

6 Zusammenfassung

Gegenstand der vorliegenden Arbeit war die Rolle von Glucocorticoiden im neuronalen Zelltod. In primären neuronalen kortikalen Neuronen der embryonalen Ratte wurde die Wirkung von Glucocorticoiden in verschiedenen Modellen für apoptotischen und nekrotischen neuronalen Zelltod untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass unter der Behandlung mit Corticosteron und Dexamethason ein dosisabhängiger Schutz vor dem apoptotischen Zelltod resultierte. Dieser Effekt war am ausgeprägtesten, wenn die Behandlung mit Glucocorticoiden 20 Stunden vor Beginn der Schädigung durchgeführt wurde. Unter Dexamethason konnte ein biphasischer Effekt beobachtet werden. Im Dosisbereich von 1-10 μM war eine Protektion der Neurone nachzuweisen, während bei einer Dosierung von 50 μM eine Verstärkung des neuronalen Schadens auftrat. Diese Ergebnisse bestätigen, dass höhere Dosen mit dem Risiko der Neurotoxizität einhergehen.

Die weiteren Arbeiten konzentrierten sich auf Corticosteron. Sowohl der Einfluss des Applikationszeitpunktes als auch der Proteinsynthese auf die neuroprotektive Wirkung sprechen für transkriptionsabhängige Mechanismen. Möglicherweise spielen jedoch auch nichttranskriptionelle Mechanismen eine Rolle, da auch bei Corticosterongabe 12 Stunden nach Auslösung der Schädigung noch eine geringfügige Neuroprotektion erreichbar war. Zudem konnte eine Beteiligung des PI 3-/Akt-Kinase Weges als ein transkriptionsunabhängiger Mechanismus der neuroprotektiven Wirkung von Corticosteron nachgewiesen werden. Mit der Glucocorticoidrezeptorblockade konnte die spezifische rezeptorvermittelte Wirkung von Corticosteron demonstriert werden.

Die Beteiligung antiapoptotischer Proteine an der Neuroprotektion wurde für Bcl₂ untersucht, wobei eine unveränderte Expression von Bcl₂ unter Corticosteron beobachtet werden konnte. Andere antiapoptotische Proteine wie Bcl_{xL} wurden nicht untersucht, so dass eine Beteiligung von antiapoptotischen Proteinen bei der Glucocorticoid-vermittelten Neuroprotektion nicht ausgeschlossen werden kann.

Die Aktivierung der Zellzyklusmaschinerie, die bei neurodegenerativen Prozessen beschrieben wird, konnte Corticosteron nicht verhindern. Es gibt jedoch Hinweise, dass Corticosteron Regulatoren des Zellzyklus, wie den Cdk2-Inhibitor p21 oder Rb beeinflusst und so zu einer Inaktivierung des Zellzyklus in der späten G1-Phase führen kann (Harms

et al., 2006, Reil et al., 2000). Eine direkte Verbindung zwischen dem endogenen Cdk2-Inhibitor p21 und der Regulierung der Caspase-3-Aktivität wurde ebenfalls beschrieben (Suzuki et al., 1999). Unter Corticosteron konnte die durch die Schädigung ausgelöste Erhöhung der Caspase-3-Aktivität reduziert werden. Diese Reduktion ist möglicherweise auf eine vermehrte Expression von p21 oder der IAP-Familie zurückzuführen.

Zur Erfassung der klinischen Bedeutung dieses neuroprotektiven Potentials der Glucocorticoide sind jedoch noch weitere Untersuchungen notwendig. Erste klinische Hinweise beruhen auf der erfolgreichen Anwendung von Glucocorticoiden bei Parkinsonpatienten mit malignem neuroleptischem Syndrom sowie der Abnahme der Amyloid β -Konzentration im Liquor nach moderaten bis hohen Dosen von Prednisolon bei neurologischen Patienten ohne Demenz.