

Timo Keinert  
Dr. med.

Cannabinoid Rezeptor 2 in der zerebralen Ischämie, eine pharmakologische Studie am Mausmodell

Geboren am 15.06.1979 in Schwäbisch Hall  
Staatsexamen am 09.06.2006 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Neurologie  
Doktorvater: Prof. Dr. med. M. Schwaninger

In früheren Studien konnte gezeigt werden, dass die Applikation von CB1 Agonisten in Tiermodellen die Größe einer fokalen zerebralen Ischämie verringert. In dieser Untersuchung wurde die Wirkung von zwei verschiedenen intraperitoneal applizierten CB2 Cannabinoidrezeptoragonisten in einem Modell der zerebralen Ischämie untersucht.

Dazu wurde an C57Bl/6 Mäusen und CB1 Rezeptordefizienten Mäusen nach einer verblindeten Vorbehandlung mit CB2 Agonisten in verschiedenen Dosierungen eine thermische Koagulation der A. cerebri media durchgeführt. Nach 72 Stunden Überlebenszeit wurden die Tiere perfundiert, die Gehirne entnommen, histologisch aufgearbeitet und nach Durchführung einer Silberfärbung die Infarktgrößen computerbasiert ausgewertet.

JWH-015, ein CB2 Agonist, zeigte in unseren Versuchen keine Wirksamkeit bei zerebraler Ischämie, wenn die Verabreichung durch wiederholte Injektion erfolgt. JWH-133 ist ebenfalls ein CB2 Agonist, mit JWH-015 chemisch und pharmakologisch verwandt, allerdings selektiver am CB2 Rezeptor wirksam. JWH-133 bewies unter kontinuierlicher Gabe bei einem permanenten Verschluss der A. cerebri media im Vergleich zur Gabe von Vehikel eine signifikante Verkleinerung des Infarktareals. Dieser Effekt war reproduzierbar und konstant vorhanden. Die wirksamsten Dosierungen lagen zwischen 0,5 mg/kg pro Tag und 1,0 mg/kg pro Tag. Höhere Dosierungen waren weniger effektiv und zeigten keine signifikanten Unterschiede zu den Kontrollgruppen. Diese Versuche wurden sämtlich an C57Bl/6 Mäusen durchgeführt. Die bei den C57Bl/6 Mäusen beobachteten Effekte fanden sich auch bei CB1<sup>-/-</sup> Tieren, bei denen die kontinuierliche Gabe von JWH-133 ebenfalls zu einer Reduktion der Infarktgröße führte. Deshalb kann der Effekt von JWH-133 nur über eine Stimulation des CB2 Rezeptors oder aber CB Rezeptor-unabhängige Effekte erklärt werden. Befunde aus der Literatur zur zerebralen Ischämie und zur Wirkung von CB2 Agonisten in anderen Modellen lassen vermuten, dass der beschriebene Effekt von JWH-133 tatsächlich über CB2 Rezeptoren vermittelt wird.

Das Verständnis über die Funktionen der CB2 Rezeptoren im ZNS befindet sich im Wandel. Heute wird angenommen, dass in Mikroglia die Chemotaxis, die Zytokinproduktion und die Antigenpräsentation zum Teil CB2 Rezeptor vermittelt abläuft. Auch in peripheren Immunzellen gibt es analoge Mechanismen. Da seit längerem bekannt ist, dass auch diese Zellen einen Einfluss auf die Pathologie der zerebralen Ischämie besitzen, nehmen wir an, dass die beobachteten Wirkungen von JWH-133 auf die Modulation der Entzündungsreaktion zurückzuführen ist.