

## 6 Zusammenfassung

Ziel der vorgelegten Arbeit war die Untersuchung einer Induktion einer endogen gesteigerten Toleranz von Neuronen gegen einen Substrat- und Sauerstoffmangel als Korrelat einer Toleranzentwicklung gegen eine zerebrale Ischämie.

Als *in vitro* Modell der zerebralen Ischämie Simulation wählten wir eine neuronengereicherte Primärzellkulturen aus Rattenneuronen, die einer kombinierten OGD ausgesetzt wurden. Die Kulturen wurden mit einer 90-minütigen subletalen OGD, 3-NPA, Eisenascorbat, SPER/NO oder Flupirtin vorbehandelt und der Effekt auf die Zellviabilität mittels LDH-Ausschüttung und MTT-Metabolisierung gemessen. Eine Evaluierung des Ausmaßes einer Freisetzung von freien Radikalen erfolgte durch Messung des Lipidperoxidationsproduktes Malondialdehyd.

Wir konnten zeigen, dass sowohl durch eine hypoxische Präkonditionierung als auch durch 3-NPA, Eisenascorbat und SPER/NO eine gesteigerte endogene Toleranz gegen eine potentiell letale OGD erzeugt werden konnte. Das Zeitfenster zwischen Präkonditionierung und maximal induzierbarer Toleranz betrug dabei 48 bis 72 Stunden. Eine Beteiligung der Freisetzung von freien Radikalen konnte bei allen drei Substanzen nachgewiesen werden; eine Unterdrückung der Radikalproduktion führte jeweils zu einer Wirkungsabschwächung. Für 3-NPA und SPER/NO postulieren wir einen zusätzlichen radikalunabhängigen Toleranzinduktionsmechanismus, da auch unter vollständiger Suppression der Radikalgeneration ein gesteigertes neuronales Überleben nach OGD nachgewiesen werden konnte.

Eine Vorbehandlung mit Flupirtin erzeugte keinen derartigen Effekt, aber eine Applikation während der OGD vermochte das Überleben der Neuronen signifikant zu erhöhen. Eine Flupirtingabe während einer hypoxischen Präkonditionierung potenzierte sogar deren toleranzinduzierenden Effekt.

Die Induzierbarkeit einer Kreuztoleranz durch 3-NPA, Eisenascorbat und SPER/NO hilft die der Präkonditionierung zugrunde liegenden Mechanismen zu verstehen und eventuell in Zukunft therapeutisch zu nutzen. Mit Flupirtin steht eine bereits zur Anwendung als Analgetikum zugelassene Substanz zur Verfügung, deren Anwendung im Rahmen von *in vivo*-Experimenten zur fokalen und globalen Ischämie vielversprechend ist.