

## 5. Diskussion

### 5.1. Einfluss von Glucocorticoiden auf den apoptotischen neuronalen Zelltod

In der vorliegenden Arbeit konnte ein differenziertes Muster der neuroprotektiven Wirkung von Glucocorticoiden gewonnen werden. Verschiedene Modelle des apoptotischen und nekrotischen Zelltodes wurden in primären neuronalen Zellkulturen verwendet. Unter Corticosteron und Dexamethason erfolgte *in vitro* ein dosisabhängiger Schutz vor dem apoptotischen Zelltod, wobei für Corticosteron höhere Dosen benötigt wurden. Diese Ergebnisse bestätigen die antiapoptotische Potenz von Glucocorticoiden. In Übereinstimmung mit anderen Arbeiten schützten Glucocorticoide zeit- und dosisabhängig vor dem apoptotischem Zelltod, wobei dieser Effekt durch Rezeptorblockade aufhebbar war (vorliegende Arbeit; Gorman et al., 2000; Melcangi et al., 2000). Die unterschiedlichen Dosisbereiche für Corticosteron und Dexamethason entsprechen dabei der äquivalenten Glucocorticoidwirkung. Zur Erreichung der Neuroprotektion waren jedoch relativ hohe Dosen der Glucocorticoide erforderlich, die damit in Zusammenhang stehen könnten, dass GR und MR in den neuronalen Kulturen noch nicht ausreichend exprimiert sind.

Im Kontrast zu Corticosteron zeigte sich bei der Verwendung von Dexamethason in den hohen Dosen eine Umkehrung der Wirkung. So wirkte Dexamethason im Dosisbereich von 1 bis 10  $\mu\text{M}$  neuroprotektiv und in hohen Dosen (50  $\mu\text{M}$ ) neurotoxisch. Es gibt Hinweise dafür, dass hochdosierte Glucocorticoide nicht direkt neurotoxisch sind, aber die Empfindlichkeit der Neurone gegenüber neurotoxischen Schaden erhöhen (Behl et al., 1997). Als mögliche Ursachen wird eine vermehrte Expression von Calciumkanälen mit einer erhöhten intrazellulären Calciumkonzentration diskutiert (Karst et al., 2002). Auch Änderungen der extrazellulären Glutamatkonzentrationen, Hemmung der Glukoseaufnahme und der GABAergen Neurotransmission wurden beschrieben (Abraham et al., 2001).

## 5.2. Zeitabhängige neuroprotektive Wirkung von Corticosteron

Die weiteren Untersuchungen konzentrierten sich auf Corticosteron. Es konnte nachgewiesen werden, dass durch Vorbehandlung mit Corticosteron 20 Stunden vor Toxingabe die maximale Neuroprotektion erreicht werden konnte. Diese Wirkung nahm kontinuierlich ab, je später die Behandlung mit Corticosteron begonnen wurde. Eine signifikante, quantitativ geringer ausgeprägte Neuroprotektion war jedoch auch noch dann zu erzielen, wenn Corticosteron 12 Stunden nach der Schadenssetzung appliziert wurde. Dieses therapeutische Fenster und die zeitliche Abhängigkeit von der Gabe der Glucocorticoide sprechen dafür, dass sowohl langsam einsetzende transkriptionelle Effekte als auch rasch einsetzende, möglicherweise nicht-genomische Mechanismen der Glucocorticoide für die Neuroprotektion von Bedeutung sind. Die Beobachtung, dass der Zeitpunkt der Glucocorticosteroidapplikation eine wichtige Rolle spielt, ist in Übereinstimmung mit anderen Studien. Ein vergleichbares Wirkungsprofil in Abhängigkeit vom Behandlungszeitpunkt wurde z.B. in Mikroglia-Kulturen beschrieben (Golde et al., 2003). Die in der Mikroglia durch Lipopolysaccharide induzierte NO-Produktion wurde am ausgeprägtesten nach einer 24 Stunden Vorbehandlung mit Dexamethason (1  $\mu$ M) reduziert. Eine bedeutend schwächere Reduktion war aber auch noch bei dem Einsatz von Dexamethason 24 Stunden nach der Lipopolysaccharid-Gabe zu erkennen. In anderen Studien konnte eine Protektion nur bei Vorbehandlung beobachtet werden, so z.B. bei Astrozytom-Zellkulturen im Staurosporin-induzierten Zelltod (Gorman et al., 2000). Übereinstimmend mit unseren Ergebnissen wurde auch hier die maximale Protektion durch eine 24 Stunden Vorbehandlung mit Dexamethason erzielt. Ebenso nahm bei späterem Beginn der Vorbehandlung die Wirkung kontinuierlich ab. Allerdings konnte nur durch Vorbehandlung bis zu 8 Stunden vor Schadenssetzung, eine signifikante Reduktion der Staurosporin-induzierten Apoptose erzielt werden. Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen wurde in den Astrozytom-Zellkulturen bei Gabe des Glucocorticoids kurz vor oder unmittelbar zum Zeitpunkt der Schädigung keine Protektion erzielt. Die langsam einsetzende Wirkung ist möglicherweise auf die Modulation von Enzymaktivitäten, der Proteinsynthese und Transkription durch Glucocorticoide zurückzuführen. Diese Hypothese ist mit der Beobachtung von Gorman und Mitarbeitern (Gorman et al., 2000)

vereinbar, die eine vermehrte Expression von Proteinen unter anderem von Bcl<sub>XL</sub> erst nach 8-stündiger Inkubation mit Dexamethason nachweisen konnten. Diese zeitabhängige Expression korrelierte mit der protektiven Wirkung von Dexamethason.

### **5.3. Corticosteron-vermittelte Neuroprotektion in Abhängigkeit von der Art des neuronalen Zelltodes**

Um herauszufinden, ob Corticosteron bei jeder Art des neuronalen Zelltodes protektiv wirksam ist, wurden verschiedene Modelle für den apoptotischen und nekrotischen Zelluntergang untersucht. Für den apoptotischen Zelltod wurden drei verschiedene Modelle ausgewählt, die sich im Zeitverlauf und Mechanismus deutlich unterscheiden. Unter dem Neurotoxin AF64A erfolgt eine sich langsam entwickelnde Apoptose, die erst nach 48 Stunden morphologische Veränderungen und eine erhöhte LDH-Freisetzung in das Medium als Ausdruck einer gestörten Membranfunktion auslöst. Die durch Staurosporin und Camptothecin induzierte neuronale Apoptose zeigt bereits nach 24 Stunden einen ausgeprägten LDH-Anstieg. Corticosteron schützte kortikale Neuronen vor Staurosporin und AF64A, jedoch nicht vor Camptothecin. Für den durch Camptothecin induzierten Zelltod wurden neben Caspasen-abhängigen auch -unabhängige Todesformen beschrieben. Der Caspasen-unabhängige Zelltod ist in Anwesenheit von Caspasen-Inhibitoren nachweisbar. Diese Form präsentiert sich als nicht-apoptotischer Zelltod, der mit einem Verlust der mitochondrialen Funktion einhergeht (Stefanis et al., 1999; Lang-Rollin et al., 2003). Der fehlende Schutz von Corticosteron vor Camptothecin-induziertem neuronalen Zelltod könnte dadurch erklärt werden, dass Corticosteron in die Kaskade dieses Caspasen-unabhängigen Zelltodes nicht effektiv eingreifen kann.

Als Modell für den exzitotoxischen Zelltod wurde Glutamat eingesetzt. Unter Glutamat erfolgte ein zweigipfliger Anstieg der LDH im Medium. Der erste Anstieg entwickelte sich nach 24 Stunden, der zweite nach 72 Stunden. Ein neuroprotektiver Effekt unter Corticosteronbehandlung konnte nur in der späten Phase beobachtet werden. Es gibt Hinweise, dass Glutamat sowohl zum frühen nekrotischen Zelluntergang, als auch zum verzögerten apoptotischen Zelltod führen kann. Neurone, die dem apoptotischen Zelluntergang unterliegen, verfügen über genügend Energie und ein intaktes

Mitochondrienpotential (Ankarcrona et al., 1995). Für die Entscheidung, welche Form des neuronalen Zelltodes unter Glutamateinwirkung abläuft, spielt die Intensität des durch Glutamat ausgelösten Schadens eine bedeutende Rolle. Bei höheren Dosen von Glutamat überwiegt der nekrotische Zelltod, während bei niedrigen Dosen die Apoptose im Vordergrund steht (Bonfoco et al., 1995). Zudem beeinflusst die Reife des Gehirns und der Glutamatrezeptorsubtyp die Art des Zelltodes (Martin et al., 1998). So konnte gezeigt werden, dass in Zellkulturen der Hypophyse die Induktion der Apoptose über den metabotropischen Glutamatrezeptor vermittelt wird (Caruso et al., 2004). Diese Befunde deuten darauf hin, dass der von uns beobachtete zweite Anstieg der LDH möglicherweise durch einen apoptotischen Zelluntergang bedingt war. Corticosteron konnte nur in dieser Phase protektiv eingreifen, während der initiale nekrotische Zelltod nicht verhindert wurde.

Als vorwiegend nekrotischer Zelluntergang wurde der Sauerstoff-Glukose-Entzug gewählt. Durch kürzere Exposition kann neben dem nekrotischem Zelltod auch eine apoptotische Komponente beobachtet werden (Jones et al., 2004). Der OGD-induzierte Zelltod erfolgt über den NMDA-Glutamat-Rezeptor. Durch Blockade dieses Rezeptors mit MK-801 kommt es nach OGD zum überwiegend apoptotischen Zelluntergang der kortikalen Neuronen (Gwag et al., 1995). In der vorliegenden Arbeit konnte Corticosteron weder bei vor- noch bei gleichzeitiger Behandlung in den nekrotischen Zelltod eingreifen. Die Glucocorticoidwirkung auf den apoptotischen Zelluntergang bei OGD nach NMDA-Rezeptorblockade wurde in dieser Arbeit nicht untersucht.

Aus diesen Ergebnissen lässt sich die Schlussfolgerung ableiten, dass Corticosteron kortikale Neuronen nur vor dem apoptotischen nicht aber vor dem nekrotischen Zelluntergang schützen kann.

#### **5.4. Vermittlung der Neuroprotektion durch Glucocorticoidrezeptoren**

Der hemmende Einfluss von Corticosteron auf den apoptotischen Zelltod konnte durch den MR-Antagonisten Spironolacton und den GR-Antagonisten Mifepriston aufgehoben werden. Corticosteron hat eine zehnfach höhere Bindungsaffinität zum MR als zum GR. In dieser Arbeit wurden sehr hohe Dosen von Corticosteron verwendet, so dass von einer Aktivierung beider Rezeptortypen auszugehen ist. Es gibt kontroverse Ergebnisse über die

Beteiligung der GR beim apoptotischen Zelltod. Vergleichbare Ergebnisse in Bezug auf die Involvierung beider Rezeptoren wurden in Oligodendrozyten-Kulturen beobachtet (Melcangi et al., 2000). Verschiedene Corticosteroide wie Aldosteron, Corticosteron und Dexamethason schützen vor dem zytokin-induzierten Zelltod, was die Beteiligung beider Rezeptortypen nahe legt. Des Weiteren wurden protektive Wirkungen von Dexamethason über die Aktivierung des GR in Astrozyten und Gliomazellen (Gorman et al., 2000), bei hippokampalen Zellen (Imai et al., 2001) und *in vivo* beim Schutz vor einem neuronalen hypoxisch-ischämischen Insult beschrieben (Tuor, 1997). Gegensätzliche Wirkungen von Glucocorticoiden wurden indessen in einer *in vivo* Studie bei hippokampalen Neuronen beobachtet (Almeida et al., 2000). Vergleichbar zu der vorliegenden Arbeit schützte Corticosteron über den MR vor dem apoptotischem Zelltod. Dexamethason hingegen entfaltete proapoptotische Wirkungen im Hippokampus (Almeida et al., 2000). Diskutiert wird in diesem Zusammenhang eine gegensätzliche Beeinflussung des Tumorsupressorproteins p53 durch die Glucocorticoide. Almeida und Mitarbeiter (2000) konnten für Dexamethason im Gegensatz zu Corticosteron eine vermehrte Expression von p53 sowie von Bax nachweisen. P53 aktiviert die Transkription des proapoptotischen Proteins Bax und führt gleichzeitig zur Hemmung von Bcl<sub>2</sub> und somit zum apoptischen Zelltod.

In unserer Studie wurde die Beeinflussung beider Rezeptoren nur bei dem durch AF64A-induzierten Zelltod untersucht. Übereinstimmend mit anderen Arbeiten konnte gezeigt werden, dass beide Rezeptortypen bei der Neuroprotektion durch Corticosteron beteiligt sind (Melcangi et al., 2000). Der Verlust der neuroprotektiven Wirkung von Corticosteron durch spezifische Rezeptorantagonisten spricht eindeutig dafür, dass die beobachtete Neuroprotektion über eine Aktivierung der Corticoidrezeptoren vermittelt wurde und nicht auf einem bei der relativ hohen Dosierung von Corticosteron möglichen unspezifischen Effekt beruhte.

### **5.5. Abhängigkeit der Corticosteron-vermittelten Neuroprotektion von *de novo* Proteinsynthese und antiapoptotischen Proteinen**

Die neuroprotektive Wirkung von Corticosteron im AF64A-Modell konnte nach Hemmung der Proteinsynthese durch Cycloheximid aufgehoben werden. Dieses Ergebnis deutet daraufhin, dass eine Aktivierung auf der Transkriptionsebene über die Involvierung der Rezeptoren von entscheidender Bedeutung ist. Neuroprotektive Wirkungen der Glucocorticoide sind unter anderem über die Initiierung der Expression einer Vielzahl von Substanzen mit neurotrophischem Potential beschrieben. So wurde über eine vermehrte Expression von Neurotrophin-3, Nervenwachstumsfaktor und basalem Fibroblastenwachstumsfaktor im zerebralen Kortex und Hippokampus berichtet (Mocchetti et al., 1996; Barbany und Persson, 1992). Unterstützt wird dieses Ergebnis auch durch den Nachweis der Aktivierung der SGK auf der Transkriptionsebene durch den GR und der damit verbundenen Neuroprotektion durch Glucocorticoide (Mikosz et al., 2001; Park et al., 1999).

Die Beteiligung der antiapoptotischen Proteine Bcl<sub>2</sub> und Bcl<sub>XL</sub> und deren vermehrte Expression durch Glucocorticoide werden in mehreren Arbeiten berichtet (Gorman et al., 2000; Sasson et al., 2001; Sasson et al., 2002; Bailly-Maitre et al., 2001; Cardenas et al., 2002). In der vorliegenden Arbeit wurde von den Proteinen, die bei der Neuroprotektion eine Rolle spielen, nur Bcl<sub>2</sub> untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass Corticosteron in unserem Modell keinen Einfluss auf die Expression des antiapoptotischen Proteins Bcl<sub>2</sub> im AF64A-Modell ausübte. Eine vermehrte Expression von Bcl<sub>XL</sub> kann jedoch nicht ausgeschlossen werden.

### **5.6. Einfluss von Corticosteron auf die Apoptose-assoziierte Zellzyklusaktivierung**

Es gibt immer mehr Arbeiten, die von einer Zellzyklusaktivierung bei der Initiierung der Apoptose berichten (Liu und Greene, 2001; Kruman et al., 2004). Bei der durch AF64A ausgelösten Apoptose kommt es ebenfalls initial zur Zellzyklusaktivierung (Harms et al., 2000). Bereits innerhalb der ersten sechs Stunden erfolgt eine Herunterregulierung der

Cdk-Inhibitoren p16, p21 und p27. Nach sechs bis zwölf Stunden ist eine Aktivierung von Zellzyklusproteinen wie Cyclin-D1 und Cdk4 bereits nachweisbar. Hieraus resultiert die Phosphorylierung von Rb mit konsekutivem Fortschreiten der Apoptose (Harms et al., 2000). Um einen Einblick zu gewinnen, ob Corticosteron die Entwicklung der Apoptose bereits in dieser initialen Phase beeinflussen kann, wurde der Cdk-Inhibitor p27 untersucht. Corticosteron konnte den unter AF64A-induzierten Verlust von p27 jedoch nicht verhindern. Dieses Ergebnis spricht also dafür, dass die Initiierung der Zellzyklusaktivierung auch unter Corticosteron auftritt und die Corticosteron-vermittelte Neuroprotektion daher erst auf einer späteren Ebene zustande kommt. Indessen konnten kürzlich Hinweise dafür gefunden werden, dass Corticosteron die Expression des Cdk2-Inhibitors p21 hinaufreguliert und den unter AF64A-auftretenden Abfall von p21 verhindern kann (Harms et al., 2006). In Übereinstimmung mit diesen Befunden, beschrieben Cha und Mitarbeiter die selektive Steigerung der Expression von p21 in Hepatomazellen der Ratte durch Dexamethason (Cha et al., 1998). Die Expression des Cdk-Inhibitors p27 und von anderen G<sub>1</sub>-Zellzyklusproteinen blieb unbeeinflusst. Analysen am p21-Promotor ergaben ein GR-response-element, das für diese spezifische Heraufregulierung verantwortlich ist (Cha et al., 1998). Daneben besteht auch die Möglichkeit, dass Glucocorticoide in ein späteres Stadium des Zellzyklus eingreifen können, z. B auf der Ebene des Rb, das als ein Schlüsselprotein in der Regulation des Zellzyklus im Übergang der G<sub>1</sub>- zur S-Phase fungiert. Reil und Mitarbeiter wiesen *in vitro* die Hemmung der Phosphorylierung des Rb durch Dexamethason nach, infolge dessen es zum Zellzyklusarrest in der späten G<sub>1</sub>-Phase in humanen glatten Muskelzellen von Gefäßen kam (Reil et al., 2000).

Eine Reihe von Arbeiten berichten, dass es bei neurodegenerativen Erkrankungen zur Aktivierung des Zellzyklus in postmitotischen Neuronen kommt. Die Expression von Zellzyklusproteinen wurde unter anderem bei der Alzheimer Demenz (Nagy et al., 1998; Smith et al., 1999), beim Schlaganfall (Hayashi et al., 2000) und in primären neuronalen Zellkulturen, die in den apoptotischen Zelltod gehen (Liu and Greene, 2001), berichtet. Durch Hemmung von Zellzyklusproteinen wie Cdk's kann eine Neuroprotektion nachgewiesen werden (Katchanov et al., 2001; Rideout et al., 2003; Harms et al., 2000). Die Ergebnisse dieser Arbeit weisen darauf hin, dass Glucocorticoide in neuronalen Zellen den initialen Abfall des Cdk4-Inhibitors p27 nicht verhindern können. Sie könnten aber

durch Überexpression von p21 und möglicher Hemmung der Phosphorylierung von Rb mit Schlüsselregulatoren des Zellzyklus interagieren und zu einer Inaktivierung des Zellzyklus in der späten G1-Phase und somit zu einer Neuroprotektion führen. Für die genaue Abklärung dieses Mechanismus sind jedoch noch weitere Untersuchungen erforderlich.

### **5.7. Einfluss der Glucorticoide auf die Caspase-3-Aktivierung**

Die Aktivierung der Caspase-3 spielt eine zentrale Rolle im apoptotischen Zelltod. In der vorliegenden Arbeit war eine vermehrte Caspase-3-Aktivität bei den AF64A-behandelten Neuronen nachweisbar. Corticosteron führte zu einem verminderten Anstieg der Caspase-3-Aktivität. Die AF64A-bedingte Hinaufregulierung der Caspase-3-Aktivität nach 18 Stunden wurde bereits in primären neuronalen Zellkulturen der Maus beschrieben (Harms et al., 2004). Die Regulation der Caspase-3-Aktivität kann dabei über verschiedene Wege erfolgen. Zum einen kann durch das endogene Zellzyklusprotein p21 eine Komplexbildung mit der Procaspase-3 zur verminderten Abspaltung der Caspase-3 führen (Suzuki et al., 1998). Die Bindungsdomänen für Procaspase-3 und p21 sind im N-Terminus lokalisiert (Suzuki et al., 1999). In der Procaspase-3 liegt diese in unmittelbarer Nähe zur p3-Spaltstelle. P21 führt zur Blockierung dieser Spaltstelle, wodurch die Abspaltung der Caspase-3 durch Serinproteinasen verhindert wird (Suzuki et al., 1999). Diese Erkenntnisse lassen vermuten, dass die Glucocorticoid-vermittelte Hinaufregulierung von p21 (Cha et al., 1998, Harms et al., 2006) zur erhöhten Bildung des Procaspase-3/p21-Komplex und somit zu einer verminderten Caspase-3-Aktivität führt.

Ein anderer Regulationsmechanismus der Caspase-3-Aktivität kann über hemmende Proteine (IAP=Inhibitor of Apoptosis) erfolgen. Die Mitglieder der IAP-Proteinfamilie, strukturell mit dem p35 des Baculovirus verwandt, führen über die direkte Hemmung der Caspasen-3, -7 und -9 zu einer Verhinderung der Apoptose (Deveraux und Reed, 1999, Suzuki et al., 1998). Interessanterweise wurde eine vermehrte Expression von humanen IAP-1 in Lungenepithelzellen, sowie die Verhinderung des Abbaus von IAP-Proteinen bei TNF- $\alpha$ -induzierter Apoptose in humanen Brustepithelzelllinien durch Dexamethason beschrieben (Messmer et al., 2001; Wen et al., 1997).



Die Neuroprotektion durch Corticosteron über die Inaktivierung der Caspase-3 kann also möglicherweise zusätzlich durch eine Induktion der Expression sowie Verhinderung der Degradierung von IAP-Proteinen erfolgen. Zur genauen Abklärung des Mechanismus sind allerdings noch weitere Untersuchungen erforderlich.

### **5.8. Aktivierung des PI 3-Kinase Weges**

Der PI 3-Kinase Weg spielt eine bedeutende Rolle in der Vermittlung von Zellüberleben bei Neuronen. Auch die neuroprotektive Wirkung von Corticosteron ist abhängig von dem PI 3-/Akt-Kinase Signalweg, da sie durch den PI 3-Kinase-Inhibitor LY 294002 und den Akt-Kinase-Inhibitor SH6 aufgehoben werden konnte. Innerhalb von einer Stunde nach Corticosteronbehandlung war bereits eine erhöhte Akt-Aktivität messbar, so dass von einer Phosphorylierung und damit Aktivierung von Akt über schnelle Mechanismen auszugehen ist (Harms et al., 2006). Unter hochdosierter Glucocorticoidbehandlung wurde in nichtneuronalen Zellen bereits eine schnelle, GR-vermittelte transkriptionsunabhängige Aktivierung des PI 3-/Akt-Kinase Weges berichtet. So konnten protektive Wirkungen am Herzen und im Gehirn über die Aktivierung der PI 3-/Akt-Kinase und Aktivierung der endothelialen Stickstoffmonoxid-Synthetase (eNOS) beobachtet werden (Hafezi-Moghadam et al., 2002; Limbourg et al., 2002). Ähnlich dem Östrogenrezeptor, agierte der GR mit der regulatorischen Einheit der PI 3-Kinase p85 $\alpha$  und führte zu einer Aktivierung derselben. Die Phosphorylierung von Akt erreichte bereits nach 20-30 Minuten ihr Maximum und konnte durch Blockade des GR aufgehoben werden. Bereits 10 Minuten nach Applikation von Dexamethason konnte eine erhöhte eNOS-Aktivität in den endothelialen Zellen gemessen werden (Hafezi-Moghadam et. al, 2002).

Interessanterweise war die maximale Neuroprotektion unter Corticosteron in dieser Arbeit nur durch 20 Stunden Vorbehandlung erreichbar und hielt über 72 Stunden an. Eine Hemmung der Corticosteron-vermittelte Neuroprotektion konnte durch den PI 3-Kinase-Inhibitor LY 294002 nur erzielt werden, wenn er gleichzeitig mit Corticosteron appliziert wurde. Bei späterer Applikation von LY 294002 (20 Stunden nach Corticosterongabe) war die neuroprotektive Wirkung von Corticosteron nicht mehr antagonisierbar. Diese

Ergebnisse und die Abhängigkeit von der *de novo* Proteinsynthese lassen vermuten, dass auch GR-vermittelte transkriptionsabhängige Mechanismen eine Rolle spielen.

In dieser Arbeit konnte *in vitro* gezeigt werden, dass Glucocorticoide dosis-, zeit- und rezeptorabhängig antiapoptotische Wirkungen beim neuronalem Zelltod besitzen. Zur Erfassung der klinischen Bedeutung dieses neuroprotektiven Potentials der Glucocorticoide, sind jedoch noch weitere Untersuchungen notwendig. Die therapeutische Anwendung von Glucocorticoiden im klinischen Alltag bei neurologischen oder neurodegenerativen Erkrankung bleibt sicherlich limitiert auf bestimmte Ereignisse. So konnten erste positive Behandlungsergebnisse mit Glucocorticoiden bei Parkinsonpatienten mit malignem neuroleptischem Syndrom gewonnen werden. Unter einer Methylprednisolon-Pulstherapie war im Vergleich zur Placebogruppe eine kürzere Krankheitsdauer und deutliche Symptomverbesserung zu verzeichnen (Sato et al., 2003). Gegen Behandlungserfolge spricht derzeit der Einsatz von Glucocorticoiden bei neurodegenerativen Erkrankungen wie der Alzheimer'schen Erkrankung, da hier schon die basalen Cortisonspiegel signifikant höher als bei gesunden Individuen sind (Hartmann et. al, 1997). Zudem konnte durch eine Behandlung von Alzheimer-Patienten mit Prednisolon in einer niedrigen Dosierung der Verlust von kognitiven Funktionen nicht verlangsamt werden (Aisen et al., 2000). Hingegen führten moderate bis hohe Dosen von Prednisolon bei neurologischen Patienten ohne Demenz zu einer Abnahme der Amyloid  $\beta$ -Konzentration im Liquor (Tokuda et. al, 2002). Es besteht daher die Möglichkeit, dass durch die Anwendung höherer Dosen von Glucocorticoiden bei Alzheimer-Patienten die auf Amyloid  $\beta$  zurückzuführende Schädigung des Gehirns verringert werden könnte.