



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Fakultät für Klinische Medizin Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

Der Einfluß von Cortisol auf Mitogeninduzierte Kalziumsignale von T-Lymphozyten

Autor: Jörg Andreas Nikitopoulos
Institut / Klinik: Zentralinstitut für Seelische Gesundheit Mannheim (ZI)
Doktorvater: Prof. Dr. Dr. F. A. Henn

Untersuchungen an T-Lymphozyten, als bewährtes Zellmodell für neuronale Erkrankungen, haben bisher signifikante Unterschiede bei der Messung der mitogeninduzierten zellulären Kalziumantwort gesunder Kontrollen im Vergleich zu depressiven Patienten nachgewiesen, die sich mit klinischer Remission auch in einer Normalisierung der zuvor supprimierten T-Zell-Kalziumantwort im Sinne eines state-markers niedergeschlagen hat. Extern applizierte Kortikosteroide sind ebenso wie die mit einem Morbus Cushing einhergehende Hypercortisolämie häufig mit affektiven Störungen vergesellschaftet. Eine häufig bei Depression aktivierte HPA-Achse, deren Endstrecke das in der NNR sezernierte Glucocorticoid Cortisol ist, resultiert in erhöhten Serum-Cortisolspiegeln. Ziel dieser Arbeit war es herauszufinden, ob die beobachtete Suppression der dynamischen Kalziumantwort auf einem reinen Cortisoleffekt beruht, ob also eine Inkubation mit Cortisol auch zu Abweichungen des Kalziummetabolismus auf Einzelzellebene führt, ob diese konzentrationsabhängig sind und ob diese mit den schon bekannten Veränderungen bei Depression übereinstimmen.

Aus dem Blut 10 junger gesunder Männer wurden Lymphozytenkulturen erstellt, welche im Brutschrank für 4-5 Tage mit 3 verschiedenen Cortisol-Konzentrationen, einer mittleren physiologischen, einer hochnormalen und einer hypernormalen Konzentration, inkubiert wurden. Zusätzlich wurden für jeden Proband eine 4. Lymphozytenkultur ohne Cortisolzusatz als Referenz angelegt. Nach Separation der T-Lymphozytenfraktion aus der Zellkultur und Fixierung der isolierten T-Lymphozyten auf die Glasböden der Messkammern über eine Antikörper-Antigen-Brücke, wurden diese mit dem Fluoreszenzfarbstoff Fura-2-AM gefärbt und einzeln gemessen. Für jede der 4 Konzentrationen pro Proband wurden jeweils 6 Zellen gemessen, insgesamt also 240 fluoreszenzmikroskopische Einzelmessungen durchgeführt. Die Reaktionen der jeweiligen T-Zellen wurden nach Anregung durch Licht zweier verschiedener Wellenlängen vor, während und nach Stimulation mit dem Mitogen unter dem Fluoreszenzmikroskop gemessen.

Die Auswertung der Daten der Kalziumantworten unter Cortisoleinfluss zeigte signifikante Unterschiede: Der Zeitpunkt des 1. Maximums trat mit steigender Cortisol-Konzentration später ein. Die Anzahl der Maxima nahm mit steigender Cortisol-Konzentration ab. Die aufgetretenen Abweichungen waren somit abhängig von der Höhe der Cortisolkonzentration. Sie waren bezüglich ihrer Kinetik (späterer Zeitpunkt des ersten Maximums) und Form (verringerte Anzahl der peaks) supprimiert wie die Kalziumantworten bei Depression.

Cortisol hat keine signifikanten Veränderungen des insgesamt intrazellulär ausgeschütteten Kalziums, des Anteils der respondierenden Zellen oder der Differenz zwischen globalem und basalem Kalziumwert bewirkt, so dass sich Cortisol nicht als singulärer Faktor für eine veränderte T-Lymphozytäre Kalziumantwort bei einer Major Depression darstellt. Vielmehr ist ein partieller Einfluß des Cortisols wahrscheinlich.

Somit müssen weitere Einflüsse eine Rolle spielen, um die für die Depression gesamte typische Musteränderung zu reproduzieren. Möglicherweise sind dies in vivo Kofaktoren, die durch Cortisol auf einer höheren als der Einzelzellebene in Gang gesetzt werden oder lösgelöst vom Cortisolmetabolismus an den T-Lymphozyten synergistisch wirken.

Somit konnte im Rahmen dieser Arbeit ein weiteres Detail des Zusammenhangs Depression, HPA-Achsen-Dysregulation und supprimierter Kalziumsignale bei T-Lymphozyten geklärt werden. Die Hypothese, die bei Major Depression supprimierten T-Zell-Reaktionen seien ausschließlich ein Cortisoleffekt, gilt, zumindest in vitro, als widerlegt. Die bei Depression beobachteten Kalzium-

antworten stellen möglicherweise ein echtes Zeichen der Krankheit dar. Im Sinne von psychobiologischen Beobachtungen, welche über die Summe der Einzeleffekte hinausreichen, erscheint es deshalb sinnvoll, die genauen Mechanismen, welche zu den Beobachtungen in dieser Arbeit geführt haben, zu untersuchen. Ein Verständnis der Einzeleffekte und- funktionen ist denotwendigerweise Ausgangspunkt zu einem größeren Verständnis des Gesamtphänomens.