiologen interessiert uns natürlich die Frage nach den Gründen für die architektonischen Veränderungen“, sagt Haas. Auf eine Fährte kamen die Forscher, als vor ein paar Jahren eine Mausmutante mit einem defekten Gen für das Protein Reelin entdeckt wurde. Bei dieser Maus haben Forscher ähnliche architektonische Veränderungen im Gehirn festgestellt, wie sie bei Epilepsie-Patienten auftreten. Etwa einen Verlust der geordneten Schichtung in bestimmten Arealen der Großhirnrinde. Inzwischen ist gezeigt worden, dass Reelin eine Art Wegweiser-Signal ist für Nervenzellen, die im sich entwickelnden Gehirn an ihre korrekten Positionen wandern müssen. Wird das Protein nicht von den ersten Neuronen ausgeschüttet, dann wissen die später entstehenden

Neuronen nicht, in welcher Schicht des Gehirns sie ihre Wanderung einstellen sollen, die korrekte Architektur kommt nicht zustande. „Wir konnten in Folge zeigen, dass das Fehlen von Reelin in Mäusen auch zu einer falschen Anordnung von Körnerzellen im Hippocampus führt, also einen ähnlichen Effekt hat wie eine Temporallappen-Epilepsie“, sagt Haas. 2002 untersuchten Haas und ihr Team dann Hippocampus-Gewebe, das Epilepsie-Patienten bei einer Operation entfernt worden war. Sie stellten in diesen Gewebeproben einen Mangel an Reelin fest. „Es scheint inzwischen so, als würde die Epilepsie einen Mangel an Reelin nach sich ziehen“, erklärt Haas. „Und das führt dann offenbar zu den strukturellen Veränderungen in der Körnerzellschicht und in anderen Regionen.“

Neurogenese und ein Schutz vor den Gewitterstürmen

Nachdem sie diesen Zusammenhang erkannt hatten, begannen Haas und Co, systematische Studien in Mausmodellen oder in Zellkulturen durchzuführen. In diesen simulierten sie mit Hilfe von Ionenkanal-Wirkstoffen epileptische Veränderungen. Die Forscher wiesen damit einen kausalen Zusammenhang zwischen den vorher beobachteten Phänomenen nach. Denn die Veränderungen im Gewebe der „epileptisch gemachten“ Mäuse führten zu einem Reelin-Mangel und schließlich zu einer Dispersion von Körnerzellen im Hippocampus.

Schalteten die Forscher in gesunden Mausgehirnen Reelin mithilfe von Antikörpern aus, dann führte auch das eindeutig zur Körnerzelldispersion. Gerade haben die Freiburger ein Experiment abgeschlossen, bei dem sie das Wanderverhalten der Körnerzellen in epileptisch veränderten Hippocampus-Geweben im konfokalen Mikroskop beobachteten. Das Ergebnis: Tatsächlich führt die künstlich eingeleitete Epilepsie dazu, dass die Körnerzellen ihren angestammten Platz verlassen und sich durch das Gewebe fortbewegen.



Maus-Hippocampus im Fluoreszenzmikroskop: Junge Körnerzellen sind grün gefärbt und deuten Neurogenese an (links), die nach einer Epilepsie nicht stattfindet (rechts: keine Grünfärbung mehr). Dafür ist eine Dispersion der Kerne von Körnerzellen zu beobachten (blau), GCL: Körnerzellband (Granule cell layer)

© Prof. Dr. Carola Haas

Zurzeit konzentrieren sich Haas und ihre Mitarbeiter unter anderem auf die Frage, über welche molekularen Mechanismen die epileptischen Veränderungen im Mäuse-Hippocampus zu einem Mangel an Reelin führen. Außerdem interessieren sie sich für die Neurogenese während der Epilepsie, denn es gibt Hinweise, dass es an den Orten der höchsten epileptischen Aktivität im Gehirn immer auch die meisten jungen Neuronen gibt. Welche Zusammenhänge bestehen zwischen Stammzellaktivität und Epilepsie? Schließlich sind Haas und ihr Team auch im neuen Exzellenzcluster der Universität Freiburg „BrainLinks-BrainTools“ engagiert. In diesem geht es um

eine Verbindung zwischen neurobiologischer Grundlagenforschung, klinischer Forschung und dem jungen Gebiet der Neurotechnologie.

Fernziel der Bemühungen könnten irgendwann Methoden sein, durch gezielte Wirkstoffapplikation oder durch Gehirnimplantate das Chaos im Gehirn eines Epilepsie-Patienten unter Kontrolle zu bringen. Und auch an der Entwicklung einer neuen Generation von Elektrodensystemen und bildgebenden Verfahren ist das Haas-Team stark interessiert. In ihrer jüngsten Arbeit zeigten die Forscher und ihre Kooperationspartner, dass ein als Astrozyten bezeichneter Typ von Gliazellen im Hippocampus Neuronen Schutz bieten kann vor den Folgen einer Epilepsie. Möglicherweise gelingt es Grundlagenforschern und Medizinern irgendwann tatsächlich, die Folgen der elektrischen Gewitterstürme im Gehirn unter Kontrolle zu bekommen.

Fachbeitrag

08.10.2012

mn

BioRegion Freiburg

© BIOPRO Baden-Württemberg GmbH

Weitere Informationen

Prof. Dr. Carola Haas

Experimentelle Epilepsieforschung

Abteilung für Neurochirurgie

Neurozentrum

Universität Freiburg

Breisacher Str. 64

79106 Freiburg

Tel.: 0761/ 270 52 950

Fax: 0761/ 270 52 951

E-Mail: carola.haas(at)uniklinik-freiburg.de

Der Fachbeitrag ist Teil folgender Dossiers



Neurowissenschaften

