

2. Aufgabenstellung

In den letzten Jahren zeigte sich, dass Glucocorticoide sowohl an neurodegenerativen, als auch an neuroprotektiven Prozessen beteiligt sind.

Ziel dieser Arbeit war es, die Wirkung der Glucocorticoide auf kortikale neuronale Zellkulturen bei der apoptotischen und nekrotischen Zelldegeneration zu untersuchen und mögliche Wirkungsunterschiede bei den verschiedenen Typen des neuronalen Zelltodes herauszufinden. Bisher wurden nur bei hypoxisch-ischämischen Schädigungen neuroprotektive Wirkungen von Glucocorticoiden beschrieben (Limbourg et al., 2002; Liu et al., 2000; Tuor, 1997).

Ein weiteres Ziel war die Abklärung möglicher Mechanismen der neuroprotektiven Wirkung von Corticosteron. Berichtet wurde sowohl von transkriptionsabhängigen (Mikosz et al., 2001; Park et al., 1999), wie auch von transkriptionsunabhängigen schnelleren Wegen (Hafezi-Moghadam et al., 2002; Limbourg et al., 2002). Auch der Einfluss der Zellzyklusaktivierung bei neurodegenerativen Erkrankung wurde beschrieben. Es gibt Hinweise, dass Glucocorticoide mit Schlüsselregulatoren des Zellzyklus interagieren und zu einem Zellzyklusstopp führen (Reil et al., 2000; Rogatsky et al., 1997).

In der vorliegenden Arbeit wurden folgende Fragestellungen bearbeitet:

- 1) Wirkt Corticosteron sowohl beim apoptotischem als auch nekrotischem Zelltod neuroprotektiv?
- 2) Sind die Wirkungen durch Rezeptoren vermittelt und von der Proteinsynthese abhängig?
- 3) Wird in Neuronen die Expression von antiapoptotischen Proteinen wie Bcl₂ durch Corticosteron moduliert?
- 4) Kommt es durch die Glucocorticoide zum Zellzyklusstopp?
- 5) Welche Rolle spielt der PI 3-Kinase Weg bei der Modulation der Neuroprotektion durch Glucocorticoide?