

# Kretinismus – behandelt aber unverstanden

Lisbeth Harder<sup>a</sup>, Susi Dudazy-Gralla<sup>b</sup>, Jana-Thabea Kiehn<sup>c</sup>, Henrik Oster<sup>c</sup>, Heike Heuer<sup>d</sup> und Jens Mittag<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Universität zu Lübeck, Center of Brain Behavior and Metabolism CBBM / Medizinische Klinik 1, Lübeck (Deutschland)

<sup>b</sup> Karolinska Institutet, Department of Cell and Molecular Biology, Stockholm (Schweden)

<sup>c</sup> Universität zu Lübeck, Institut für Chronophysiologie / Medizinische Klinik 1, Lübeck (Deutschland)

<sup>d</sup> IUF – Leibnitz Research Institute for Environmental Medicine, Düsseldorf (Deutschland)

## MOTIVATION:

Die Schilddrüsenhormone T<sub>3</sub> und T<sub>4</sub> spielen eine wichtige Rolle für die Gehirnentwicklung. Eine Unterversorgung des Neugeborenen führt zu unumkehrbaren neurologischen Störungen (Kretinismus) wie es bei einer unbehandelten angeborenen Hypothyreose zu beobachten ist.

Bis jetzt wurde nur wenig erforscht, welche Nervenzellen durch Schilddrüsenhormonmangel beeinflusst werden.

Mögliche Kandidaten sind Nervenzellen, die das Protein Parvalbumin produzieren und unter anderem im Cortex (Steuerung motorischer Funktionen) und dem vorderen Hypothalamus (Regulation des Blutdrucks) vorkommen.

## ZIELSETZUNG:

Dieses Projekt beschäftigt sich mit den Eigenschaften von Parvalbumin-positiven Nervenzellen und wie sie durch Schilddrüsenhormone in ihrer Entwicklung beeinflusst werden.

## METHODEN:

Um die Eigenschaften von Parvalbumin-positiven Nervenzellen zu untersuchen wurde das Parvalbumin Protein mit Immunhistochemie (Abb. 2) oder Immunfluoreszenz (Abb. 3,4) in verschiedenen Bereichen des Mäusegehirns angefärbt.

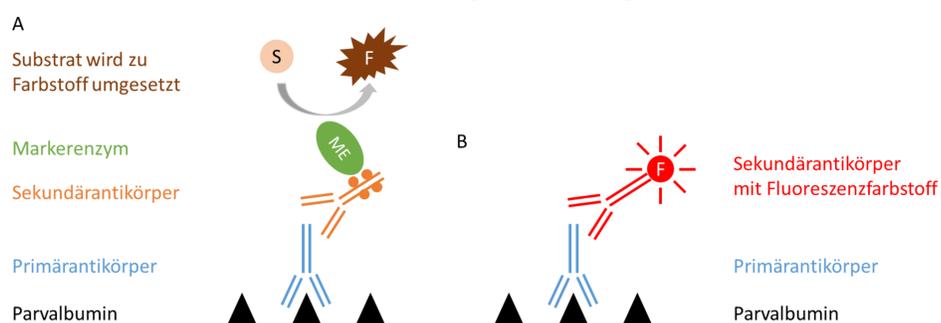


Abb. 1: Prinzip der spezifischen Färbung von Proteinen mittels Antikörpern. Der Primärantikörper bindet spezifisch an die Zielstruktur, der Sekundärantikörper ist mit dem Signal gekoppelt. Bei der immunhistochemischen Färbung (A) aktiviert ein Enzym einen Farbstoff. Bei der Immunfluoreszenzfärbung (B) ist der Sekundärantikörper direkt mit einem fluoreszierenden Farbstoff verbunden.

## ERGEBNISSE:

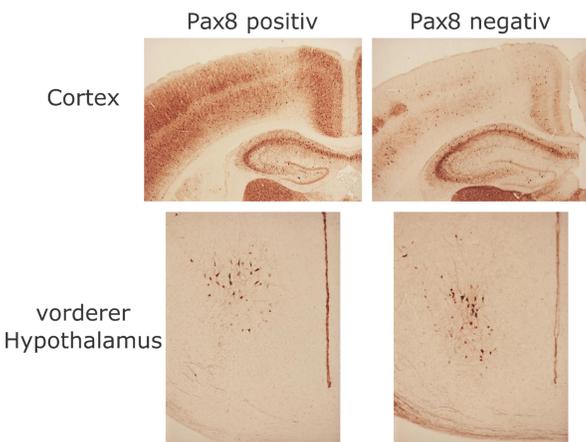


Abb. 2: Parvalbumin-positiven Nervenzellen in Pax8 negativen Mäusen sind im Cortex, aber nicht im vorderen Hypothalamus reduziert. In Pax8 positiven Mäusen kommt es, verglichen mit Pax8 positiven Kontrollen, zu einer Unterversorgung mit Schilddrüsenhormonen im Jungtier. Diese Tiere werden als Modell für die angeborene Hypothyreose eingesetzt.

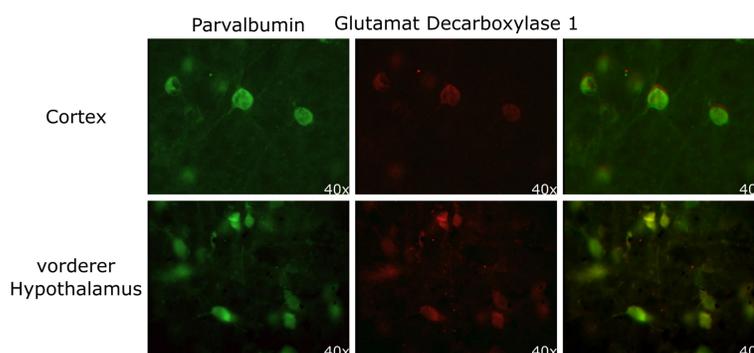


Abb. 3: Parvalbumin-positiven Nervenzellen im Cortex und vorderen Hypothalamus verwenden  $\gamma$ -Aminobuttersäure als Neurotransmitter. Die Doppelfärbung von Parvalbumin und dem Enzym Glutamat Decarboxylase 1, welches für die Herstellung des Neurotransmitters  $\gamma$ -Aminobuttersäure wichtig ist, zeigt beide Proteine in identischen Nervenzellen.

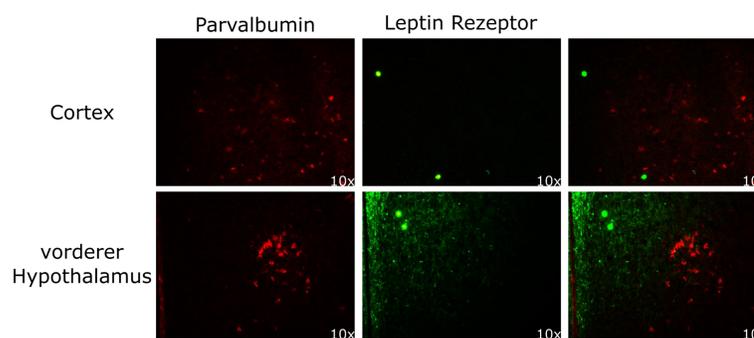


Abb. 4: Parvalbumin-positiven Nervenzellen im Cortex und vorderen Hypothalamus sind Leptin Rezeptor negativ. Es gibt keine Übereinstimmungen zwischen Nervenzellen mit Parvalbumin und solchen mit dem Leptin Rezeptor.

## SCHLUSSFOLGERUNG:

Die vorläufigen Ergebnisse deuten darauf hin, dass der Einfluss von Schilddrüsenhormonen auf Parvalbumin-positiven Nervenzellen im Cortex und vorderen Hypothalamus unterschiedlich ist. Gleichzeitig weisen die Immunfluoreszenzfärbungen auf Gemeinsamkeiten zwischen Parvalbumin-positiven Nervenzellen im Cortex und solchen im vorderen Hypothalamus hin.

## AUSBLICK:

- Zu welchem Zeitpunkt in der Entwicklung der Nervenzellen sind Schilddrüsenhormone entscheidend?
- Werden bestimmte Gene unterschiedlich häufig in den beiden Zellgruppen abgelesen?
- Mit welchen Hirnregionen gehen Parvalbumin-positiven Nervenzellen Verbindungen ein?