

5 ZUSAMMENFASSUNG

Epilepsie ist eine weit verbreitete neurologische Erkrankung vor allem junger Menschen und betrifft 1-2 % der Population weltweit. Die höchste Inzidenz liegt im ersten Lebensjahr. Phenobarbital ist eines der Medikamente, das zur Therapie von Säuglingen, Kindern und Schwangeren mit Epilepsien eingesetzt wird. Es hat sich gezeigt, dass sowohl die pränatale Exposition, als auch die Behandlung mit Phenobarbital im Säuglings- und Kleinkindesalter bleibende negative Auswirkungen auf die kognitive Entwicklung von Kindern haben kann, die bis ins Erwachsenenalter reichen.

Im Tierversuch konnte gezeigt werden, dass Phenobarbital, welches die inhibitorische Wirkung des Neurotransmitters GABA verstärkt, dosisabhängig eine apoptotische Neurodegeneration im sich entwickelnden Gehirn der Ratte bewirkt. Über zugrundeliegende potentielle Pathomechanismen, über die Phenobarbital Apoptose im unreifen Gehirn auslöst, war bisher nichts bekannt.

Ziel dieser Arbeit war es, Änderungen der Konzentrationen neurotropher Faktoren und ihrer Effektorsignalproteine im infantilen Rattengehirn nach Phenobarbitalexposition zu untersuchen. Die Neurotrophine BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor) und NT-3 (Neurotrophin 3) aktivieren intrazelluläre Überlebenssignale und ihr Entzug führt im unreifen Gehirn zu neuronalem Zelltod.

Es konnte anhand von RT-PCR-Analysen gezeigt werden, dass Phenobarbital die mRNA-Expression von BDNF und NT-3 im Thalamus sieben Tage alter Ratten vermindert. Mittels Western-Blot-Analysen wurden die abhängigen Neurotrophin-vermittelten Signaltransduktionskaskaden untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass Phenobarbital die Menge der phosphorylierten aktiven Isoformen ERK1/2 und p-Raf sowie die Menge der aktiven Isoform der Serin-Threonin-Kinase AKT (p-Akt) vermindert. Solche Veränderungen sind Ausdruck eines Ungleichgewichts zwischen neuroprotektiven und neurodestruktiven Mechanismen, was in einer bestimmten Entwicklungsphase des Gehirns apoptotische Neurodegeneration fördern könnte. Die Ergebnisse legen nahe, dass eine verminderte Synthese von Wachstumsfaktoren und die daraus resultierende Beeinträchtigung abhängiger Signalwege einen möglichen Mechanismus der Phenobarbital-vermittelten Neurotoxizität darstellen.

Die größte Vulnerabilität des Gehirns gegenüber dem proapoptotischen Effekt von Phenobarbital stimmt mit dem Zeitraum des maximalen Hirnwachstums überein, einer Phase, die beim Menschen vom letzten Trimester der Schwangerschaft bis zum dritten Lebensjahr

andauert. Eine durch Phenobarbital hervorgerufene apoptotische Neurodegeneration in dieser kritischen Entwicklungsphase vermag möglicherweise die Beeinträchtigung der intellektuellen Fähigkeiten prä- und/oder postnatal exponierter Kinder zu erklären.

Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass mit Phenobarbital für die Therapie der Epilepsien bei Säuglingen und Kleinkindern kein optimales Antiepileptikum zur Verfügung steht. Um die Prognose für eine normale intellektuelle Entwicklung bei frühkindlichen Epilepsien zu verbessern, müssen neue Substanzen ohne oder mit geringeren neurotoxischen Nebenwirkungen sowie adjuvante neuroprotektive Strategien entwickelt werden.