

Stephan Oberle  
Dr. med.

## **Zur Bedeutung der Liganden des Leukämie inhibierenden Faktor Rezeptors $\beta$ für präganglionäre sympathische Neurone und Nebennierenmark**

Geboren am 25.02.1977 in Mannheim  
(Staats)Examen am 03.12.2003 an der Universität Heidelberg (Lehrkrankenhaus Schwäbisch Hall)

Promotionsfach: Anatomie und Zellbiologie  
Doktorvater: Prof. Dr. med. Klaus Unsicker

Der LIFR $\beta$  (Leukämie inhibierender Faktor Rezeptor  $\beta$ ) dient als Rezeptor für zahlreiche neurotrophe Zytokine, unter anderen für LIF (Leukämie inhibierender Faktor) und CT-1 (Cardiotrophin-1). Diese Zytokine spielen eine essentielle Rolle für das Überleben und den Erhalt von sich entwickelnden somatischen Motoneuronen. CNTF (ciliarneurotropher Faktor) bewirkt den Erhalt von autonomen präganglionären sympathischen Neuronen (PSN) im Rückenmark. Nach Zerstörung eines wichtigen Zielorgans von präganglionären sympathischen Neuronen, des Nebennierenmarkes, kann exogen appliziertes CNTF den Erhalt dieser Neurone sichern. Obwohl somatische Motoneurone wie PSN den gleichen embryonalen Ursprung haben, unterscheiden sie sich in einigen Aspekten, unter anderem in ihrer Reaktion auf Läsionen. Untersucht wurden in der vorliegenden Arbeit PSN von Mäusen mit Deletion (-/-) des LIFR $\beta$ - oder CT-1-Gens. Gezeigt wird, daß LIF, CNTF und CT-1 in der embryonalen Nebenniere und im Rückenmark synthetisiert werden, und daß PSN den LIFR $\beta$  exprimieren. In LIFR $\beta$  (-/-)- und CT-1(-/-)-Mäusen sind PSN am Embryonaltag 18.5 (E18.5) um ca. 20% reduziert. Am stärksten betroffen sind PSN, die zum Nebennierenmark projizieren (-55%). Obwohl LIFR $\beta$  (-/-)-Mäuse eine normale Anzahl adrener chromaffiner Zellen und entsprechender Axonterminale aufweisen, sind Adrenalinhalt und Anzahl Adrenalin synthetisierender Zellen signifikant reduziert. Es kann daher geschlossen werden, daß der LIFR $\beta$  für eine normale Entwicklung von PSN und Nebennierenmark notwendig ist. Sowohl somatische Motoneurone als auch PSN benötigen LIFR $\beta$ -vermittelte Signale während ihrer Entwicklung und für das weitere Überleben, obgleich bei einem LIFR $\beta$ -Verlust PSN insgesamt weniger betroffen zu sein scheinen als somatische Motoneurone.