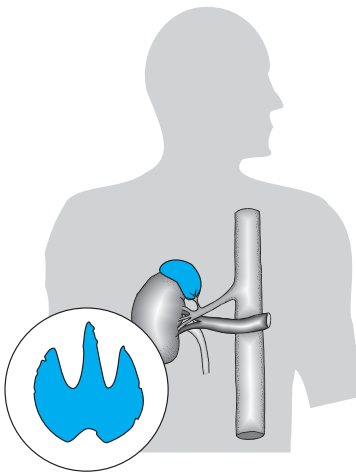


Hormonsystem des Menschen



Lernziele

Nach der Bearbeitung des folgenden Kapitels über die Endokrinologie, das Teilgebiet der Biomedizin, welches sich mit der Bildung und der Funktion der Hormone befasst, sollten Sie die Zusammenhänge und Bedeutung der folgenden Themenbereiche verstanden haben:

- Unterschied zwischen neuronaler und hormoneller Steuerung.
- Chemische Struktur und Bildungsort der menschlichen Hormone.
- Unterschiedliche Wirkungsweisen und Regelkreise der Hormone.
- Hierarchie der Hormonausschüttung.
- Störungen der Hormonausschüttung und therapeutische Anwendung von Hormonen.
- Verschiedene Hormondrüsen mit ihren Hormonen und deren Wirkungsweisen.

Aufgabe der Hormone

Die Kommunikation zwischen Zellen und Organen wird neben dem Nervensystem auch durch das **Hormonsystem** ermöglicht. In verschiedenen Organen des Körpers werden Hormone produziert, die als Boten- und Signalstoffe (primäre Messenger) über das Blut im Körper verteilt werden (**endokrine Wirkung**). Neben dieser Fernwirkung können Hormone aber auch eine Nahwirkung durch Diffusion zu benachbarten Zellen entfalten (**parakrine Wirkung**) oder auch auf die hormonproduzierenden Zellen selbst wirken (**autokrine Wirkung**).

Im Unterschied zu den schnellen Nervensignalen, die durch die Leitungsbahnen und Synapsen gezielt nur auf bestimmte Zellen wirken, werden Hormone über das Blut gleichmäßig im Körper verteilt und können so potenziell auf alle Zellen wirken. Ihre Zellspezifität wird durch **spezifische Rezeptoren** auf den Zielzellen erreicht. Im

Vergleich zum Nervensystem arbeitet das Hormonsystem außerdem langsam, die Wirkung von Hormonen kann sich von Minuten über Stunden bis zu Monaten erstrecken. Einige Hormone werden gleichzeitig auch als Transmitter im Nervensystem eingesetzt wie Serotonin oder Noradrenalin. Auch Nervenzellen können Hormone, sogenannte **Neurohormone**, produzieren, wie das antidiuretische Hormon (ADH).

! Im Gegensatz zu den schnellen, über spezielle Leitungsbahnen weitergeleiteten Nervensignalen wirken Hormone langsam und werden über das Blut im ganzen Körper verteilt. Ihre gezielte gewebespezifische Wirkung entfalten sie über spezifische zelluläre Rezeptoren auf den Zielzellen.

Einteilung und Funktion der Hormone

Hormone werden nach ihrer chemischen Struktur, ihrem Bildungsort oder ihrem Wirkungsmechanismus eingeteilt.

Chemische Struktur der Hormone

Hormone lassen sich entsprechend der Ausgangsstoffe ihrer Synthese in vier Gruppen einteilen (► Tab. 7.1). Die fettlöslichen **Steroidhormone** (Steroide) werden aus Cholesterin synthetisiert. Zu ihnen gehören neben den Corticosteroiden aus der Nebenniere auch die Sexualhormone aus den weiblichen und männlichen Geschlechtsorganen. **Peptidhormone** bestehen aus langen Aminosäureketten und sind meist wasserlöslich. Sie stellen eine große Hormongruppe dar und werden in verschiedenen Organen gebildet. Zu den **Aminosäurederivaten** gehören die Schilddrüsenhormone und die Catecholamine aus der Nebenniere. **Arachidonsäurederivate** sind Hormone, die überall im Körper vorkommen und gebildet werden.

Diese unterschiedlichen biochemischen Eigenschaften bestimmen auch die Art der **therapeutischen Anwendung**. Da Steroidhormone und Aminosäurederivate nicht von der Magensäure abgebaut werden, können sie oral in Tablettenform verabreicht werden. Dies ist bei Peptidhor-

! Hormone werden nach ihrer chemischen Struktur, ihrem Bildungsort oder ihrem Wirkungsmechanismus eingeteilt.

Tabelle 7.1 Einteilung der Hormone nach ihrer chemischen Struktur.

Klasse	Hormon	Hauptbildungsort
Steroidhormone	Aldosteron, Corticosteron	Nebennierenrinde
	Testosteron	Hoden
	Östrogene, Progesteron	Eierstöcke
Peptidhormone	Oxytocin, antidiuretisches Hormon	Hypothalamus
	Releasing- oder Inhibiting-Hormon (RH bzw. IH)	
	Insulin	Bauchspeicheldrüse
	Wachstumshormon, Prolaktin, TSH, ACTH, FSH, LH	Hypophysenvorderlappen
	Calcitonin	Schilddrüse
Aminosäurederivate	Parathormon (PTH)	Nebenschilddrüse
	Thyroxin und Triiodthyronin	Schilddrüse
Aminosäurederivate	Adrenalin, Noradrenalin (auch als Catecholamine bezeichnet)	Nebennierenmark
	Prostaglandine, Thromboxan	überall im Körper

monen wie Insulin nicht möglich. Sie werden deshalb parenteral, also durch Injektion, verabreicht.

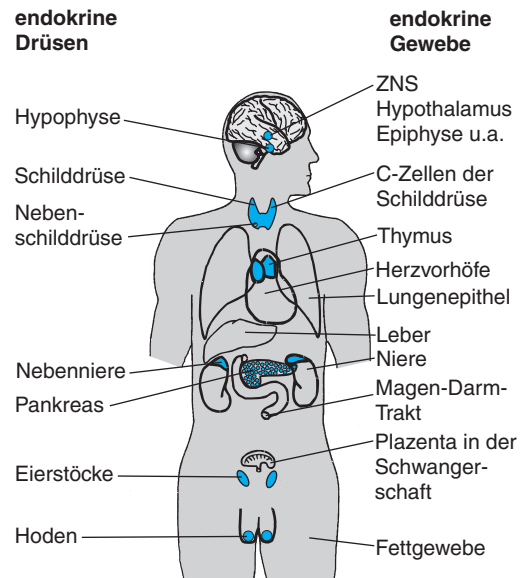
Bildungsorte der Hormone

Als **glanduläre Hormone** bezeichnet man **Drüsenhormone**, die von speziellen **endokrinen Drüsen** gebildet werden. Die Zellen dieser Drüsen produzieren Hormone, die durch Exocytose in das Interstitium gelangen und von dort in die Blutkapillaren. Abbildung 7.1 zeigt die klassischen endokrinen Drüsen des Menschen. Außerdem werden Hormone in vielen anderen nicht unbedingt endokrin spezialisierten Geweben gebildet. Zu diesen sogenannten **Gewebshormonen** gehören die Prostaglandine und Cytokine aber auch das in der Lunge gebildete Erythropoetin. Auch die hormonbildenden Gewebe wie Herzvorhöfe, Lunge, Plazenta und Leber sind in Abbildung 7.1 dargestellt.

Transport von Hormonen im Blut

Die meisten Hormone sind während des Transports im Blut an spezielle **Transportproteine** gebunden. Dies gilt für alle fettlöslichen und die meisten der wasserlöslichen Hormone. So ist Cortison an das Transportprotein **Transcortin** und die Schilddrüsenhormone an das **thyroxinbindende Globulin** gebunden. Die Dauer der Bindung zwischen Hormon und Transportprotein wird von einer klassischen Bindungskinetik bestimmt und führt zu einer für jeden Hormontyp charakteristischen Halbwertszeit

7.1 Lokalisation der Hormonproduktion im menschlichen Organismus. Die glandotropen Hormone werden in den endokrinen Drüsen gebildet (linke Seite), während die Gewebshormone in den unterschiedlichsten Körpergeweben produziert werden (rechte Seite). Die Plazenta kann fast alle Körperhormone bilden und nimmt besonders während der Schwangerschaft eine besondere Rolle ein, da sie dann zusätzliche Hormone produziert. (Verändert nach Huch und Jürgens 2007.)



im Blut. Diese beträgt z. B. für Corticotropin (ACTH) nur 10 Minuten, für Thyroxin dagegen etwa 7 Tage. In dieser Zeit können die Hormone das Blut in der Peripherie nicht verlassen und zirkulieren im Kreislauf. Die Bandbreite der Halbwertszeiten von Minuten über Stunden bis zu mehreren Tagen ist groß und spiegelt sich in der Ansprechzeit der Zielgewebe, d. h. der Zeit, die vergeht, bis die Hormonwirkung einsetzt, wider.

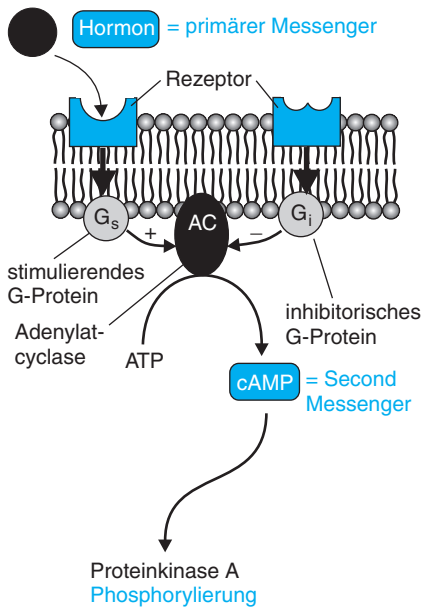
Wirkungsweise der Hormone

Jede Zielzelle muss **spezifische Hormonrezeptoren** besitzen, um auf ein Hormonsignal reagieren zu können. Diese Rezeptoren können in der Zellmembran oder auch im Zellinneren lokalisiert sein und lösen über intrazelluläre Signalwege spezifische Zellantworten aus.

Hormonrezeptoren

Eine Zelle kann für ein spezielles Hormon verschiedene Rezeptortypen tragen, sodass ein Hormon unterschiedliche, oft gegensätzliche Zellantworten auslösen kann. So kann Adrenalin über α -Rezeptoren auf Endothelzellen eine Gefäßverengung, über β -Rezeptoren aber eine Gefäßerweiterung auslösen. Jede Zelle kann aber gänzlich unterschiedliche Hormonrezeptoren besitzen und Ziel gleichzeitig wirkender Hormone sein. Hormonrezeptoren können in der Zellmembran oder auch intrazellulär lokalisiert sein.

! Hormonrezeptoren unterteilen sich in verschiedene Rezeptortypen und -subtypen. Jede Zelle kann viele unterschiedliche Rezeptortypen besitzen und so auf verschiedene Hormone gleichzeitig und unterschiedlich reagieren.



7.2 Signalkette einer rezeptorvermittelten Hormonantwort. cAMP, zyklisches Adenosinmonophosphat; ATP, Adenosintriphosphat.

Hormonrezeptoren in der Zellmembran

Wasserlösliche Hormone wie **Peptidhormone** oder **Aminosäurederivate** können aufgrund ihrer chemischen Eigenschaften nicht in die Zelle eindringen und benötigen deshalb **extrazelluläre Rezeptoren** in der Zellmembran. Die Hormone (primäre Messenger) binden von außen an diese Rezeptoren, die daraufhin ihre Struktur ändern und in der Zelle eine Signalkette aktivieren, die durch zelluläre Signalmoleküle (Second Messenger) weitergeleitet wird. Es gibt verschiedene intrazelluläre Signalwege. Der am weitesten verbreitete, der **cAMP-Signalweg**, ist in Abbildung 7.2 dargestellt. Über ihn verläuft z. B. die vom antidiuretischen Hormon (ADH) ausgehende Signalübertragung. ADH bindet an einen extrazellulären Rezeptor (V_2 -Rezeptor), der aktiviert wird und das Signal über hemmende oder stimulierende Proteine (G-Proteine) zu einem membranständigen Enzym, die Adenylatcyclase (AC), weiterleitet. Dieses Enzym wandelt ATP in cAMP (zyklisches Adenosinmonophosphat) um, das als **Second Messenger** in der Zelle wirkt und über Proteinkinase A ein Zielprotein phosphoryliert.

Intrazelluläre Hormonrezeptoren

Lipidlösliche Hormone wie die **Steroidhormone** oder auch die **Schilddrüsenhormone** können durch die Zellmembran in das Cytosol diffundieren. Dort befinden sich die Rezeptoren für die Steroidhormone, während die Rezeptoren für die Schilddrüsenhormone im Zellkern lokalisiert sind. Auch die cytosolischen Steroidrezeptoren werden nach Bindung der Steroidhormone in den Zellkern gebracht. Dort binden die aktivierten Hormon/Rezeptor-Komplexe an die DNA und aktivieren spezielle Gene, woraufhin spezielle hormoninduzierte Proteine synthetisiert werden. Im Falle

des Mineralocorticoids **Aldosteron** spricht man z. B. von aldosteroninduzierten Proteinen (AIPs).

Regelkreise

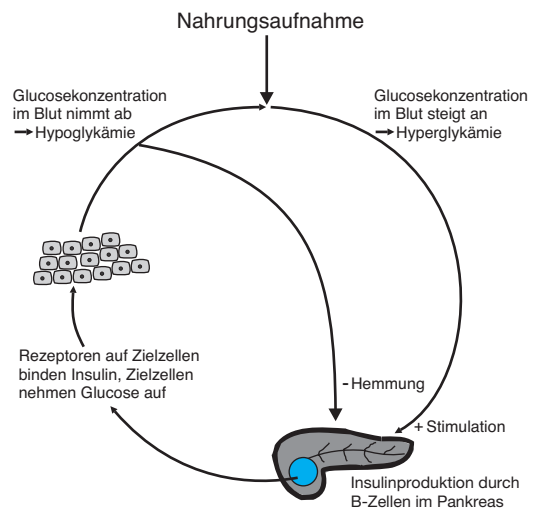
Die Ausschüttung der Hormone aus ihren Produktionsstätten wird durch einen oder mehrere Regelkreise kontrolliert.

Negative Rückkopplung

Bei der negativen Rückkopplung handelt es sich um eine Signalverarbeitung, bei der die Hormone ihre eigene Ausschüttung negativ regulieren. Dies kann durch direkte Wirkung auf die hormonproduzierenden Zellen geschehen oder über Faktoren, die ihrerseits die Hormonausschüttung regulieren. Abbildung 7.3 zeigt dies am Beispiel eines einfachen **Regelkreises**. Steigt die Glucosekonzentration im Blut nach einer Mahlzeit an, schütten die Langerhans-Zellen in der Bauchspeicheldrüse (Pankreas) Insulin aus. Das Insulin wirkt auf alle Körperzellen, führt zu einer Glucoseaufnahme und senkt dadurch den Glucosespiegel im Blut. Infolgedessen wird weniger Insulin ausgeschüttet bis der Blutzuckerspiegel durch eine erneute Nahrungsaufnahme oder andere regulative Einflüsse wieder ansteigt. Ein hormoneller Regelkreis reagiert also in **zwei Richtungen**. In diesem Beispiel führt ein Anstieg der extrazellulären Glucosekonzentration zu einer Zunahme der Insulinausschüttung, nimmt die extrazelluläre Glucosekonzentration jedoch ab, wird auch die Insulinausschüttung reduziert.

Modulation der Empfindlichkeit

Hormonelle Regelkreise können neben ihrer eigenen Autoregulation aber auch noch durch andere Einflüsse modifiziert werden. So kann die Empfindlichkeit der endokrinen Drüsen durch andere Hormone beeinflusst werden. Damit kann die Aus-



7.3 Regulation des Blutglucose-Spiegels durch Insulin.

schüttung zusätzlich stimuliert oder gehemmt werden. In unserem Beispiel des **Insulinregelkreises** wird die Empfindlichkeit der Ausschüttung z. B. durch verschiedene Aminosäuren stimuliert, durch das Stresshormon Adrenalin aber gehemmt.

Hormonelle Regelkreise arbeiten nach dem Prinzip der negativen Rückkopplung. Dabei beeinflusst die Menge des ausgeschütteten Hormons neben der eigentlichen Hormonwirkung auch seine eigene Neuproduktion. !

Größe und Wachstum der Hormondrüsen

Die Größe und das Wachstum der Hormondrüsen werden ständig den Erfordernissen des Körpers angepasst. Dabei spielen Zellteilung (Proliferation) oder Zelltod (Apoptose) eine wichtige Rolle. Eine dauerhaft gesteigerte Hormonausschüttung führt zu einer Vergrößerung der Hormondrüse (**Hyperplasie**), bei der Zahl und Größe der hormonproduzierenden Zellen zunehmen. Bei einer dauerhaft unterdrückten Hormonausschüttung verkleinert sich dagegen die Hormondrüse (**Aplasie**), die hormonproduzierenden Zellen schrumpfen (**Atrophie**) und sterben schließlich ab.

Hierarchie der Hormonsekretion

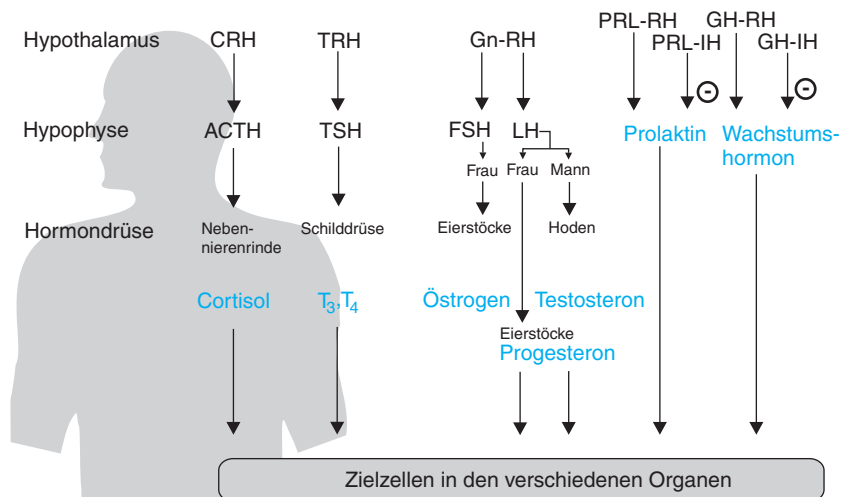
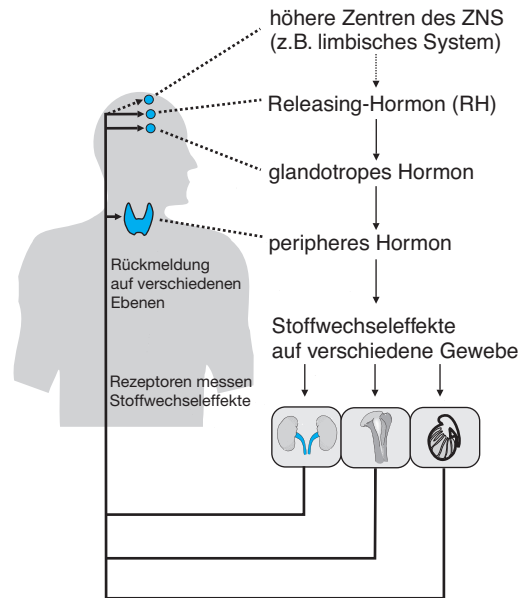
Um die verschiedenen hormonellen Regelkreise, die sich gegenseitig beeinflussen, zu koordinieren, unterliegt die Hormonsekretion einer gewissen Hierarchie, d.h. bestimmte Hormondrüsen sind anderen hormonausschüttenden Drüsen und Geweben übergeordnet.

Bei vielen hormonellen Regelkreisen ist der **Hypothalamus** der oberste Regulator. Durch seine Lage zentral im Gehirn befindet er sich an der Schaltstelle des Informationsflusses zwischen Außenwelt und dem Körperinneren. Durch die Abgabe von Releasing- und Inhibiting-Hormonen beeinflusst der Hypothalamus einen eng benachbarten zweiten Regulator, die **Hypophyse** (► Abb. 7.4). Sie ist in zwei Bereiche unterteilt, den Hypophysenhinterlappen und den Hypophysenvorderlappen. Letzterer fungiert in der Hierarchie als nächste Regulationsebene, indem er die glandotropen Hormone sezerniert, die auf die untergeordneten Hormondrüsen einwirken. Die **untergeordneten Hormondrüsen** wie Nebennieren, Schilddrüse, Hoden, Eierstöcke bilden die unterste Ebene der Hierarchie. Sie sezernieren die peripheren Hormone und wirken mit diesen auf die jeweiligen **Zielzellen** ein.

Nicht alle peripheren Hormondrüsen unterliegen dieser dreigliedrigen Hierarchieebene. So wirken einige Hormone der Hypophyse (antidiuretisches Hormon, Oxytocin, Wachstumshormon, Prolaktin und das melanocytenstimulierende Hormon) direkt auf die Zielzellen und überspringen somit eine Hierarchieebene (► Abb. 7.5). Auch andere Hormondrüsen wie die Bauchspeicheldrüse (Pankreas) funktionieren zum größten Teil unabhängig von Hypothalamus und Hypophyse.

Die Hierarchie der Hormonsekretion stellt einige Hormondrüsen unter eine übergeordnete Kontrolle. Aber nicht alle Hormondrüsen sind in dieses Schema aus drei Funktionsebenen eingebunden. Die Hormone des Verdauungstrakts und der Bauchspeicheldrüse funktionieren weitgehend unabhängig auf lokaler Ebene. !

7.4 Hierarchie der Hormonregulation. Die Steuerung der Hormonsekretion erfolgt durch mehrere Regelkreise, die hierarchisch ineinander greifen. Oberstes Regelzentrum ist der Hypothalamus. (Verändert nach Huch und Jürgens 2007.)



7.5 Die Regulationsketten der verschiedenen Hormone sind in Achsen angeordnet, die mit und ohne zwischengeschaltete Ebenen funktionieren. ACTH, adrenocorticotropes Hormon; CRH, Corticotropin-Releasing-Hormon; TRH, Thyreotropin-Releasing-Hormon; TSH, thyreoideastimulierendes Hormon; T_3 , Triiodothyronin; T_4 , Thyroxin; Gn-RH, Releasing-Hormon der glandotropen Sexualhormone; FSH, follikelstimulierendes Hormon; LH, luteinisierendes Hormon; PRL-RH, Prolaktin-Releasing-Hormon; PRL-IH, Prolaktin-Inhibiting-Hormon; GH-RH, Growth-Hormon-Releasing-Hormon; GH-IH, Growth-Hormon-Inhibiting-Hormon, Somatostatin). (Verändert nach Huch und Jürgens 2007.)

Störungen der Hormonausschüttung (Tumorendokrinologie)

Störungen der Hormonausschüttung werden in mehrere Gruppen eingeteilt. Von einem **primären Hormonüberschuss** spricht man, wenn die hormonproduzierenden Zellen zu stark proliferieren und sich eine **Hyperplasie** der Hormondrüse entwickelt. Geschieht dies durch unkontrollierte Zellteilung, so bilden sich Tumoren (Adenome). Überschüssige Hormone können aber auch durch undifferenzierte Zellen anderer Gewebe gebildet werden wie beim Bronchialkarzinom. Man bezeichnet dies als **ektope Hormonproduktion**. Von einem **sekundären Hormonüberschuss** spricht man, wenn die Hormonproduktion durch gestörte Interaktion mit anderen Hormonregelkreisen erhöht wird, wie es bei der Synthese des Hormons Aldosteron nach einem Blutverlust der Fall ist. Ein **tertiärer Hormonüberschuss** liegt vor, wenn eine Hormondrüse ohne Tumorstadium durch lang anhaltende Stimulation zu viel Hormon produziert.

Schädigungen der Hormondrüsen können aber auch zu einem **Hormonmangel** führen. Durch fehlende regelmäßige Stimulation einer Hormondrüse wird eine **Aplasie** ausgelöst. Solche Schädigungen können als Folge von Infektionen, mechanischer Beschädigung, Autoimmunerkrankungen, Vergiftungen oder Durchblutungsstörungen auftreten. Liegt ein Tumor vor, müssen Hormondrüsen oft vollständig entfernt werden.

Störungen der Hormonausschüttung können neben schwerwiegenden, oft lebensbedrohlichen Funktionsstörungen auch mit einer krankhaften Vergrößerung oder Verkleinerung der Hormondrüsen einhergehen. !

Abbau von Hormonen

Hormone werden größtenteils in der **Leber** durch Aufspaltung abgebaut und die entstehenden Produkte dann über die **Niere** ausgeschieden. Durch Bestimmung dieser Abbauprodukte im Urin lassen sich häufig Rückschlüsse auf den Hormonspiegel im Blut ziehen. So spiegelt die Konzentration von Vanillinmandelsäure im 24-Stunden-**Sammelurin** zuverlässig die in diesem Zeitraum vorliegende Blutkonzentration an Adrenalin und Noradrenalin wider und kann damit zur **Diagnostik** der Ursachen von Bluthochdruck eingesetzt werden.

Therapeutische Anwendung von Hormonen und Antihormonen

Heutzutage lassen sich viele körpereigene Hormone synthetisch herstellen und im Krankheitsfall verabreichen, z. B. Insulin bei **Diabetes**. Hormone werden aber auch bei normalen Wachstums- oder Altersveränderungen der Hormondrüsen eingesetzt wie bei der **Hormonersatztherapie** bei Frauen in und nach den Wechseljahren oder bei altersbedingter Unterfunktion der Schilddrüse. Einige Hormone werden auch als Medikamente verwendet. Am häufigsten werden Glucocorticoide verabreicht, die das Immunsystem hemmen und deshalb zur **Immunsuppression** oder bei rheumatischen Entzündungen gegeben werden. Hormone wie Erythropoetin oder Androgene werden auch illegal als **Dopingmittel** eingesetzt und führen zwar meist zu einer gewünschten Leistungssteigerung, durch die gleichzeitig auftretenden unerwünsch-

ten Nebenwirkungen stellen sie jedoch eine erhebliche Gefahr für den menschlichen Körper dar.

Ein neuartiger Modetrend, bei dem oft Hormone zur Anwendung kommen, stellt die **Anti-Aging-Medizin** dar. Hierbei werden neben operativen Korrekturen auch oft

Hormone verabreicht, um Fettpolster schrumpfen zu lassen und das körperliche und seelische Befinden im Alter zu verbessern. Angesichts der unkontrollierbaren Nebenwirkung stellen auch solche Hormonanwendungen eine nichtakzeptable Form der Hormontherapie dar.

! Hormone werden auch als Therapeutika eingesetzt, können aber bei Missbrauch, z. B. Doping, schwerwiegende Nebenwirkungen und dauerhafte Schädigungen verursachen.

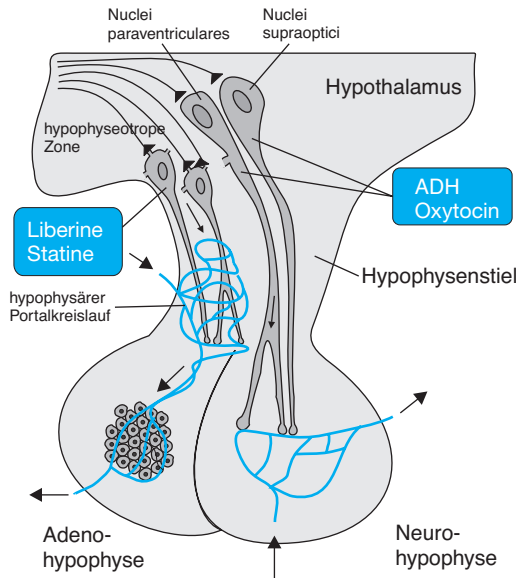
Hormone von Hypothalamus und Hypophyse

Wie bereits beschrieben, bilden Hypothalamus und Hypophyse, die in den unteren Abschnitten des Zwischenhirns liegen, als übergeordnete Hormondrüsen des Körpers eine funktionelle Einheit.

Hypothalamus

Der Hypothalamus ist die zentrale Schaltstelle zur Regulation des inneren Milieus und gleichzeitig die oberste Instanz der Hormonregulation des menschlichen Körpers. Er stellt durch seine zentrale Lage im Gehirn auch eine der wichtigsten **Verbindungsstellen** zwischen **Nervensystem** und **Hormonsystem** dar. Hier werden neuronale Reize aus höheren ZNS-Arealen in hormonelle Regulationen umgesetzt.

Der Hypothalamus ist mit der Hypophyse durch den **Hypophysenstiel** verbunden (► Abb. 7.6). Über diesem Stiel sind die beiden Hormondrüsen durch ein Blutgefäßsystem mit zwei Kapillargebieten verbunden, dem **hypophysären Portalkreislauf**. Aus der Vorderseite des Hypothalamus werden die **Releasing-Hormone (RH, Liberine)** und die **Inhibiting-Hormone (IH, Statine)** in das Kapillargebiet freigesetzt. Diese Hormone werden über das Gefäßnetz in den Hypophysenvorderlappen (Adenohypophyse) abgegeben, wo sie die Ausschüttung der Hypophysenvorderlappenhormone entweder stimulieren (RH) oder inhibieren (IH). Zu den Releasing-Hormonen gehören das **Thyreotropin-Releasing-Hormon (TRH)**, welches die Ausschüttung des thyreostimulierenden Hormons (TSH) stimuliert, das **Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH)**, welches die Ausschüttung des adrenocorticotropen Hormons (ACTH) stimuliert, das **Releasing-Hormon der glandotropen Sexualhormone (Gn-RH)**, welches die Ausschüttung der glandotropen Sexualhormone FSH und LH stimuliert, das **Growth-Hormon-Releasing-Hormon (GH-RH)**, welches die Ausschüttung des Wachstumshormons stimuliert, und das **Prolaktin-Releasing-Hormon (PRL-RH)**, welches die Ausschüttung von Prolaktin stimuliert. Zu den Inhibiting-Hormonen gehören das **Growth-Hormon-Inhibiting-Hormon (GH-IH)**, welches die Ausschüttung des Wachstumshormons hemmt und das **Prolaktin-Inhibiting-Hormon (PRL-IH)**, welches die Prolaktinausschüttung hemmt.



7.6 Aufbau des Hypothalamus-Hypophysen-Systems. Aus der hypophyseotropen Zone des Hypothalamus werden die Releasing-Hormone (Liberine) und die Inhibiting-Hormone (Statine) in den Portalkreislauf der Hypophyse abgegeben. Sie bewirken im Hypophysenvorderlappen (Adenohypophyse) die Ausschüttung der glandotropen Hormone ACTH, TSH, FSH, LH, des Wachstumshormons, MSH und Prolaktin. In den Kerngebieten des Hypothalamus (Nuclei paraventriculares und supraoptici) werden die Hypophysenhinterlappenhormone ADH (antidiuretisches Hormon) und Oxytocin gebildet. Sie wandern über neuronale Axone durch den Hypophysenstiel in den Hypophysenhinterlappen (Neurohypophyse) und werden dort in das Kapillarnetz abgegeben.

Die Steuerung der Hormonsekretion des Hypophysenvorderlappens (Adenohypophyse) durch diese Releasing- oder Inhibiting-Hormone erfolgt dabei rhythmisch oder pulsatil, d. h. durch kurze intermittierende Hormonabgaben. Die Ursache dafür liegt im Hypothalamus, der eine innere Uhr mit verschiedenen endogenen Rhythmen enthält. Diese Rhythmen können in ihrer Periodenlänge sehr unterschiedlich sein. Ultrakurze pulsatile Rhythmen findet man für Gn-RH mit ca. vier Abgaben pro Minute. Circadiane Rhythmen findet man für CRH und noch längere Rhythmen über Tage oder Monate findet man für die Steuerung des Menstruationszyklus oder in der Schwangerschaft.

Neben dieser hypophyseotropen Zone, die die Hormonsekretion durch den Hypophysenvorderlappen kontrolliert, findet man weitere Kerngebiete des Hypothalamus, die die Hormonsekretion des **Hypophysenhinterlappens** (Neurohypophyse) steuern. Es sind dies die Nuclei supraoptici und die Nuclei paraventriculares. Sie bilden die Hypothalamushormone **Oxytocin** und **Vasopressin** (antidiuretisches Hormon, ADH). Die Hormone werden über die Axone von Nervenzellen in den Hypophysenhinterlappen-

Das Hypothalamus-Hypophysen-System stellt das höchste hormonelle Kontrollorgan im Körper dar. Es fungiert auch als funktionelle Brücke zum Nervensystem. !

pen transportiert, dort gespeichert und bei Bedarf abgegeben. Deshalb werden diese Neurohormone oft auch als Hypophysenhinterlappenhormone bezeichnet.

Bei Schädigung des Hypothalamus oder der Hypophyse können schwere Störungen des Hormonhaushaltes auftreten. So kann der Hypophysenstiel bei einem Schädelbasisbruch beschädigt werden oder auch komplett abreißen und dadurch zu wenig oder keine Releasing-Hormone und unter Umständen auch kein Oxytocin und Vasopressin in die Hypophyse gelangen. Sekundäre Folge kann sich schließlich ein Mangel an peripheren Hormonen einstellen, die deshalb substituiert werden müssen. Ohne diesen Ersatz führt ein Ausfall des Hypothalamus-Hypophysen-Systems zum Tod.

Hypophyse

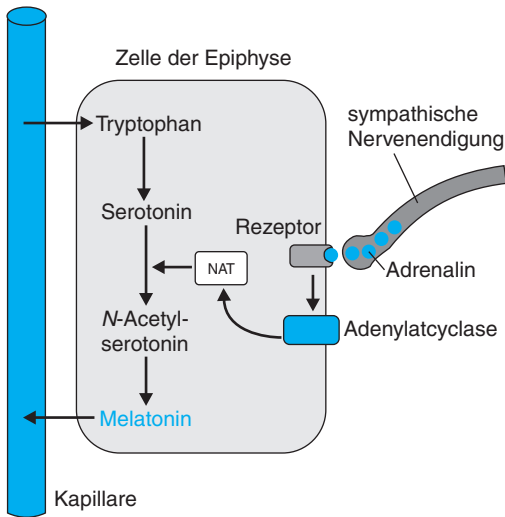
Aus dem Hypophysenvorderlappen (Adenohypophyse) werden verschiedene Hormongruppen sezerniert. Die glandotropen Hormone regulieren nachfolgende Hormondrüsen, andere Hormone wirken direkt auf die Zielzellen. Zu den glandotropen Hormonen gehören die **Gonadotropine**. Das **luteinisierende Hormon (LH)** und das **follikelstimulierende Hormon (FSH)** stimulieren die Aktivität der Keimdrüsen und regulieren die Sexualhormone Östrogen, Gestagen und Testosteron. Das **thyreoideastimulierende Hormon (TSH)** reguliert die Funktion der Schilddrüse und das **adrenocorticotrope Hormon (ACTH)** stimuliert die Ausschüttung der Glucocorticoide und der Mineralocorticoide aus der Nebenniere. Zu den Hormonen, die direkt auf die Zielzellen wirken, gehört das **Wachstumshormon (Growth-Hormon, GH)**, das auch als **Somatotropin** bezeichnet wird. Wie in Kapitel 3 bereits erwähnt wurde, fördert es das Zellwachstum und die Zellvermehrung, stimuliert den Fett- und Glykogenabbau und erhöht langfristig den Blutzuckerspiegel. Ein Mangel führt zu Klein- oder Minderwuchs, ein Überschuss zu Akromegalie (Riesenwuchs).

! Die Hypophyse ist funktionell in den Vorderlappen (Adenohypophyse) und den Hinterlappen (Neurohypophyse) unterteilt.

Prolaktin aktiviert die Milchproduktion in der Brustdrüse, beeinflusst die Immunabwehr, hemmt die Ausschüttung der Gonadotropine und hat eine große Bedeutung für die Reproduktion. Das **melanocytenstimulierende Hormon (MSH)** wird zusammen mit ACTH ausgeschüttet und beeinflusst über die Melanocyten die Hautpigmentierung.

Hormone der Epiphyse

Oberhalb des Mittelhirns befindet sich im ZNS die **Zirbeldrüse (Corpus pineale)**, die auch als Pinealorgan oder **Epiphyse** bezeichnet wird. Sie sezerniert das Hormon **Melatonin**, das aus dem Neurotransmitter Serotonin synthetisiert wird (► Abb. 7.7) und dessen genaue Aufgabe noch nicht vollständig geklärt ist. Da die Epiphyse bei manchen Wirbeltieren lichtempfindlich ist, wird vermutet, dass auch die Epiphyse des Menschen Teil eines photoendokrinen Systems ist und über ihre **Lichtempfindlich-**



7.7 Synthese und Ausschüttung von Melatonin aus der Epiphyse (Pinealorgan). Eine endogene circadiane Rhythmik steuert im Zusammenspiel mit dem Tag/Nacht-Wechsel die NAT-Synthese. Das Lichtsignal gelangt vom Auge über sympathische Bahnen zur Epiphyse. Melatonin wird nur während der Dunkelphase synthetisiert und dann sofort in das Blut ausgeschüttet. NAT, *N*-Acetyltransferase. (Verändert nach Wehner und Gehring 2007.)

keit verschiedene **circadiane Rhythmen** im Körper steuert. Dafür spricht auch, dass die Melatoninausschüttung bei Dunkelheit aktiviert und bei Helligkeit gehemmt wird. Melatonin wurde zeitweilig als „Wunderdroge“ zur Wiederherstellung des Schlaf-Wach-Rhythmus bei Jetlag nach Langstreckenflügen verwendet. Diese Anwendung ist aber zweifelhaft, weil es in höherer Dosierung offensichtlich kanzerogen ist. Ihm wird außerdem eine positive Wirkung auf das Immunsystem zugeschrieben.

Die Epiphyse sezerniert das auch als Schlafhormon bekannte Melatonin und verbindet so die lichtempfindlichen neuronalen Strukturen der inneren Uhr mit dem endokrinen System.

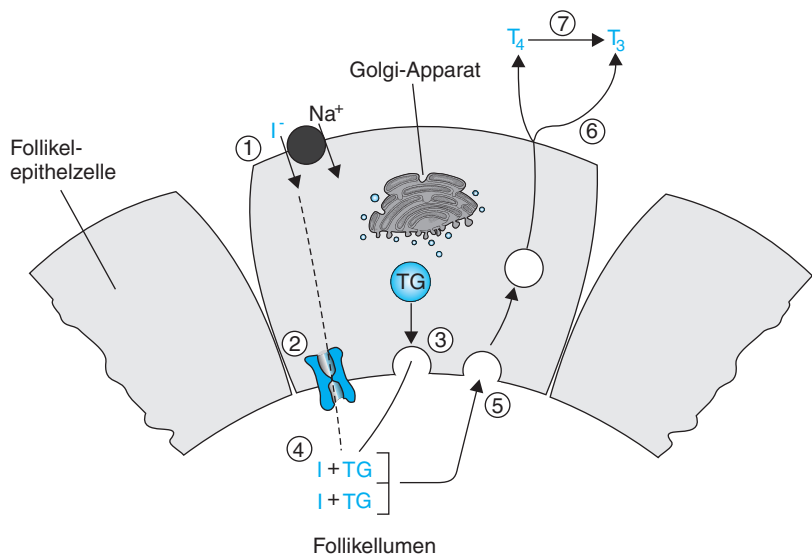
Schilddrüsenhormone

In der Halsregion liegt vor der Luftröhre in Höhe des Schildknorpels des Kehlkopfs die **Schilddrüse** (Glandula thyroidea). Das hufeisenförmige Organ ist etwa 25 g schwer. Seine Seitenlappen sind durch den Isthmus, eine Gewebebrücke, verbunden. An der Rückseite der Schilddrüse liegen vier kleine Knoten, die als **Nebenschilddrüse** bezeichnet werden. Beide Drüsen schütten verschiedene Hormone aus, die auf unterschiedliche hormonelle Regelkreise wirken.

Biosynthese der Schilddrüsenhormone

Das Schilddrüsengewebe wird durch Bindegewebe in einzelne Lappen geteilt, von denen jeder aus vielen kleinen Bläschen, den Follikeln, besteht. Die Follikelwand wird von Epithelzellen gebildet, die sich ringförmig um einen Hohlraum gruppieren (► Abb. 7.8). Die Follikelzellen produzieren die beiden iodhaltigen Schilddrüsenhormone.

mone **Thyroxin** (Tetraiodthyronin, T_4) und **Triiodthyronin** (T_3), die Derivate der Aminosäure Tyrosin darstellen. Die einzelnen Syntheseschritte sind in Abbildung 7.8 dargestellt. Zunächst produziert der Golgi-Apparat der Follikel-epithelzelle das Protein **Thyreoglobulin**. Thyreoglobulin wird durch Exocytose in das Follikellumen abgegeben. Gleichzeitig nehmen die Epithelzellen an ihrer basolateralen Seite über einen Na^+ -gekoppelten Cotransport **Iodid** (I^-) auf. Iodid wird über einen apikalen Kanal ebenfalls in das Follikellumen sezerniert und dort zu Iod oxidiert. Daraufhin wird das Thyreoglobulin an den Tyrosinresten iodiert. Jeweils zwei dieser Reste verbinden sich, sodass im Thyreoglobulin Strukturen entstehen, die entweder vier (Thyroxin, T_4) oder drei (Triiodthyronin, T_3) Iodatome enthalten. Diese Struktur wird im Follikellumen solange in kolloidaler Form gespeichert, bis sie zur Sekretion benötigt wird. Dazu wird das iodiierte Thyreoglobulin durch Endocytose in die Zelle aufgenommen und T_3 und T_4 enzymatisch vom Globulin abgespalten und in das Blut abgegeben. Dort werden die Moleküle an das **thyroxinbindende Globulin** (TBG) gebunden und zu den Zielzellen transportiert. T_4 hat eine Halbwertszeit von sieben Tagen, T_3 eine von einem Tag. Während T_4 biologisch kaum wirksam ist, stellt T_3 das eigentlich wirksame Schilddrüsenhormon dar. Es entsteht zu über 80% erst in den Zielzellen, indem Iod durch das Enzym 5'-Deiodase aus Thyroxin abgespalten wird.



7.8 Biosynthese der Schilddrüsenhormone Triiodthyronin (T_3) und Thyroxin (T_4). (1) Iodionen werden durch einen Na^+ -gekoppelten Transport aus dem Blut aufgenommen und durch einen Ionenkanal (2) in das Follikellumen sezerniert. Die Follikel-epithelzellen synthetisieren im Golgi-Apparat das Protein Thyreoglobulin (TG), das durch Exocytose (3) in das Follikellumen abgegeben wird. Dort wird das zu Iod oxidierte Iodid an das Tyrosin des Thyreoglobulins gebunden. Jeweils zwei solcher Komplexe verbinden sich und werden wieder in die Follikel-epithelzelle aufgenommen (5). Durch Spaltung bildet sich T_4 und T_3 , die in das Blut abgegeben werden (6). Die Schilddrüse bildet hauptsächlich T_4 , das in der Peripherie zum wesentlich wirksameren T_3 deiodiert wird (7). (Verändert nach Schmidt, Lang und Thews 2005.)

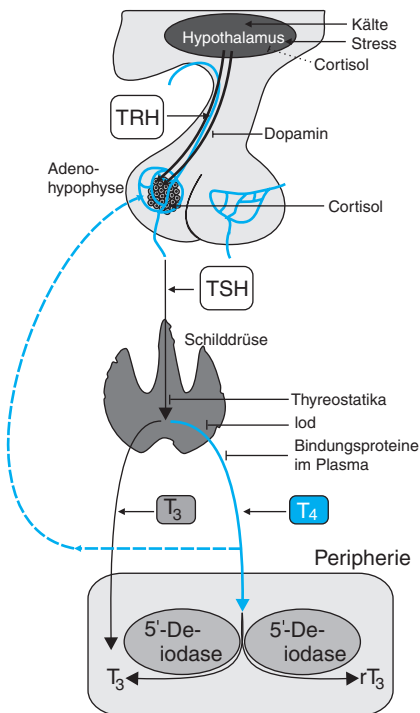
Die parafollikulären Zellen der Schilddrüse werden auch als **C-Zellen** bezeichnet. Sie bilden das Hormon **Calcitonin**, das den Knochenstoffwechsel reguliert, indem es den Einbau von Calcium und Phosphat in die Knochensubstanz fördert und die Aktivität der Osteoklasten hemmt (s. auch Abb. 3.2).

Regelkreis der Schilddrüsenhormone

Abbildung 7.9 zeigt das gesamte Regulationsschema der Schilddrüsenhormone, angefangen vom Hypothalamus, über die Hypophyse, die Schilddrüse bis in die Peripherie zu den Zielzellen. Vom Hypothalamus wird das Releasing-Hormon TRH in den Hypophysenvorderlappen (Adenohypophyse) abgegeben. Dieser stimuliert wiederum die Schilddrüse über das thyroideastimulierende Hormon TSH. Dieses bewirkt in der Schilddrüse eine vermehrte Bildung von T_3 und T_4 und stimuliert ihre Freisetzung aus dem Kolloidspeicher des Follikellumens und ihren Übertritt in das Blut.

Die Biosynthese der Schilddrüsenhormone T_3 und T_4 findet in den Follikelepithelzellen und im Follikellumen statt. Voraussetzung ist eine ausreichende Iodaufnahme. Schilddrüsenhormone beeinflussen den Stoffwechsel, das Wachstum und die Reifung sowie das Nervensystem. Die parafollikulären C-Zellen bilden das Calcitonin, das auch den Knochenstoffwechsel reguliert.

Der Regelkreis der Schilddrüsenhormone reicht vom Hypothalamus über die Hypophyse zur Schilddrüse und weiter zu den Zielzellen.



7.9 Regulation der Schilddrüsenfunktion. Im Hypothalamus wird nach Stimulation durch verschiedene Reize das Thyreotropin-Releasing-Hormon (TRH) abgegeben. Es bewirkt die Ausschüttung von thyroideastimulierendem Hormon (TSH) aus der Adenohypophyse. Dieses stimuliert in der Schilddrüse die Produktion von Triiodthyronin (T_3) und Thyroxin (T_4). In der Peripherie wird T_4 zu dem wesentlich wirksameren T_3 deiodiert. Kälte und Stress fördern, Cortisol und Dopamin hemmen diesen Regulationsmechanismus. (Verändert nach Klinke, Pape und Silbernagl 2005.)

Wirkungen der Schilddrüsenhormone

Thyroxin (T_4) und hauptsächlich Triiodthyronin (T_3) binden an spezielle Rezeptoren im Zellkern der Zielzellen und aktivieren über eine Genaktivierung ein breites Spektrum von Reaktionen. Generell stimulieren Schilddrüsenhormone den **Stoffwechsel** und wirken auf alle Organe des Körpers. Insbesondere werden Energieumsatz und **Wärmeproduktion** gesteigert, der Abbau von Fetten und Glykogen in die Wege geleitet, aber auch **Wachstum** und **Reifung** gefördert. Besonders auffällig ist die Wirkung auf das **Nervensystem**: so wird die Aktivität der Nervenzellen und der Muskelzellen erhöht, was zu einer übersteigerten Nervosität, Herzrasen und Muskelkrämpfen führen kann.

Schilddrüsenerkrankungen

Sowohl der Überschuss als auch der Mangel an Schilddrüsenhormonen ruft erhebliche Störungen und Krankheiterscheinungen hervor. Außerdem kann die Schilddrüse unabhängig oder gleichzeitig mit diesen hormonellen Funktionsstörungen auch pathologisch vergrößert sein (**Struma**).

Schilddrüsenüberfunktion

Bedingt durch Entzündungen des Schilddrüsengewebes (**Thyreoiditis**) oder einen gutartigen Schilddrüsentumor (**Adenom**) kann es zur Überproduktion von Schilddrüsenhormonen kommen (**Hyperthyreose**). Der Grundumsatz des Stoffwechsels erhöht sich, was zu Gewichtsabnahme, erhöhter Körpertemperatur sowie Unruhe und Schlaflosigkeit führt. Eine weitere häufige Ursache einer Überfunktion ist **Morbus Basedow**, eine Autoimmunkrankheit, bei der Autoantikörper gegen die TSH-Rezeptoren im Schilddrüsengewebe eine andauernde Hormonstimulation auslösen.

Schilddrüsenunterfunktion

Eine **Hypothyreose** führt zu Gewichtszunahme, einer auffällig angeschwollenen Hautverdickung (**Myxödem**), sowie zu Müdigkeit und nachlassender geistigen Leistungsfähigkeit. Ursache ist immer ein Untergang von funktionsfähigem Schilddrüsengewebe, entweder als Spätfolge einer Thyreoiditis oder bei angeborenen Schilddrüsendefekten mit Entwicklungsstörungen, die die körperliche und geistige Entwicklung verlangsamen (**Kretinismus**).

Struma

Ein Struma ist eine kropfartige Vergrößerung der Schilddrüse. Sie kann gleichmäßig (Struma diffusa) oder knotig (Struma nodosa) auftreten und ist meist durch eine mangelnde Iodaufnahme bedingt. Durch den Iodmangel kommt es zu einer verminderten Bildung von T_3 und T_4 . Dadurch wird die TSH-Ausschüttung angeregt, wodurch sich die Follikel stark vermehren. Ein Struma kann auch durch maligne Ent-

artung der Follikelzellen entstehen, die zu tumorartigen Schilddrüsenknoten (Karzinomen) führen.

Hormone der Nebenschilddrüse

Die Nebenschilddrüsen werden auch als Epithelkörperchen bezeichnet und bestehen aus vier Knötchen an der Rückseite der Schilddrüse. Sie bilden das **Parathormon (PTH)**, das im Zusammenspiel mit Calcitonin ebenfalls in die Regulation des Knochenstoffwechsels eingreift. PTH aktiviert die Osteoklasten und erhöht damit den Knochenabbau und den Calciumspiegel des Blutes. Außerdem vermindert es die Calciumausscheidung der Niere und erhöht die Calciumresorption im Darm (s. auch Abb. 3.2).

Die häufigste Folge einer zu radikalen Schilddrüsenoperation, bei der versehentlich die Epithelkörperchen entfernt wurden, ist eine Unterfunktion der Nebenschilddrüse, die als **Hypoparathyreoidismus** bezeichnet wird. Infolge eines zu niedrigen Calciumspiegels im Blut kommt es dann zu einer Überfunktion des Nervensystems und der Muskulatur mit Krämpfen. Eine Überfunktion (**Hyperparathyreoidismus**) kann durch gutartige Tumoren entstehen und führt zu erhöhten Calciumablagerungen in Knochen, Haut und Nieren mit der Folge von Nierensteinen und Knochenschmerzen.

Schilddrüsenhormone steuern Wachstum und Reifung sowie den Stoffwechsel des Körpers. Eine Überproduktion führt zu Überreaktionen des Stoffwechsels und psychischen Störungen, eine Unterfunktion zu Müdigkeit und geistiger Verlangsamung. Durch Iodmangel kann es zu Kropfbildung kommen. !

Die Nebenschilddrüse bildet das Parathormon, das zusammen mit Calcitonin und Vitamin D den Knochenstoffwechsel reguliert. !

Nebennierenhormone

Am oberen Pol der paarigen Nieren sind die beiden kleinen, nur etwa 5 g schweren Nebennieren lokalisiert (► Abb. 7.10), bei denen man Nebennierenrinde und Nebennierenmark unterscheidet.

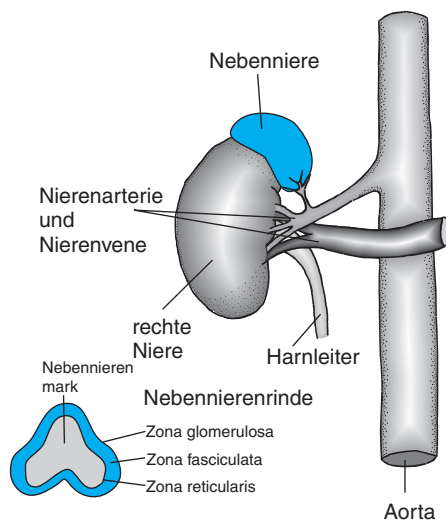
Hormone der Nebennierenrinde

Die Zellen der Nebennierenrinde (**Cortex**) machen etwa 70% des gesamten Volumens der Nebenniere aus, die Bezeichnung Rinde ist daher ein wenig irreführend. Histologisch unterteilt sich die **Nebennierenrinde** in drei Zonen (► Abb. 7.11), die jeweils unterschiedliche Hormone bilden. Die äußere **Zona glomerulosa** bildet das Mineralocorticoid **Aldosteron**, die mittlere **Zona fasciculata** die Glucocorticoide, z. B. **Cortisol**, und die innere **Zona reticularis** bildet geringe Mengen von Sexualhormonen, vorwiegend Androgene. Alle diese Hormone sind **Steroidhormone**, d. h. sie stammen che-

Histologisch lassen sich bei der Nebenniere Rinde und Mark unterscheiden, die sich wiederum in verschiedene hormonbildende Schichten unterteilen. !

7.10 Anatomie der Nebenniere.

Die Nebenniere sitzt der Niere auf. Im Querschnitt ist die Unterteilung in Rinde (blau) und Mark (grau) zu erkennen. Die Nebennierenrinde besteht aus drei Schichten (Zona glomerulosa, Zona fasciculata, Zone reticularis). (Verändert nach Huch und Jürgens 2007.)

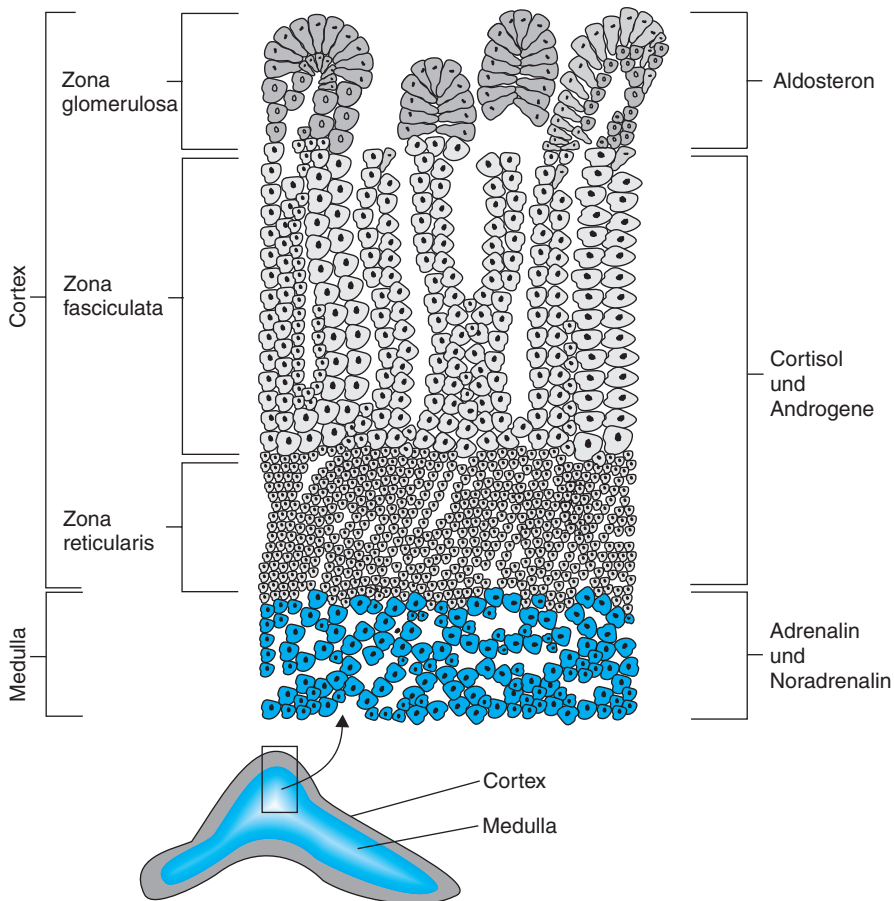


misch vom Cholesterin ab, sind lipidlöslich und können durch die Zellmembran in das Cytosol eindringen, wo ihre Rezeptoren lokalisiert sind.

Mineralocorticoide

Aldosteron, das wichtigste Mineralocorticoid, reguliert den Wasser- und Salzhaushalt des Körpers, indem es die Resorption von Natrium fördert und die Abgabe von Kalium in der Niere stimuliert. Sein genauer Wirkungsmechanismus wird in Kapitel 13 beschrieben. Reguliert wird es durch das **Renin-Angiotensin-Aldosteron-System** und bei Salzangel, niedrigem Blutdruck oder geringem Blutvolumen ausgeschüttet. Nach seiner Ausschüttung bindet es im Blut mit einer Halbwertszeit von 20 min an Transportproteine. Seine zelluläre Wirkung wird über cytosolische Rezeptoren vermittelt, die bei der Bindung des Hormons eine Genaktivierung und damit die Synthese von funktionellen Proteinen (Na^+/K^+ -ATPase) und Signalstoffen bewirken. Diese Proteine werden als **aldosteroninduzierte Proteine** (AIPs) bezeichnet. Aldosteron wirkt auch auf andere elektrolyttransportierende Gewebe wie den Darm, Schweiß- und Speicheldrüsen. In nichtepithelialen Geweben hat es zusätzlich Wirkungen. So fördert es im Herzen die Bildung von Bindegewebe, und es wirkt im Gehirn, wo es den Salzappetit steigert.

Störungen der Aldosteronproduktion und -ausschüttung haben stets gravierende Folgen. Ein **primärer Hyperaldosteronismus** kann durch einen hormonproduzierenden Tumor ausgelöst werden und führt zu **Morbus Cushing**, ein Krankheitsbild, das durch Bluthochdruck, Fettsucht, Vollmondgesicht, Ödeme, Leistungsabfall, Impotenz und Steroiddiabetes gekennzeichnet ist. Vielfach treten diese Symptome auch als Folge einer lang andauernden Cortisontherapie auf. Ursache für Morbus Cushing können auch Störungen der CRH- und ACTH-Produktion sein. Häufiger jedoch tritt der **sekundäre Hyperaldosteronismus** auf, der Folge einer gesteigerten



7.11 Gewebeschichten der Nebenniere. Die Rinde (Cortex) besteht aus drei Schichten. In der Zona glomerulosa wird das Mineralocorticoid Aldosteron gebildet, in der Zona fasciculata hauptsächlich Corticosteroide und in der Zona reticularis Androgene. Das Nebennierenmark (Medulla) ist blau eingezeichnet. Hier werden die Catecholaminhormone Adrenalin und Noradrenalin gebildet.

Reninausschüttung ist. Häufige Ursache dafür ist eine verengte **Nierenarterie (Stenose)**, die zu einer massiven Erhöhung des Blutdrucks führt.

Ein **Aldosteronmangel (Hypoaldosteronismus)** kann durch Gewebeschädigung, Enzymdefekte oder genetische Defekte des Mineralocorticoidrezeptors oder des epithelialen Natriumkanals (ENaC) auftreten. Letzteres Krankheitsbild wird als **Pseudoaldosteronismus** bezeichnet.

Das Mineralocorticoid Aldosteron wird in der äußersten Rindenschicht gebildet und reguliert den Wasser- und Elektrolythaushalt des Körpers. Seine überschießende oder mangelhafte Produktion führt zu schweren Stoffwechselstörungen.

Glucocorticoide

Der wichtigste Vertreter der Glucocorticoide beim Menschen ist das **Cortisol**. Es wird unter dem Einfluss von ACTH in der Zona fasciculata gebildet, und seine Ausschüttung erfolgt **tagesrhythmisch** mit einem Maximum in den frühen Morgenstunden. Da auch Stress seine Ausschüttung stimuliert, wird es oft auch als Stresshormon bezeichnet. Außer Cortisol werden in der mittleren Zone der Nebennierenrinde aber auch die Hormone **Cortison** und **Corticosteron** produziert.

! Glucocorticoide, insbesondere Cortisol, werden tagesrhythmisch sezerniert. Sie steigern den Energieumsatz, hemmen Entzündungen und supprimieren das Immunsystem. Bei Überproduktion oder lang anhaltender intensiver Cortisontherapie (Prednisolon) entsteht Morbus Cushing.

Glucocorticoide steigern Stoffwechselprozesse, in dem sie Energie in Form von Glucose bereitstellen (Gluconeogenese) und den Fett und Eiweißabbau stimulieren. Sie hemmen Entzündungsvorgänge (antiallergischer Effekt), hemmen die Lymphocyten (immunsuppressive Wirkung), wirken antientzündlich auf die Wundheilung, verursachen aber auch Knochenabbau (Osteoporose).

Eine Überproduktion von Glucocorticoiden führt ebenfalls zum schon erwähnten **Morbus Cushing**. Die Erkrankung kann aber auch durch eine zu intensive Cortisontherapie entstehen und wird dann als iatrogenes Cushing-Syndrom bezeichnet. Neben den schon erwähnten Krankheitszeichen wird die ACTH-Ausschüttung durch negative Rückkopplung gehemmt. Dadurch wird die körpereigene Glucocorticoidproduktion blockiert, und bei einem abrupten Absetzen einer Cortisontherapie droht ein lebensgefährliches Versagen der Nebennierenfunktion. Deshalb muss eine lang dauernde Cortisontherapie über Wochen und Monate schrittweise abgesetzt werden.

Sexualhormone der Nebennierenrinde

Sowohl bei Männern als auch bei Frauen werden in der Nebennierenrinde auch Sexualhormone oder deren Vorstufen produziert. Dies betrifft die männlichen Sexualhormone (**Androgene**) und die weiblichen Sexualhormone (**Östrogene**). Das wichtigste hier produzierte Androgen ist **Dehydroepiandrosteron** (DHEA), das als Hormonvorstufe erst in den jeweiligen Zielzellen in **Testosteron** oder **Östrogene** umgewandelt wird. Androgene und Östrogene werden sowohl bei Männern als auch bei Frauen gebildet, allerdings ist die jeweilige Menge geschlechtsspezifisch unterschiedlich. So produziert die Nebennierenrinde bei Männern größere Mengen von Androgenen aber auch geringe Mengen von Östrogenen. Bei Frauen ist es umgekehrt. Wenn sich dieses Verhältnis bei Frauen verändert und es zu einer Überproduktion von Testosteron kommt, führt das zur **Vermännlichung** (Virilisierung) mit verstärkter Körperbehaarung und Glatzenbildung im Alter.

! Die Nebennierenrinde produziert auch männliche und weibliche Sexualhormone, von denen besonders die Androgene stark anabol wirken und Muskulatur aufbauen. Bei Missbrauch (anaboles Doping) kommt es zu einer Virilisierung und schweren bleibenden Leberschädigungen.

Die Androgene der Nebennierenrinde wirken stark **anabol** und führen insbesondere in der **Pubertät** zu einem verstärkten Proteinaufbau. Androgene können zwar therapeutisch eingesetzt werden, der Missbrauch synthetischer **Anabolika** schädigt den Körper jedoch dauerhaft (Leber, Fruchtbarkeit) und steht als **Hormondoping** beim Leistungssport unter strenger Überwachung.

Hormone des Nebennierenmarks

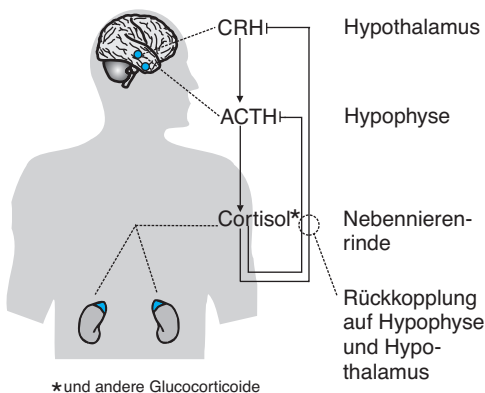
Das Nebennierenmark (**Medulla**) entspricht hinsichtlich seiner Entwicklung einem sympathischen Anteil des vegetativen Nervensystems. Deshalb bilden seine Zellen Substanzen, die sowohl als **Transmitter** als auch als **Hormone** fungieren. Es sind dies die **Catecholamine** Adrenalin und Noradrenalin. Unter Normalbedingungen werden sie in einer niedrigen Konzentration fortwährend freigesetzt. Ihre hauptsächliche Wirkung zielt auf die Mobilisierung der Stoffwechselenergie unter besonderen Bedingungen, und deshalb wird ihre Ausschüttung unter Stressbedingungen maximal gesteigert.

Situationen, die im Körper Stress auslösen, können sowohl psychischer Natur sein als auch auf besonderen physischen Ereignissen beruhen. Dazu gehören Infekte ebenso wie operative Eingriffe oder große körperliche Anstrengungen. Diese Bedingungen setzen im Körper eine **zweistufige Stressreaktion** in Gang (► Abb. 7.12).

Zunächst aktiviert Stress den **Hypothalamus**, der das Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH) ausschüttet. Dies führt in der **Hypophyse** zur Freisetzung von ACTH, das wiederum die Nebennierenrinde und die Ausschüttung von Glucocorticoiden stimuliert. In der zweiten Phase wird dann über das sympathische Nervensystem das Nebennierenmark stimuliert und eine massive Freisetzung der Catecholamine **Adrenalin** (zu ca. 80%) und **Noradrenalin** (zu ca. 20%) induziert. Der Blutspiegel dieser Hormone erhöht sich innerhalb von Minuten. Die Folge ist eine breite Wirkung auf alle Organe, die die körperliche Leistungsfähigkeit positiv beeinflussen. Die Herzfrequenz wie auch die Muskelkontraktionskraft, die Atmung und die Glucosefreisetzung in der Leber werden gesteigert. Dem Körper wird durch diese Maßnahmen eine **Alarm- und Fluchtreaktion** möglich.

Bei den Stressfaktoren unterscheidet man zwischen **Distress** (schlechtem Stress), der aus unbewältigten emotionalen Situationen entstehen kann, und **Eustress** (positiver Stress), der eine natürliche positive Aktivierung und Leistungssteigerung her-

Das Nebennierenmark produziert die Catecholamine Adrenalin und Noradrenalin. Sie werden unter Stress freigesetzt und ermöglichen dem Körper Abwehr- und Fluchtreaktionen. Ihre Regulation erfolgt über das Hypothalamus-Hypophysen-System und ACTH.



7.12 Regulation der Ausschüttung von Glucocorticoiden aus der Nebennierenrinde. Aus dem Hypothalamus wird das Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH) ausgeschüttet. Es veranlasst die Adenohypophyse zur Ausschüttung des adrenocorticotropen Hormons (ACTH). Dieses bewirkt in der Nebennierenrinde die Freisetzung von Corticosteroidhormonen wie Cortisol. Dieser Vorgang wird während einer Stressreaktion noch intensiviert. (Verändert nach Huch und Jürgens 2007.)

vorruft und auch das Immunsystem stärkt. Eustress resultiert aus positiv bewältigten Situationen.

Andere endokrin aktive Gewebe

Neben den bisher behandelten klassischen Hormondrüsen gibt es noch weitere hormonproduzierende Organe und Gewebe, die hier nur kurz behandelt werden.

Sexualhormone

Die Sexualhormone werden hauptsächlich in den weiblichen (Eierstöcke) und den männlichen Geschlechtsorganen (Hoden) gebildet. Sie werden im Zusammenhang mit der Reproduktion und der Ontogenese des Menschen in Kapitel 14 behandelt.

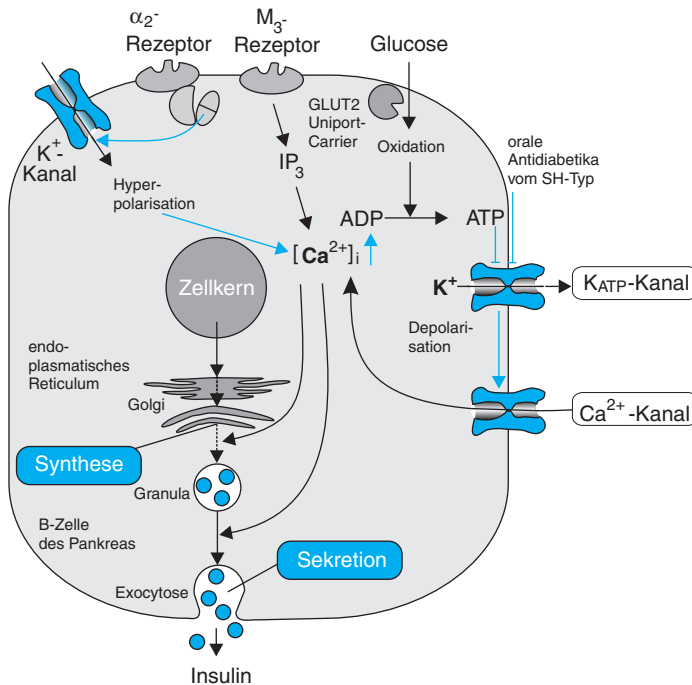
Hormone des Pankreas

Innerhalb der Bauchspeicheldrüse befinden sich hormonproduzierende Gewebebezirke, die als **Langerhans-Inseln** bezeichnet werden. Sie enthalten verschiedene Zelltypen, die unterschiedliche Hormone produzieren. Den größten Anteil der Zellmasse stellen die **B-Zellen**, die das Hormon **Insulin** ausschütten. Es reguliert im Zusammenspiel mit dem Hormon **Glucagon**, das in den A-Zellen produziert wird, den Blutzuckerspiegel. In den **D-Zellen** wird (ebenso wie im Hypothalamus) das Hormon **Somatostatin** hergestellt, das die Sekretion von Magensaft- und Bauchspeichelsekret sowie die Magenbewegung hemmt.

Der Regelkreis des blutzuckersenkenden Hormons **Insulin** wurde schon in Abbildung 7.3 als allgemeines Beispiel einer Hormonregulation dargestellt. Die zellulären Vorgänge, die in den B-Zellen zur Insulinsekretion führen, sind in Abbildung 7.13 dargestellt. Die Plasmakonzentration von Glucose ist der wichtigste Auslöser der Insulinausschüttung. Glucose wird über einen Carriertransport in die Zelle aufgenommen und glykolytisch abgebaut. Das dabei entstehende ATP hemmt ATP-sensitive K^+ -Kanäle, die zur Aufrechterhaltung des Ruhepotenzials notwendig sind. Diese Hemmung bewirkt eine Depolarisation der Zelle, wodurch sich spannungsabhängige Ca^{2+} -Kanäle öffnen. Dadurch erhöht sich die intrazelluläre Ca^{2+} -Konzentration, was zu einer Stimulation der Insulinausschüttung führt. Das Insulin wird in den B-Zellen über Proteinsynthese gebildet und in intrazellulären Vesikeln verpackt, deren Inhalt dann durch die Ca^{2+} -Stimulation exocytotisch abgegeben werden.

Die Insulinausschüttung wird durch eine Reihe von anderen Faktoren moduliert. So sensibilisieren **gastrointestinale Hormone** wie Gastrin, Sekretin, Cholecystokinin u. a. die Empfindlichkeit der B-Zellen für Glucose und bewirken dadurch eine gesteigerte Insulinsekretion. Eben-

! Insulin und sein Gegenspieler Glucagon regulieren den Blutzuckerspiegel. Dabei spielen die Zellen der Langerhans-Inseln in der Bauchspeicheldrüse eine zentrale Rolle. Ein Insulinmangel oder eine eingeschränkte Insulinwirkung führen zu Diabetes mellitus (Typ I oder Typ II).



7.13 Zellulärer Mechanismus der Insulinsekretion. Der auslösende Reiz ist die Glucoseaufnahme in die B-Zellen und ATP wird synthetisiert, das K⁺-Kanäle hemmt. Dadurch wird die Zelle depolarisiert, was einen Ca²⁺-Einstrom auslöst. Es folgt die Exozytose von insulinhaltigen Vesikeln. Dieser Prozess wird durch den Parasympathicus stimuliert, der über muscarinerge M₃-Rezeptoren und Inositoltrisphosphat eine intrazelluläre Ca²⁺-Erhöhung bewirkt. Der Sympathicus wirkt hemmend auf die Insulinsekretion, indem über α-Rezeptoren und G-Proteine K⁺-Kanäle aktiviert werden, die eine Hyperpolarisation der Zelle bewirken. Orale Antidiabetika vom Sulfonyl-Harnstoff-(SH-)Typ binden direkt an die ATP-sensitiven K⁺-Kanäle, die daraufhin geschlossen werden. (Verändert nach Klinke, Pape und Silbernagl 2005.)

falls regulierend wirkt das **vegetative Nervensystem**. Während Acetylcholin die Insulinsekretion über M₃-Rezeptoren und Inositoltrisphosphat (IP₃) stimuliert, hemmt der Sympathikus mit Noradrenalin über α-Rezeptoren die Insulinausschüttung, indem K⁺-Kanäle aktiviert werden und die Zelle hyperpolarisiert. Das in den benachbarten D-Zellen hergestellte Somatotropin hemmt die Insulinausschüttung ebenso wie Glucagon.

Ein absoluter oder relativer Insulinmangel führt zur **Zuckerkrankheit** (Diabetes mellitus). Dabei ist ein absoluter Insulinmangel die Folge einer Autoimmunerkrankung, die zur Zerstörung der B-Zellen führt. Es entwickelt sich der **Diabetes mellitus Typ I**, bei dem die Patienten auf die Zufuhr von Insulin angewiesen sind. Viel häufiger tritt jedoch ein relativer Insulinmangel auf, der zum **Diabetes mellitus Typ II** führt. Hier ist im Körper ausreichend Insulin vorhanden, die Insulinkonzentration im Blut sogar oft erhöht. Die Krankheit entsteht durch die Unempfindlichkeit der Ziel-

Tabelle 7.2 Weitere Hormone des Körpers.

Hormon	Bildungsort	Wirkung	
		Stimulation	Hemmung
Gastrin	HG-Zellen der Magenschleimhaut	HCl (Magensaft), Gallensekretion, Pankreassekretion, Magenmotilität	
Cholecystokinin	Dünndarmschleimhaut	Pankreassekretion, Gallenblasenkontraktion, Darmmotilität	Magenmotilität
Sekretin	Dünndarmschleimhaut	Gallensekretion, Pankreassekretion (HCO_3)	Magenmotilität, Magensekretion
Somatostatin	Verdauungstrakt, D-Zellen im Pankreas, Inhibiting-Hormon des Hypothalamus	Gallensekretion, Pankreassekretion	Magenmotilität, Magensekretion
vasoaktives intestinales Peptid	enterische Neurone		Magenmotilität, Magensekretion
Renin	juxtaglomerulärer Apparat	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System	
Erythropoetin	Niere, Leber	Erythropoese	
ANP (atriales natriuretisches Peptid)	myoendokrine Zellen der Herzvorhöfe	Arteriolenquerschnitt, glomeruläre Filtration, Wasser u. Salzsekretion	Renin, Angiotensin, Aldosteron, ADH
Histamin	Mastzellen, ferner Neurotransmitter im Hypothalamus, Wirkung über H_1 - oder H_2 -Rezeptoren	Magensekretion (H_2), Herzfrequenz (H_2), glatte Muskulatur (H_1), Kapillarpermeabilität (H_1)	
Serotonin	Darmschleimhaut, Thrombocyten, Neurotransmitter im ZNS	erweitert Blutgefäße in Skelettmuskulatur, Herzfrequenz, Schlagkraft	verengt Blutgefäße in Lunge, Niere, Tonus der Darmmuskulatur und Bronchien
Prostaglandine	im ganzen Körper, mehrere Subtypen	Entzündungen, Schmerzen, Fieber	
Leptin	Fettgewebe		Appetit, Energieumsatz
Ghrelin	Magenschleimhaut	Appetit, Magenmotilität, Magensekretion	
Insulin	B-Zellen des Pankreas	Glykogensynthese, Glucoseaufnahme in Zellen, Blutzuckersenkung, Fett- und Proteinaufbau	Gluconeogenese, Fettabbau
Glucagon	A-Zellen des Pankreas	Gluconeogenese, Glykogenabbau, Fett- und Proteinabbau	

organe gegenüber dem Hormon. Häufig ist die Empfindlichkeit der Rezeptoren als Reaktion auf die dauerhaft erhöhte Insulinkonzentration reduziert, oder es treten genetische Defekte der Rezeptoren oder der zellulären Signaltransduktion auf.

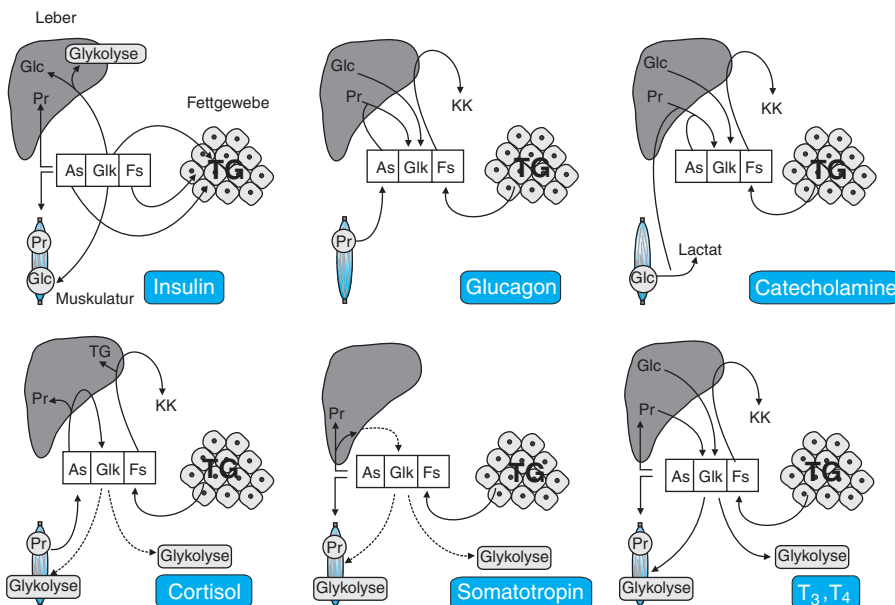
Therapeutisch kann man die Insulinausschüttung auch durch pharmakologische Hemmung des K^+ -Kanals erreichen. Dazu werden **Sulfonylharnstoffe** eingesetzt (► Abb. 7.13), die als **orale Antidiabetika** bezeichnet werden. In einem neueren Therapieverfahren werden Inselzellen in geeignete Patienten transplantiert.

Hormone des Darmtrakts

In den einzelnen Geweben der Darmabschnitte oder der akzessorischen Darmorgane (z. B. Leber, Gallenblase) wird eine Vielzahl von enterischen Hormonen gebildet, die in Tabelle 7.2 aufgeführt sind. Ihre Funktion wird in Kapitel 12 im Detail behandelt.

Hormone des Fettgewebes

Das Fettgewebe dient nicht nur zur Energiespeicherung, sondern produziert einige Hormone, die den Energieumsatz, das Körpergewicht, die Blutgerinnung und den



7.14 Die Wirkung verschiedener Hormone auf den Energiestoffwechsel und den Umsatz von Substraten im Körper. As, Aminosäuren; Fs, freie Fettsäuren; Glc, Glucose; Glk, Glykogen; KK, Ketonkörper; Pr, Proteine; TG, Triglyceride. Die Pfeile bezeichnen einen gesteigerten, die unterbrochenen Pfeile einen verminderten Substratumsatz. (Verändert nach Schmidt, Lang und Thews 2005.)

Gefäßtonus beeinflussen. Einige dieser Hormone sind in Tabelle 7.2 aufgeführt. Hervorzuheben ist das **Sättigungshormon Leptin**, das über das ZNS die Nahrungsaufnahme reguliert. Es steht im Gegensatz zu dem **Hungerhormon Ghrelin**, das in der Magenschleimhaut produziert wird. Leptin erhöht außerdem den peripheren Blutdruck und hemmt die Insulinsekretion im Pankreas.

In Abbildung 7.14 ist die Wirkung verschiedener Hormone auf den Energiestoffwechsel und die Umsetzung der energieliefernden Substrate dargestellt. Sie zeigt, dass eine Vielzahl von Hormonen neben ihren eigentlichen organspezifischen Wirkungen auch einen starken Einfluss auf den Energieumsatz in Leber, Muskel und Fettgewebe haben.

? Klausurfragen



1. Welche Arten von Hormonen gibt es, und nach welchen Kriterien werden sie eingeteilt? ☐
2. In welchen Organen werden im Körper welche Hormone gebildet? ☐
3. Welche generellen Unterschiede gibt es bezüglich der Interaktion von Hormonen mit ihren Rezeptoren und deren zellulärer Lokalisation? ☐
4. Über welche Mechanismen werden Wachstum und Größe der Hormondrüsen reguliert? ☐
5. Was versteht man unter der Hierarchie der Hormonausschüttung? ☐
6. Welche Hormone werden im Hypothalamus-Hypophysen-System gebildet? ☐
7. Was bewirken die Hormone der Epiphyse? ☐
8. Erklären Sie den Ablauf der Biosynthese der Schilddrüsenhormone. ☐
9. Welche Hormone werden in der Nebenschilddrüse gebildet, und welche Funktion haben sie? ☐
10. Welche Hormone werden in den verschiedenen Gewebeschichten der Nebenniere gebildet, und welche Funktion haben sie? ☐

Humanbiologie kompakt

Clauss, W.; Clauss, C.

2018, X, 458 S., Softcover

ISBN: 978-3-662-55849-2