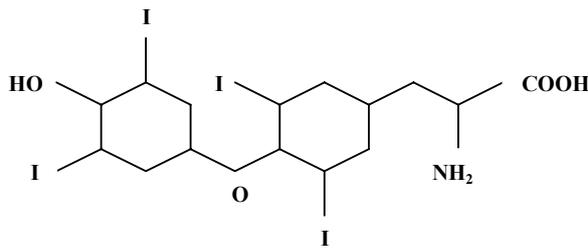


2 Literatur

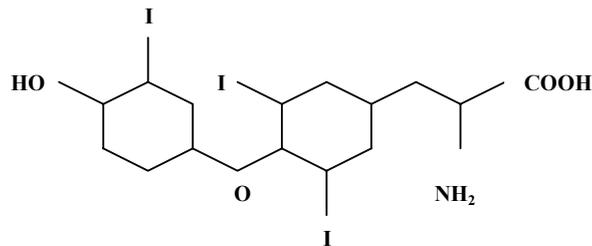
2.1 Schilddrüsenhormone

2.1.1 Struktur

Die Strukturen der Schilddrüsenhormone Thyroxin (T_4) und Trijodthyronin (T_3) leiten sich von der Aminosäure Tyrosin ab (BAMBERG, 1987).



Thyroxin



Trijodthyronin

Abbildung 2.1 Chemische Struktur von Thyroxin und Trijodthyronin

2.1.2 Regulation der Hormonproduktion

Im Hypothalamus wird TRH (Thyreotropin-Releasing Hormon / Thyreoliberin) gebildet, welches unter anderem auf die Hypophyse einwirkt und sie zur vermehrten Abgabe von TSH (Thyreoida-stimulierendes Hormon/Thyreotropin) veranlasst. Dieses Hormon stimuliert wiederum die Schilddrüse zu vermehrter Synthese und Sekretion des Schilddrüsenhormons Thyroxin (T_4).

Die Steuerung der Sekretion erfolgt über einen negativen Feedback-Mechanismus, so dass bei einem Anstieg der Schilddrüsenhormonkonzentrationen im Blut die TSH-Sekretion abnimmt. Umgekehrt steigt bei niedrigen Schilddrüsenhormonspiegeln die TSH-Sekretion an.

Für die Synthese der Schilddrüsenhormone ist eine Jodaufnahme durch die Nahrung essentiell (BÖHME, 1992).

Mit Hilfe einer Peroxidase wird in den Epithelzellen der Schilddrüse Jodid zu atomarem Jod oxidiert, welches sich dann an die Tyrosinradikale des Thyreoglobulins anlagert. Die Anlagerung an die Aminosäure Tyrosin erfolgt in Position 3 und / oder 5 am Benzolring, wodurch entweder Mono- bzw. Dijodtyrosin entsteht (MÖSTL, 2000).

Zwei jodierte Tyrosinradikale kondensieren unter Abspaltung von Alanin zu Thyroxin bzw. Trijodthyronin und werden dann im Thyreoglobulin gespeichert, welches ins Kolloid der Schilddrüsenfollikel abgegeben wird (WUTTKE, 1997).

2.1.3 Sekretion der Schilddrüsenhormone

Bei Bedarf wird das Thyreoglobulin wieder in die Epithelzellen aufgenommen und aus diesem wird T_4 enzymatisch freigesetzt und in das Blut abgegeben. Thyroxin bildet den Hauptanteil der von der Schilddrüse an das Blut abgegebenen Hormone, jedoch ist das Trijodthyronin der physiologisch aktive Metabolit. Die Konzentration des Trijodthyronins wird dagegen kaum durch die Schilddrüsensekretion beeinflusst, da es zum größten Teil im peripheren Gewebe wie z.B. in der Leber und der Niere durch intrazelluläre Dejodierung aus T_4 gebildet wird (FERGUSON, 1984). Im Serum beträgt das Verhältnis T_3 zu T_4 1:20 (NICOLOFF et al., 1986).

Je nach Spezies erfolgt die Hormonbindung an unterschiedlichen Bindungsproteinen. Die Transportproteine unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Konzentration, der Affinität zu den Schilddrüsenhormonen und der Dissoziationsrate (ROBBINS, 1996). Im Blut wird T_4 zu mehr als 99% an spezifische Transportproteine gebunden. Die Halbwertszeit für T_4 beträgt bei den einzelnen Spezies 7-9 Tage infolge starker Bindung an Thyroxin-bindende Proteine im Blut. Die Halbwertszeit für T_3 beträgt nur ca. einen Tag (OETTEL, 1996).

2.1.4 Metabolismus und Konzentrationen der Schilddrüsenhormone im Gehirn

Der Abbau der Schilddrüsenhormone erfolgt über Jodothyronin-Dejodasen. Über Monodejodierung am Phenolring (5'-Dejodierung) des Thyroxins entsteht das physiologisch aktive T_3 , während über Monodejodierung am Tyrosilring (5-Dejodierung) des

Trijodthyronins 3,3'-T₂ entsteht. Als weitere Dejodierungsprodukte entstehen 3,5-T₂ aus T₃, während T₄ zu rT₃ dejodiert wird, aus welchem wiederum 3,3'-T₂ entsteht.

Bisher wurden 3 verschiedene Isoenzyme charakterisiert: die Typ I 5'-Jodothyronin-Dejodase (D1; BERRY et al., 1991), die Typ II 5'-Jodothyronin-Dejodase (D2; CROTEAU et al., 1996) und die Typ III 5-Jodothyronin-Dejodase (D3; SALVATORE et al., 1995).

Die D1 katalysiert als einzige der drei Dejodasen sowohl die 5'- als auch die 5-Dejodierung, wobei ihre höchste Affinität zu rT₃ besteht, gefolgt von T₄ und T₃. Ihre höchsten Gewebeaktivitäten bei Nagetieren, Fischen und anderen Vertebraten wurden in der Schilddrüse, der Leber und der Niere gefunden, gefolgt vom Darm, der Haut, der Plazenta und dem Gehirn (LEONARD und KOEHRLE, 2000). Im ZNS des Menschen konnte allerdings keine D1-Aktivität nachgewiesen werden (CAMPOS-BARROS et al., 1996). Während die D1 in peripheren Organen wie Leber und Niere alle Jodthyronine dejodieren kann, spielen im ZNS die D2 und die D3 die physiologisch wichtige Rolle.

Die D2 ist eine 5'-Dejodase, welche die Dejodierung von T₄ zu T₃ und von rT₃ zu 3,3'-T₂ katalysiert. Ihre Affinität zu T₄ ist höher als die für rT₃. Die wichtigste physiologische Aufgabe der D2 im ZNS besteht in der Produktion des physiologisch aktiven Hormons T₃ aus dem Prohormon T₄. Außer im ZNS der Ratte wurde die D2 noch im braunen Fettgewebe, dem Ovar, in der Haut, dem Herzmuskel, der Plazenta und in der Schilddrüse nachgewiesen (SALVATORE et al., 1996; BATES et al., 1999).

Die D3 ist eine 5-Dejodase, welche die Dejodierung von T₄ und T₃ zu den inaktiven Metaboliten rT₃ bzw. 3,3'-T₂ katalysiert. Sie weist eine höhere Affinität für T₃ als für T₄ auf. Außer im ZNS bei Ratten wurde die D3 noch in der Plazenta, der Haut, dem Ovar und im Hoden nachgewiesen (BATES et al., 1999).

Die topographische Verteilung der Aktivitäten der D2- und D3-Isoenzyme im Rattengehirn wurde von verschiedenen Arbeitsgruppen beschrieben (BAUMGARTNER et al., 1994; ERAVCI et al., 2002). Die Aktivität der D2 schwankt zwischen 60 fmol Jodid/mg Protein/h im Mittelhirn und etwa 200 fmol Jodid/mg Protein/h im Cerebellum.

Im ZNS der Ratte konnte in allen Hirnarealen mit Ausnahme des Cerebellums und der Medulla eine D3-Aktivität nachgewiesen werden. Die Aktivität war in der Amygdala zwei-

bis dreimal höher als in anderen Hirnarealen, im Mittelhirn lag sie unterhalb der Nachweisgrenze (BAUMGARTNER et al., 1994). Der Vergleich zwischen den Aktivitäten der Dejodaseisoenzyme und den Schilddrüsenhormongewebekonzentrationen in verschiedenen Hirnarealen ergab signifikant negative Korrelationen zwischen der D3-Aktivität und den T₃-Konzentrationen (SANTINI et al., 2001). Dieses Ergebnis weist darauf hin, dass die T₃-Konzentrationen der einzelnen Hirnareale durch die Aktivität der D3 determiniert werden.

Ein weiterer wichtiger Unterschied besteht in ihrem Verhalten bei Änderungen der Schilddrüsenhormonkonzentrationen im Blut. Bei Funktionsstörungen wie einer Unterfunktion der Schilddrüse wird die Aktivität der D1 und somit die T₃-Produktion in der Peripherie gehemmt, während im ZNS die D2-Aktivität stimuliert und die D3-Aktivität gehemmt wird. Dadurch ergibt sich ein Autoregulationsmechanismus, der dazu führt, dass bei peripheren Stoffwechselstörungen (Hypo- oder Hyperthyreose) der T₃-Gehalt des ZNS noch möglichst lange im physiologischen Bereich gehalten werden kann (BURMESTER et al., 1997; LEONARD und KOEHRLE, 2000). Im Gehirn entstehen 70-80% des T₃ durch lokale, intrazelluläre Dejodierung aus T₄, im Gegensatz dazu entstehen jedoch nur 1,9% des T₃-Gehaltes der Lunge bzw. 39,8% des T₃- Gehaltes der Leber durch Dejodierung aus T₄ (VAN DOORN et al., 1984). Daher sind die peripheren T₄-Serumkonzentrationen von wesentlicher Bedeutung für die Schilddrüsenhormonkonzentrationen und -funktionen im ZNS.

Bereits seit den 50er Jahren des letzten Jahrhunderts wurde von mehreren Arbeitsgruppen berichtet, dass radioaktiv markierte Schilddrüsenhormone im ZNS von Versuchstieren aufgenommen und angereichert werden (FORD et al., 1959; DRATMAN et al., 1976).

Die direkte Messung von T₃ und T₄ erfolgte in den 80er Jahren mithilfe der von MORREALE DE ESCOBAR entwickelten Radioimmunoassay-Methode (RIA) (siehe Kap.3.5.6)

MORREALE DE ESCOBAR fand 1985 T₄-Konzentrationen von 1,1ng/g Gewebe und T₃-Konzentrationen von 1,3 ng/g Gewebe in Gehirnen von Rattenembryos. Ihre Arbeitsgruppe beschrieb somit in etwa gleich hohe T₃- und T₄-Konzentrationen in den einzelnen Rattenhirnarealen, während das entsprechende Verhältnis von T₃ zu T₄ in nicht zentralnervösen Organen, wie zum Beispiel in der Leber, wesentlich niedriger war.

Topographisch selektive Quantifizierungen der Schilddrüsenhormongewebekonzentrationen im Rattenhirn wurden von CAMPOS-BARROS et al.1995 publiziert. Die T₄-Konzentrationen

variieren zwischen 1ng/g im frontalen Kortex und 4ng/g im Hippocampus. Die T₃-Konzentrationen lagen zwischen 1,5ng/g in den Arealen Cerebellum und limbisches Vorderhirn und fast 5ng/g im Mittelhirn (CAMPOS-BARROS et al 1996).

2.2 Wirkungen von Schilddrüsenhormonen im Gehirn

2.2.1 Effekte an nukleären Rezeptoren

Die bisher am besten untersuchten physiologischen Effekte von Schilddrüsenhormonen betreffen die Bindung von T₃ an seinen spezifischen nukleären Rezeptoren sowohl im ZNS als auch an anderen Organen. Im Jahre 1986 berichteten zwei unabhängige Arbeitsgruppen über das Vorhandensein von nukleären Schilddrüsenhormonrezeptoren. Die Gruppe von SAP beschrieb 1986 die Isolierung eines cDNA-Klons aus Hühnerembryonen und eine andere Gruppe die Isolierung aus der menschlichen Plazenta (WEINBERGER et al., 1986).

Es konnten inzwischen vier verschiedene nukleäre T₃-Rezeptoren charakterisiert werden: die Rezeptoren TR α 1, TR α 2, TR β 1 und TR β 2.

T₃ beeinflusst über eine Bindung an die Rezeptoren TR α 1, TR β 1 und TR β 2 die Genexpression, während der Rezeptor TR α 2 eine Splicing-Variante des α 1-Rezeptores ist, welche T₃ nicht binden kann. TR α 2 hemmt durch Bindung an bestimmte spezifische DNA-Sequenzen die Genexpression. Alle vier Schilddrüsenrezeptoren wurden bereits bei verschiedenen Spezies, wie Amphibien, Hühnern, Mäusen, Ratten und dem Menschen nachgewiesen (SCHWARTZ et al., 1978; THOMPSON et al., 1987). Weiterhin ist bekannt, dass T₃ die Genexpression der vier wesentlichsten Proteine des Myelins stimuliert und dass T₃ die Myelinreifung in der postnatalen Phase der Ratte beeinflusst.

Während Effekte von T₃ auf die Expression verschiedener Gene im Stadium der Hirnreifung seit längerer Zeit bekannt sind, wurden derartige Effekte am ausgereiften Hirn erst in letzter Zeit nachgewiesen. In den neunziger Jahren des vorangegangenen Jahrhunderts wurden T₃-Effekte auf die mRNA-Konzentrationen verschiedener Peptide und Proteine am ausgereiften Gehirn gefunden, wie zum Beispiel auf die neurotrophen Faktoren NGF und NT-3 (GIORDANO et al. 1992) oder auch auf verschiedene Neuropeptide wie TRH oder CRF (CECCATELLI et al. 1992). Es ist bisher allerdings nicht bekannt, ob dies direkte Wirkungen von T₃ auf die Genexpression sind oder ob die T₃-Effekte indirekt vermittelt werden.

2.2.2 Extranukleäre Effekte von Schilddrüsenhormonen

Schilddrüsenhormone besitzen außer den über nukleäre Rezeptoren vermittelten Effekten noch eine Vielzahl weiterer Wirkungen auf extranukleäre Strukturen wie z.B. Mitochondrien und Synaptosomen. Diese Effekte betreffen viele andere neurochemische Charakteristika wie Rezeptoreigenschaften verschiedener Transmittersysteme, Wirkungen auf die neuronale Aktivität sowie morphologische Parameter (Übersicht BAUMGARTNER und CAMPOS-BARROS, 1993).

Bereits in den 70er Jahren wurden von STERLING und MILCH (1975) T₃-Bindungsstellen an Mitochondrien nachgewiesen. In weiteren Studien fand diese Arbeitsgruppe, dass sich die oxidative Phosphorylierung durch die Mitochondrien nach Gabe von T₃ erhöhte. ARDAIL et al. (1993) erreichten den Nachweis von T₃-Rezeptoren (TR α und TR β) in Mitochondrien von Rattenlebern durch immunozytochemische Methoden. Weitere Studien von WRUTNIAK et al. von 1995 konnten diese Ergebnisse über die Wirkungen von T₃ an Rezeptoren in Mitochondrien bestätigen.

IGLESIAS et al. identifizierten 1995 erstmals in der DNA der mitochondrial kodierten NADPH-Dehydrogenase (Untereinheit 3) ein „Thyroid-Hormone-Responsive-Element“. VEGA-NUNEZ et al. (1995) zeigten, dass T₃ tatsächlich die Genexpression verschiedener mitochondrial kodierter Gene stimuliert.

Inzwischen wurden funktionelle Effekte von Schilddrüsenhormonen auf nahezu alle neurochemische und physiologische Charakteristika der Mitochondrien beschrieben: z.B. auf die oxidative Phosphorylierung und die ATP-Produktion (PALACIOS-ROMERO und MOWBRAY, 1979), auf den ADP/ATP-Carrier (SEITZ et al., 1985), sowie die Durchlässigkeit der inneren Mitochondrienmembran (KALDERON et al., 1995).

Eine ganze Reihe dieser T₃-Effekte auf mitochondriale Funktionen wurden unmittelbar innerhalb von Minuten nach Hormonapplikation in vitro und in vivo oder nach Blockierung der über nukleäre Rezeptoren vermittelten Proteinbiosynthese beobachtet, weshalb man bei diesen Befunden von direkten Wirkungen des T₃ an Mitochondrien ausgehen muss (SOBOLL, 1993).

Verschiedene Arbeitsgruppen haben Effekte von Schilddrüsenhormonen an Synaptosomen beschrieben. Im Rahmen dieser Arbeit werden hier nur drei Wichtige genannt. So beschrieben z.B. 1972 DAVIDOFF und RUSKIN, dass mikroinjontophoretische Applikationen von T₃ zur Auslösung von Aktionspotentialen in spinalen, kortikalen und hypothalamischen Neuronen

bei der lebenden Katze führt. Dadurch wurden sowohl die Potentiale der spontan feuernenden Neurone verstärkt wie die inhibitorische Wirkung von GABA oder Glyzin.

DRATMAN et al. wiesen 1976 nach, dass sich radioaktiv markiertes T_3 in synaptosomalen Fraktionen und auch in Myelinfraktionen von Rattenhirnen nach peripherer Injektion anreichert. MASHIO et al. beschrieben 1982 spezifische Bindungsstellen von T_3 in Synaptosomen im cerebralen Kortex bei Ratten.

Die Arbeitsgruppe von LEONARD (Übersicht, 2000) zeigte in einer Reihe von Experimenten, dass nicht nur T_3 , sondern auch T_4 physiologische Wirkungen an der Zytoplasmamembran aufweist. Dort führt eine Bindung von T_4 einerseits zur Dejodierung zu T_3 , andererseits bewirkt es eine Polymerisation des Actin-Zytoskeletts von Astrozyten und eine darauf folgende Inaktivierung der D2-Aktivität.

2.3 Schilddrüsenerkrankungen

2.3.1 Schilddrüsenerkrankungen bei Tieren

2.3.1.1 Schilddrüsenüberfunktion beim Tier (Hyperthyreose)

In der Veterinärmedizin sind sowohl Schilddrüsenüber- als auch Schilddrüsenunterfunktionen bekannt. Eine Überfunktion der Schilddrüse kommt vorwiegend bei der älteren Katze vor. In den häufigsten Fällen wird diese Überfunktion durch autonome, tumoröse Veränderungen oder noduläre Hyperplasien einer oder beider Schilddrüsen verursacht. Nur selten liegt die Ursache in den übergeordneten Strukturen, dem Hypothalamus und der Hypophyse. Es handelt sich bei diesen tumorösen Veränderungen überwiegend um Adenome der Schilddrüse, seltener um Karzinome (REESE et al., 2002). Das Überangebot an Schilddrüsenhormonen im Organismus führt zur Entgleisung zahlreicher Stoffwechselprozesse sowie zur erhöhten Empfindlichkeit des Nervensystems gegenüber exogenen und endogenen Reizen. Die auffälligsten klinischen Veränderungen bei Katzen mit einer Hyperthyreose sind Gewichtsverlust trotz gutem Appetit, begleitet von einer Malabsorption mit zum Teil hochgradiger Diarrhoe, Polyurie und Polydipsie. Eine Hyperaktivität und Ruhelosigkeit der Tiere sowie Tachykardie und eine gelegentlich erhöhte Körpertemperatur werden beobachtet (BRENNER, 1993). Häufig entsteht ein großer Einfluss auf die Herzfunktion, der bis zum Herzversagen führen kann (PETERSON et al., 1983), meist jedoch in einer hypertrophen Kardiomyopathie mündet.

Rasse- oder Geschlechtsdisposition konnten bis jetzt noch nicht nachgewiesen werden (BROUSSARD et al., 1995; FELDMANN und NELSON, 1996). Beim Hund wird in seltenen Fällen eine Hyperthyreose diagnostiziert. Ursache dafür sind in der Regel Karzinome der Schilddrüse. Die Hyperthyreose äußert sich neben somatischen Symptomen wie z.B. Polyphagie in Kombination mit Gewichtsverlust, Polydipsie, Polyurie auch durch psychische Symptome wie u.a. Schreckhaftigkeit, Unruhe und Übererregbarkeit (FREUDIGER, 1993).

2.3.1.2 Schilddrüsenunterfunktion beim Tier (Hypothyreose)

Eine Hypothyreose ist gekennzeichnet durch eine unzureichende Versorgung mit Schilddrüsenhormonen, wofür häufig eine mangelhafte oder fehlende Produktion der Schilddrüsenhormone verantwortlich ist. Je nach Fehlfunktion werden verschiedene Formen der Hypothyreose unterschieden. Zum einen gibt es eine primäre Hypothyreose bei fehlender oder mangelhafter Produktion von Schilddrüsenhormonen durch Fehlfunktionen der Schilddrüse selbst. Diese ist gekennzeichnet durch eine pathologische Veränderung der Schilddrüse und deren geringerer Sensibilität gegenüber einer Stimulation durch TRH und TSH. Zum anderen findet man sekundäre Hypothyreosen, die durch fehlende oder mangelhafte Produktion von Schilddrüsenhormonen mittels fehlender Anregung durch die Hypophyse gekennzeichnet sind. Eine tertiäre Hypothyreose entsteht durch den Ausfall von TRH, wodurch es durch die fehlende Anregung des Hypothalamus zur reduzierten oder fehlenden Schilddrüsenhormonproduktion kommt (KRAFT, 1999). Klinische Anzeichen einer Hypothyreose sind Lethargie und eine Tendenz zur Gewichtszunahme (FELDMANN und NELSON, 1996). Weitere mögliche Anzeichen sind Kälteintoleranz, Muskelabbau, Wachstumsstörungen, Verstopfung oder Durchfall, Bradykardie, Fortpflanzungsunfähigkeit, dermatologische Veränderungen und auch neurologische Ausfallserscheinungen (MERCHANT und TABOADA, 1997).

Katzen erkranken nur sehr selten an einer Hypothyreose. Einer der Gründe für eine feline Hypothyreose ist die iatrogene Unterfunktion infolge einer therapeutischen oder chirurgischen Behandlung der Hyperthyreose. Hierbei spielen vorrangig die operative Entfernung der Schilddrüse, die Behandlung mit radioaktivem Jod oder aber die überdosierte Verabreichung von antithyreoidalen Medikamenten eine Rolle. Nach Absetzen dieser Medikamente ist der Zustand der Unterfunktion reversibel (KINTZER, 1994).

Die ohne Fremdeinwirkung erworbene Hypothyreose der Katze kann verschiedene Ursachen haben. Als Veränderungen der Schilddrüse sind hierbei zu nennen: eine Atrophie der Schilddrüse, lymphocelluläre Thyreoiditis, Amyloidose und zystisch veränderte Follikel oder eine Hyperplasie der Schilddrüse (Kropf bzw. Struma) (FELDMANN und NELSON, 1996).

Eine Hypothyreose ist beim Hund eine der am häufigsten diagnostizierten Krankheiten des Endokriniums. Hierbei handelt es sich in den meisten Fällen um eine primäre Hypothyreose. Als Ursachen für eine primäre Hypothyreose beim Hund ist vorrangig eine lymphozytäre Thyreoiditis zu nennen. Bei dieser Autoimmunerkrankung werden Auto-Antikörper sowohl gegen das Schilddrüsengewebe als auch gegen Thyreoglobulin oder T₃ gebildet. Es sind vorwiegend ältere Tiere von der caninen primären Hypothyreose betroffen. Das klinische Bild äußert sich durch Veränderungen der Haut (z.B. Hyperpigmentation) und des Haarkleides (Haarausfall, stumpfes Haar), erhöhte Anfälligkeit gegenüber Krankheiten, sowie die Neigung zur Verfettung und Fertilitätsstörungen. Außerdem kann es zu einer generalisierten neuromuskulären Schwäche, peripheren vestibulären Störungen, Apathie, Bradykardie, Larynxparalyse und epileptischen Anfällen führen (CIZINAUSKAS et al., 2000).

Ein lang anhaltender Mangel an Schilddrüsenhormonen, hervorgerufen durch alimentären Jodmangel, kann zur Ausbildung eines Myxödems führen, welches durch Einlagerung von Mucopolysacchariden in den Interzellularraum zu einer Verdickung der Haut führt (MÖSTL, 2000). Die sekundären oder tertiären Formen der Schilddrüsenunterfunktion treten in der Veterinärmedizin nur sehr selten auf (FELDMANN und NELSON, 1996). FREUDIGER (1993) beschreibt bei der caninen Hypothyreose auch psychische Veränderungen wie Abgestumpftheit, Trägheit und Emotionslosigkeit. Angeborene Hypothyreosen kommen sowohl beim Hund als auch bei der Katze vor. In der Regel sterben die betroffenen Tiere frühzeitig (PETERSON und FERGUSON, 1989). Bei den überlebenden Tieren zeigt sich durch den Mangel an Schilddrüsenhormonen ein Kretinismus. Dieser ist gekennzeichnet durch eine unzureichende Skelettbildung, verzögertes Wachstum, Muskelschwäche und Hypogenitalismus. Als Ursache wird ein genetischer Defekt in der Thyreoglobulinsynthese angenommen (JONES, 1992).

2.3.2 Schilddrüsenerkrankungen beim Menschen

2.3.2.1 Schilddrüsenüberfunktion beim Menschen (Hyperthyreose)

Bei einer Hyperthyreose kommt es zu einem gesteigerten Stoffwechsel des Organismus. Als klinische Symptome bei einer Schilddrüsenüberfunktion beim Menschen sind u.a. eine Gewichtsabnahme trotz starkem Appetit, eine erhöhte Körpertemperatur, eine Tachykardie, starkes Schwitzen sowie warme feuchte, samtig weiche Haut und Haarausfall zu nennen. Auch Diarrhoe und Zyklusstörungen werden beobachtet. Zudem sind Augenbeschwerden wie Lichtempfindlichkeit, Doppeltsehen und Lidödeme typische Anzeichen einer Schilddrüsenüberfunktion (BOTTERMANN, 1994).

Anfang des letzten Jahrhunderts wurde häufig von psychopathologischen Symptomen bei hyperthyreoter Stoffwechsellage berichtet. Da es zu dieser Zeit noch keine effektiven Behandlungsmöglichkeiten gab, war das Erscheinungsbild deutlich stärker ausgeprägt. Es wurden dabei besonders Angsterkrankungen, manisch-depressive Zustände, Schlafstörungen, Nervosität und Unruhe bei Patienten mit Hyperthyreose beschrieben (Übersicht bei BAUMGARTNER et al., 1993).

Die Ursachen für die Überproduktion an Schilddrüsenhormonen können verschiedene Krankheitsprozesse sein. Man unterscheidet je nach Ursache verschiedene Formen der Hyperthyreose. Zum einen ist die Basedowsche Krankheit zu nennen, die durch Karl Adolf von Basedow 1840 erstmals beschrieben wurde (GRÄF, 1994; BRAKEBUSCH und HEUFELDER, 2002). Hierbei handelt es sich um eine Autoimmunerkrankung, bei der autoreaktive Antikörper gegen TSH-Rezeptorantigene gebildet werden, welche sowohl das Schilddrüsenwachstum als auch die Hypersekretion von Schilddrüsenhormonen stimulieren. Gekennzeichnet ist der Morbus Basedow durch einen Symptomenkomplex (Merseburger Trias), der sich durch Tachykardie, Struma und Exophthalmus äußert. Unter einem Morbus Basedow leidet ungefähr 1% der Bevölkerung, wobei vermehrt Frauen über 35 Jahren betroffen sind. Für eine genetische Vererbung des Morbus Basedow sprechen die familiäre Häufung sowie das vermehrte Auftreten bei Menschen mit bestimmten vererbten Gewebsantigenen. Neuere Untersuchungen lassen vermuten, dass ebenfalls eine bakterielle Infektion Auslöser für diese Erkrankung sein kann. So zeigen JANKOVIC et al. (1997) und HEUFELDER et al. (2003), dass Infektionsantigene (z.B. Hüllproteine von *Yersinia enterocolitica*) den Zusammenbruch der Selbsttoleranz des Immunsystems gegenüber dem

TSH-Rezeptor auslösen.

Als weitere Ursachen einer Hyperthyreose sind Entzündungen der Schilddrüse zu nennen: 1) eine akute Thyreoiditis nach Quervain, bei der es zum akuten Auftreten schmerzhafter Knoten oder diffusen, nicht eitrigen Prozessen ohne Funktionseinschränkung kommt oder 2) eine Strahlenthyreoiditis. Außerdem kann eine Schilddrüsenüberfunktion als Folge einer funktionellen Autonomie auftreten, wodurch die Hormonproduktion nicht den physiologischen Regelmechanismen unterliegt und somit nicht am physiologischen Bedarf orientiert ist. Die Ursache dafür kann z.B. ein so genannter „heißer Knoten“ sein. Hierbei handelt es sich um tumoröse Veränderungen, meist Adenome, die autonom Schilddrüsenhormone produzieren und diese anschließend in die Blutbahn abgeben. Diese Knoten kommen unifokal, multifokal und auch disseminiert vor (BOTTERMANN, 1994). Weiterhin kann auch durch eine Hypersekretion von TSH oder durch unphysiologisch hohe Einnahme von Schilddrüsenhormonen eine Hyperthyreose entstehen (BOTTERMANN, 1994).

2.3.2.2 Schilddrüsenunterfunktion beim Menschen (Hypothyreose)

Eine Schilddrüsenunterfunktion äußert sich durch allgemeine Symptome wie u.a. in einer Gewichtszunahme trotz normalem Essverhalten, herabgesetzter Körpertemperatur und daraus resultierendem ständigen Frieren, eine Bradykardie und niedrigem Blutdruck. Die Patienten sind in vielen Fällen anämisch, leiden unter Verstopfung oder Blähungen und zeigen ein trockenes, sprödes Haar und Haarausfall. Durch Einlagerung von Wasser bindenden Substanzen ins Bindegewebe kommt es zur Quellung des betroffenen Gewebes (Myxödem). Die Haut ist trocken und fühlt sich teigig an, das Gesicht wird aufgeschwemmt. Zudem kann es zu Muskelkrämpfen, Libido- und Potenzverlust und verlängerter Menstruation kommen. Auch die geistige Funktion kann bei einer Hypothyreose eingeschränkt sein. Dies äußert sich in ausgeprägten Störungen des Kurzzeitgedächtnisses und Konzentrationsschwäche. Weiterhin zeigen sich Symptome wie depressive Verstimmung, ein stark vermehrtes Schlafbedürfnis sowie psychomotorische Verlangsamung, Schwerhörigkeit und Geruchsstörungen (BOTTERMANN, 1994).

Auch können Autoimmunerkrankungen wie die Hashimoto-Thyreoiditis, 1912 erstmals durch Dr. Haku Hashimoto beschrieben, Ursachen einer Schilddrüsenunterfunktion sein. In den meisten Fällen verläuft diese Erkrankung chronisch. Hierbei kommt es zur progressiven Zerstörung des Schilddrüsenparenchyms durch lymphozytäre Infiltrate. Im weiteren Verlauf

zeigen sich lokale Fibrose und herdförmige Epithelproliferationen. Zudem kommt es zur teilweisen Zerstörung des Drüsengewebes und damit zum Ersatz von Drüsenzellen durch Bindegewebe (BRAKEBUSCH und HEUFELDER, 2004). Eine weitere Ursache einer Hypothyreose kann die Folge einer Schilddrüsenoperation oder einer Radiojodtherapie sein. Außerdem kann ein extremer Jodmangel oder ein Jodverwertungsproblem zu einer Schilddrüsenunterfunktion führen. Aber auch besonders hohe Jodgaben können in Folge einer Gegenregulation des Körpers zur Einstellung der Jodverwertung in den Schilddrüsenzellen und somit zur Hypothyreose führen, weil dadurch Jod zur Herstellung der Schilddrüsenhormone fehlt.

Zahlreiche Studien aus der Humanmedizin haben Zusammenhänge zwischen Hyperthyreose bzw. Hypothyreose und psychiatrischen Erkrankungen gefunden. Bereits 1888 wurden psychiatrische Symptome bei hypothyreoten Patienten in einem Bericht der CLINICAL SOCIETY OF LONDON beschrieben. Aus dieser Studie geht hervor, dass hypothyreote Patienten unter Symptomen wie Wahn, Halluzinationen, akuter und chronischer Manie, Demenz oder Depressionen, sowie unter ausgeprägten Störungen des Kurzzeitgedächtnisses und Konzentrationsstörungen leiden können. Spätere Untersuchungen, in einer Zeit durchgeführt, in der Hypothyreosen bereits effektiv behandelt werden konnten, wiesen weit weniger dramatisch ausgeprägte Symptome auf (WHYBROW et al., 1969).

2.4 Stress

2.4.1 Allgemeines

Im Jahre 1932 stellte Walter B. Cannon als erster Wissenschaftler eine Stresstheorie auf: Er ging davon aus, dass eine Situation in kürzester Zeit als gefährlich eingeschätzt werden muss, um eine Entscheidung zur Flucht oder zum Kampf zu treffen. So werden nach Cannon durch einen Stressor alle notwendigen Organe für eine defensive Aggression bzw. zur Flucht in Bereitschaft gesetzt, wobei dieses einmal über die Ausschüttung von Adrenalin und Noradrenalin sowie über die Sympathikuswirkung erfolgt (CANNON, 1932).

Der Zoologe Hans Selye definierte dagegen 1936 den Begriff „Stress“ als eine unspezifische Reaktion des Körpers auf jegliche Anforderung (SELYE, 1956). Nach ihm ist das Ziel einer Stressreaktion, Energie für die der Situation angemessene Reaktion (Flucht, Verteidigung oder Angriff) bereit zu stellen. Dabei wird die Aufmerksamkeit fokussiert und alle Energie verbrauchenden und in dieser Situation nicht benötigten Prozesse reduziert oder unterdrückt.

Diese Stressreaktion wird in drei Phasen unterteilt: Die erste Phase heißt Schockphase oder Alarmreaktion und folgt auf die akute Einwirkung des Stressors. Hierbei kommt es zur Zerstörung des inneren Gleichgewichts und damit zu einer Aktivierung des Sympathikus. Die körperlichen Symptome sind u.a. ein Hypotonus, eine Hypoglykämie, eine Absenkung der Körpertemperatur, Pupillenerweiterung und erniedrigte Speichelsekretion sowie eine Erweiterung der Bronchien. Weiterhin kommt es zu einer Aktivierung des Nebennierenmarks und damit zur Ausschüttung von Adrenalin und Noradrenalin. Bei länger anhaltendem Stress wird zudem vermehrt Cortisol ausgeschüttet. Als Zweites folgt die Widerstandsphase. Hierbei wird die Adrenalinausschüttung noch erhöht, wodurch Glukose und freie Fettsäuren aus der Leber freigesetzt werden. Dadurch kommt es zu einer Stimulation der Herztätigkeit und der Atmung sowie zu einem Blutdruckanstieg. Es werden zudem andere stressabhängige Hormone wie Cortisol und Wachstumshormone freigesetzt, die eine Stabilisierung der stressinduzierten Stoffwechselfvorgänge bewirken. Wirken die Stressoren unvermindert stark auf einen Organismus ein, kommt es zur dritten Phase, der Erschöpfungsphase, die unter Umständen mit einem Zusammenbruch oder dem Tod enden kann (ZIMBARDO, 1995). Anhaltende Belastungen durch unspektakuläre Reize können zur gleichen Wirkung führen wie eine kurze Einwirkung starker Stressoren. Nach erfolgter Anspannung muss eine Phase der Entspannung folgen, in der sich der Organismus regenerieren kann. Ist die Entspannung nicht gewährleistet, kommt es zu einer Dauerspannung, die nur eine gewisse Zeit vom Organismus toleriert werden kann. Auf Dauer kann sie jedoch zu Erkrankungen führen, im schlimmsten Fall sogar zum Tod. Nach SELYE (1956) ist der Ausgangspunkt einer Stresssituation eine Auseinandersetzung eines Tieres mit einer akuten Gefahrensituation wie beispielsweise eine Begegnung mit einem Fressfeind, einem innerartlichen Aggressor, einer physischen Gefahr wie ein Waldbrand o.ä.. Das Tier muss in erhöhter Handlungsbereitschaft sein, was sowohl die Bereitschaft seiner Muskulatur und des Kreislaufs betrifft als auch seine zentralnervöse Aufmerksamkeit und Entscheidungsbereitschaft.

Im Gegensatz zu Selyes Stresstheorie betrachtet LAZARUS 1974 in seinem kognitiven Modell Stresssituationen als komplexe Wechselwirkungsprozesse zwischen den Anforderungen der Situation und der handelnden Person. Ein Reiz ist nicht deshalb stressend, weil er, wie Selye annahm, eine bestimmte Intensität übersteigt, sondern er wird erst durch subjektive Wahrnehmung und Bewertung zu einem Stressreiz. Diese individuelle Bewertung der Belastungssituation erfolgt in drei Stufen: Zuerst erfolgt eine primäre Bewertung hinsichtlich der Gefährlichkeit. In der zweiten Stufe, der Sekundärbewertung, wird u.a. eine

somatische Schädigung (Schmerz) bzw. ein psychologischer Verlust (Selbstwertverlust) in die Bewertung mit einbezogen und somit die möglichen Alternativen zur Bewältigung dieser Stresssituation (Angriff oder Flucht, Verhaltensalternativen u.ä.) abgewogen. Über Erfolgs- oder Misserfolgrückmeldungen erfolgt ein Lernprozess, der dazu führt, die Bewältigungsstrategien selektiv einzusetzen. In der dritten Stufe wird aufgrund der veränderten inneren und äußeren Bedingungen die ursprüngliche Situation neu bewertet (LAZARUS, 1984).

Im Stressmodell nach McGrath 1976 wird als Grundlage und entscheidende Steuergröße des Stressgeschehens die subjektive Einschätzung der zu erwartenden Vor- und Nachteile genannt. Der Stresszyklus ist folgender: (1) Situation, (2) Wahrnehmung der Situation hinsichtlich bedrohlicher oder positiver Komponenten und daraus resultierende subjektive Sichtweise der Situation und Abwägung der Konsequenzen, (3) Auswahl der Reaktionen bzw. angemessene Stressbewältigung (NITSCH, 1981).

Das „Misfit-Modell“ von HARRISON aus dem Jahre 1978 ist sehr allgemein gehalten. Stress tritt immer dann auf, wenn zwischen den Fähigkeiten des Individuums und den leistungsbezogenen Anforderungen ein Ungleichgewicht besteht. Dieses Ungleichgewicht („Misfit“) wirkt demnach als Stressor (HARRISON, 1978).

JANKE geht bei seiner Klassifikation aus dem Jahre 1985 von Stressoren aus, die in einer Black-Box wahrgenommen werden, wobei die Reaktionen sich dort auf der physiologischen, psychologischen oder der verhaltensmäßigen Ebene manifestieren. Wahrnehmung und Verarbeitung in der Black-Box werden hierbei durch spezielle Persönlichkeitsmuster bestimmt. Nach JANKE sind Stressoren alle Reize, die eine gewisse Intensität oder Dauer über- bzw. unterschreiten wie eine Reizüberflutung oder eine Deprivation.

2.4.2 Definition Stress

Stress ist eine physiologische und psychische Reaktion auf individuell verschiedene Auslöser (Stressoren). Die Verarbeitung von Stresssituationen ist mit diesen teilweise individuellen körperlichen und psychischen Reaktionen, aber auch mit der persönlichen Lerngeschichte des Einzelnen eng verbunden.

2.4.2.1 Positiver Stress

Stress hat primär die evolutionsbiologische Funktion, durch die Ausschüttung von Stresshormonen im Organismus die Aufmerksamkeit und Anspannung zu erhöhen, um in Gefahrensituationen blitzschnell reagieren zu können. Stress ist also ursprünglich eine natürliche, positive Reaktion des Körpers. Diese durchaus gesunde Reaktion führt zu erhöhter Leistungsfähigkeit sowohl in mentaler als auch körperlicher Hinsicht. Ein ganz wichtiges Kriterium des gesunden und positiven Stresses (sog. Eustress) ist es, dass das Hormonsystem nach kurzer Zeit wieder herunter gefahren wird und zur Ruhe kommt. Die aktivierte Energie wird somit positiv genutzt. Der Wechsel zwischen Phasen der Entspannung und Stress gilt allgemein als gesund und soll leistungssteigernd sowie motivierend wirken. Eustress ist dabei das Maß an Stress, welches ertragen werden muss, um die Stresstoleranz zu verbessern. Er ist mit Erfolgen und Belohnungen in absehbarer Zeit verbunden. Hierbei sollte jedoch die Belastungsgrenze nicht überschritten werden (PFISTER, 1996).

2.4.2.2 Negativer Stress

Negativer Stress wird als Distress bezeichnet. Hierbei wird wie beim positiven Stress Energie aktiviert. Diese kann jedoch nicht positiv genutzt werden und führt somit zur Hemmung und Blockierung der Leistungsbereitschaft. Distress ist daher immer ein Zeichen für Überforderung und mit gesundheitlichen Beeinträchtigungen verbunden. Die durch die Stresssituation ausgelöste Hormonkaskade wird hierbei nicht durch eine Energieentladung abgebaut. Werden die Stresshormone nicht durch Aktivität abgebaut, kommt es zu negativen Folgen für den Organismus. Diese Folgen können z.B. Nervosität, Schlafstörungen, Kopfschmerzen, erhöhter Blutdruck, Asthma, Arteriosklerose, chronisch werdender Dauerstress und Depressionen sein. Ebenso sind Müdigkeit und Unlust, Gereiztheit oder Niedergeschlagenheit Anzeichen für eine Überforderung durch Distress. Anhaltender Stress senkt die Leistungsfähigkeit des Immunsystems, wodurch der Körper anfälliger für Infektionskrankheiten wird. Folglich können Erkrankungen wie z.B. grippale Infekte unter Stresseinwirkung leichter auftreten (FELTEN, 1994). Bei zu kurzen Erholungsphasen zwischen einzelnen Stresssituationen können sich diese Langzeitschäden bemerkbar machen (WAGNER-LINK, 1993; JOST, 1996).

2.4.3 Hormonkaskade

Die Gefahr oder der Stressreiz werden mit den Sinnesorganen wahrgenommen. Die Wahrnehmung setzt über den Hypothalamus das autonome Nervensystem, vor allem den Sympathikus sowie die Hypophyse in Aktion. Sympathikusimpulse beeinflussen vor allem das Mark der Nebenniere, welches Adrenalin und Noradrenalin in das Blut ausschüttet. Die Hypophyse selbst produziert im Hypophysenvorderlappen (HVL) das Hormon ACTH (adrenocorticotropes Hormon), welches etwas später über die Blutbahn ebenfalls zur Nebenniere gelangt und dort in der Rinde zur Ausschüttung von corticoiden Hormonen (z.B. Cortisol) führt (BERGMANN, 1984).

Die wohl wichtigste und unmittelbarste Wirkung ist die Bereitstellung von Energie durch Freisetzung von Blutzucker aus den Glykogenreserven der Leber und von Fett durch die Lipolyse aus dem Speicherfett des Körpers. Andere Wirkungen zum Beispiel auf das Herz-Kreislauf-System und die Atmung vervollständigen die leistungssteigernde Wirkung. Außerdem bewirken die Catecholamine eine Kontraktion der glatten Muskulatur von Haut- und Darmgefäßen, während die Muskelfasern der Gefäße in der Skelettmuskulatur erschlaffen. Das dient der Umverteilung von sauerstoff- und nährstoffhaltigem Blut für eventuelle Flucht- oder Kampfkationen. Gleichzeitig werden alle für den Moment der Gefahr nicht benötigten Vorgänge gedrosselt wie beispielsweise die Versorgung der Verdauungsorgane und der Haut. Außerdem werden die Sexualfunktionen gehemmt (VESTER, 1978).

Ein genügend hoher Glucocorticoidspiegel im Blut wirkt hemmend auf den Hypothalamus zurück, der dann weniger Hormone produziert. Diese negative Rückkopplung funktioniert erst mit Verzögerung. Auf diese Weise ist gewährleistet, dass eine Stressreaktion bei fehlenden Stressoren wieder abgeschaltet werden kann. Die chemischen Botenstoffe Adrenalin und Noradrenalin benötigen eine gewisse Zeit, um abgebaut zu werden. Somit kann es vorkommen, dass selbst wenn die Gefahr vorüber ist, die Person sich für eine gewisse Zeit aufgeregt oder angespannt fühlt, weil diese chemischen Substanzen im Blut noch nicht vollständig abgebaut sind. Auch diese Eigenschaft erfüllt in der freien Natur eine wichtige Funktion, da dort die Gefahr häufig wiederkehrt und es für den Organismus nützlich ist, auf die Kampf/Flucht-Reaktion vorbereitet zu sein. Bei der Entstehung von Stress und Angst wirken verschiedene anatomische Strukturen zusammen. Gemeint sind dabei im Gehirn u.a. der präfrontale Kortex, Insel, Thalamus, Amygdala und Projektionen der Amygdala zum Hirnstamm und Hypothalamus (FEHM-WOLFSDORF, 1994).

2.4.4 Stressbedingte Auswirkungen

Stress ist je nach Auslöser, Ausmaß und Interpretation der Situation von unterschiedlichen Emotionen wie Neugier, Ehrgeiz, Wut, Angst oder Depression begleitet. Sozialer Stress scheint bei Menschen wie Tieren gravierend negative Folgen zu haben. Überbevölkerung führt bei bestimmten Tierarten zu einem periodischen Absterben großer Teile der Population. Bei männlichen Beutelmäusen ist bekannt, dass die Kortisolkonzentration in solchen Situationen massiv ansteigt und letztendlich u.a. durch Infektionen zum Tode führen kann. Als wahrscheinliche Ursache für Populationszusammenbrüche durch z.B. Massensterben bei verschiedenen Säugern (Tupajas, best. Hirscharten u.a.) werden Stressreaktionen angenommen. Bei den räuberisch lebenden australischen Breitfußbeutelmäusen (Tupajas) sind nur die männlichen Tiere betroffen. Während der Paarungszeit verlassen die Tiere auf der Suche nach einem Weibchen ihr Revier, wodurch es zu vermehrten heftigen Streitereien mit Konkurrenten kommt. Diese Kämpfe führen zu einem dramatischen Anstieg des Stresshormons Cortisol, wodurch es u.a. zu Magen-Darmblutungen, anämischen Zuständen und bakteriellen Infekten kommt. Letztendlich bricht das Immunsystem zusammen und die betroffenen Tiere sterben noch bevor die Jungtiere geboren werden (HOLST, 1994).

Setzt man zu einem Tupajapärchen ein fremdes Männchen, kommt es zu heftigen Revierkämpfen bis der Eindringling unterworfen ist. Sobald die Dominanz geklärt ist, lässt der Sieger von weiteren Attacken ab und beachtet den Verlierer kaum. Der Unterlegene verliert in den nächsten Tagen drastisch an Gewicht, wird apathisch und stirbt nicht durch Folgen der Auseinandersetzung, sondern aufgrund der ständigen Anwesenheit des Siegers. Trennt man die Tiere allerdings nach dem Kampf, erholt sich der Verlierer ebenso schnell wie der Sieger (VOLLMANN-HONSDORF, 2001).

Treten derartige Stresssituationen nur selten und nur für kurze Zeit auf, sind sie für das betreffende Tier ohne Bedeutung. Wird der Organismus wiederholt und über einen längeren Zeitraum belastet, passt er sich mit einer Veränderung seines physiologischen Zustandes an. CALHOUN (1962) zeigte in seinem Versuch mit einer Rattengruppe in einem abgeschlossenen Gebiet, dass die Population auch nach einiger Zeit relativ stabil blieb und deutlich unter der erwarteten anwachsenden Bevölkerungsdichte blieb. Der Grund, der zu dieser erstaunlich niedrigen Bevölkerungsdichte führte, war u.a. die hohe Jungtiersterblichkeit, hervorgerufen durch ein gestörtes mütterliches Verhalten. Durch den sozialen Stress in diesem abgeschlossenen Terrain zeigten die Mütter nicht das übliche Pflegeverhalten, so dass nur wenige Nachkommen überlebten.

2.4.5 Stress und Schilddrüsenhormone

Schilddrüsenhormone sind bisher nicht als Stresshormone angesehen worden, weil die Schilddrüsenhormonspiegel im Serum nach Stress bisher keine eindeutige Reaktion gezeigt haben wie zum Beispiel das Cortisol (siehe Kap.2.4.3), welches nach akutem Stress im Serum erhöht gemessen wird (BERGMANN, 1984). In der Literatur findet sich eine begrenzte Anzahl von Studien, die sich mit der Interaktion von Schilddrüsenhormonen und Stress befassen, wobei ihre Ergebnisse oftmals gegensätzlich sind.

SCANLON und TOFT (1996) erwähnen gesunkene TSH-Konzentrationen im Zusammenhang mit verschiedenen Stressformen bei Ratten und Menschen. Beim Menschen wurde nach bestimmten Stressreizen von gesunkenen (OPSTAD, 1994), erhöhten (SCHELOWSKI et al., 1992, RICHTER et al., 1996) und unveränderten (BAUMGARTNER et al., 1988) TSH-Konzentrationen im Plasma berichtet. Versuche an Ratten haben unterschiedlich erniedrigte TSH-Konzentrationen im Serum während stressreicher Stimuli gezeigt (ARMARIO et al., 1993, CIZZA et al., 1995). HINTZE et al. (1991) berichten, dass Operationsstress die T_3 -Produktion in Leber, Niere oder frontalem Kortex von Ratten nicht beeinflusst.

Kältestress führt zu einem Anstieg der D2-Aktivität in braunem Fettgewebe (SILVA und LARSEN, 1986) und ebenso im Hypothalamus und in den Nebennieren (ANGUIANO et al., 1995). Ein Schlafentzug über 24 Stunden (hochgradiger Stress) erhöht die Aktivität der D2-Enzyme signifikant im frontalen Kortex der Ratte (CAMPOS-BARROS et al., 1993). BALZANO et al. (1990) fanden eine erhöhte D2-Aktivität in braunem Fettgewebe nicht aber in der Hypophyse von Ratten nach anhaltendem Schlafentzug (9-14 Tage).

BAUMGARTNER et al. (1998) haben gezeigt, dass akute Stressoren Einfluss auf die Aktivitäten der Dejodaseisoenzyme und auf Schilddrüsenhormonkonzentrationen in Hirnarealen der Ratte haben. Verschiedene Stressoren, wie z.B. i.p.-Injektionen von NaCl oder verschiedene Formen von „Handling“ der Tiere, induzierten einen signifikanten Anstieg der D2-Aktivität und der T_3 -Konzentrationen in bestimmten Gehirnarealen. In der Leber und im Blut wurden demgegenüber keine Veränderungen beobachtet. Daraus wird ersichtlich, dass Schilddrüsenhormone offenbar eine physiologische Rolle bei Stressreaktionen spielen. Diese ist allerdings bei bisherigen Untersuchungen nur in Geweben messbar, die die Typ2-Dejodase enthalten (wie z.B. das Gehirn und die Hypophyse), nicht jedoch im Blut. Durch den stressbedingten Anstieg der D2-Konzentrationen im Gewebe wurden dort ebenfalls erniedrigte T_4 -Konzentrationen gemessen, da T_4 offenbar vermehrt zu T_3 metabolisiert wurde.

Die Anstiege der T₃- und die Erniedrigungen der T₄-Konzentrationen variierten in Abhängigkeit vom Hirnareal und vom spezifischen Stressreiz.

Die genannten Befunde wurden jedoch ausschließlich in Gewebehomogenaten gemessen. Die physiologischen Konsequenzen der erhöhten T₃ – Konzentrationen sind daher zunächst unklar. Auswirkungen auf die Funktion der nukleären T₃ – Rezeptoren sind ebenso denkbar wie z.B. eine Beeinflussung mitochondrialer Funktionen über mitochondriale T₃ – Rezeptoren oder Effekte an anderen subzellulären Strukturen.

Fragestellungen der vorliegenden Arbeit

- Wie wirkt sich eine induzierte Hypothyreose bzw. eine Hyperthyreose auf die Konzentrationen der Schilddrüsenhormone T_3 und T_4 in Homogenaten und subzellulären Fraktionen des Gehirns von Ratten aus?
- Welche Effekte haben verschiedene Stressoren wie akuter Stress und subchronischer Stress (intraperitoneale Injektionen) sowie Schlafentzug auf die Konzentrationen der Jodthyronine T_3 und T_4 in Homogenaten und subzellulären Fraktionen im Rattengehirn?