

Endokrine Organe/Endokrinologie – Physiologie II

Powerpoint-Präsentation zur Vorlesung Humanbiologie 3

Prof. Dr. rer. nat. Thomas Wieder

(thomas.wieder@med.uni-tuebingen.de)

Universitäts-Hautklinik Tübingen

Liebermeisterstr. 25

D-72076 Tübingen

Laborgebäude: Röntgenweg 13/1

Tel.: 07071-2986871

Literaturauswahl

Biochemie

*D. Voet, J.G. Voet
Biochemistry, John Wiley & Sons*

*Römpf Online
www.roempp.com, Thieme Chemistry*

Physiologie/ Pathophysiologie

*D. U. Silverthorn
Physiologie, Pearson Studium*

*R. F. Schmidt, F. Lang, M. Heckmann
Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie,
Springer*

*R. Klinke, S. Silbernagl
Lehrbuch der Physiologie, Thieme*

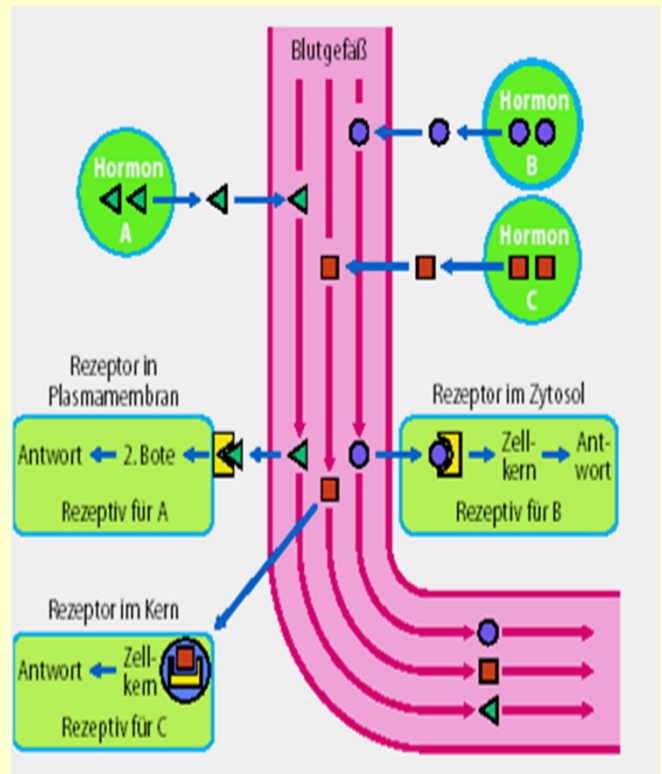
*S. Silbernagl, A. Despopoulos
Taschenatlas der Physiologie, Thieme*

*S. Silbernagl, F. Lang,
Taschenatlas der Pathophysiologie, Thieme*

Hormonklassen

Einleitung (Wdh.)

- Hormone sind Signalstoffe
- Steuerung von langfristigen Prozessen
- Produktion in spezialisierten Drüsenzellen
- Sezernierung ins Blut
- Wirkung auf Zielzellen/Organe



Aus Schmidt/Thews: Physiologie des Menschen 1997
Springer Verlag

Hormonklassen

Begriffsbestimmungen (Wdh.)

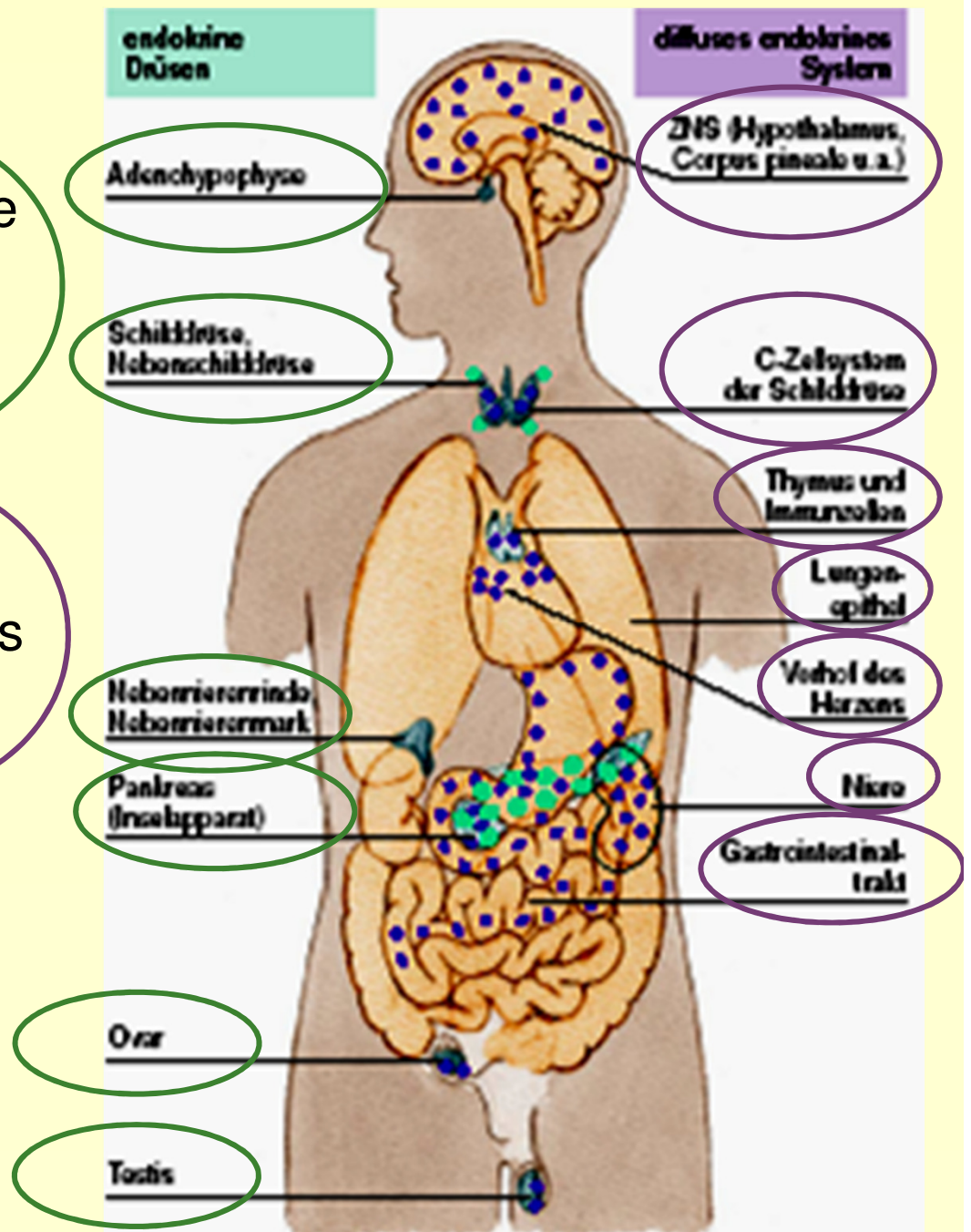
- Hormone
 - Botenstoffe des Organismus; Verteilung über das Blutsystem
- Gewebshormone
 - Botenstoffe, die in der Umgebung der produzierenden Zelle wirken
- Neurotransmitter
 - Botenstoffe des Nervensystems (Synapse)
- Zytokine
 - Botenstoffe des Immunsystems (Interleukine, Interferone, Chemokine)
- Wachstumsfaktoren
 - Proteine, die die Zellproliferation und Differenzierung durch Bindung an spezifische Rezeptoren regulieren
- Second messenger
 - Intrazelluläre „zweite“ Botenstoffe

Hormonklassen

Hormonproduzierende Zellen und Organe (Wdh.)

■ Klassische endokrine Drüsen

■ Diffuses endokrines System



Aus Klinke/Sibernagl: Lehrbuch der Physiologie 1997
Thieme Verlag, Stuttgart

Hormonklassen

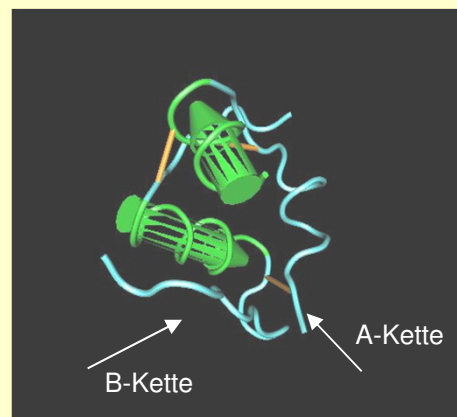
Die drei großen Hormonklassen: Unterscheidung nach der chemischen Struktur (Wdh.)

■ Peptid-(Proteo-)hormone

3-191 Aminosäuren

Insulin, Somatotropin

Insulin (hydrophil)



■ Aminhormone:

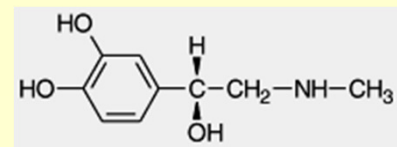
Tyrosin-oder Tryptophanabkömmlinge

Catecholamine: *Adrenalin, Noradrenalin*

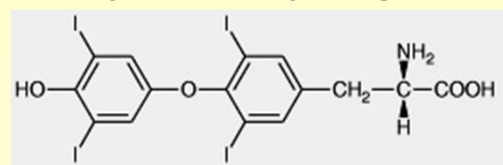
Schilddrüsenhormone: *T3 oder T4 (Tri- bzw. Tetraiod-Thyronin)*

Tryptophanabkömmling: *Melatonin*

L-Adrenalin (hydrophil)



L-Thyroxin (hydrophob)

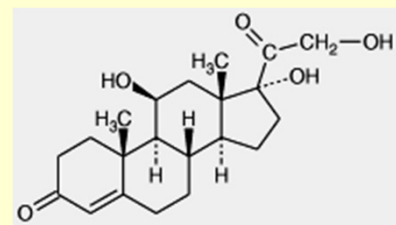


■ Steroidhormone

Sterane mit 18-27 C-Atomen

Cortisol, Aldosteron, Testosteron, Östrogen

Hydrocortison (hydrophob)



Hormone

Wichtige Hormone, eine Übersicht

Hormon	Bildungsort	Wirkung
TRH: Thyrotropin-RH	Hypothalamus	Releasing Hormon (TSH)
ADH (Vasopressin)	Hypothalamus	Wasserresorption
TSH: Thyrotropin	Adenohypophyse	Synthese von T3/T4 in der Schilddrüse
GH: Somatotropin	Adenohypophyse	Wachstum, Stoffwechsel
T ₃ : Triiodthyronin	Schilddrüse	Stoffwechsel
Insulin und Glucagon	Bauchspeicheldrüse	Glucose-Stoffwechsel
Cortisol	Nebennierenrinde	Stressantwort
Adrenalin	Nebennierenmark	Kampf-oder-Fluchtreaktion
Testosteron	Hoden	Männl. Sexualhormon
Östradiol	Eierstöcke	Weibl. Sexualhormon

Dee U. Silverthorn,
Physiologie, Pearson Studium 2009

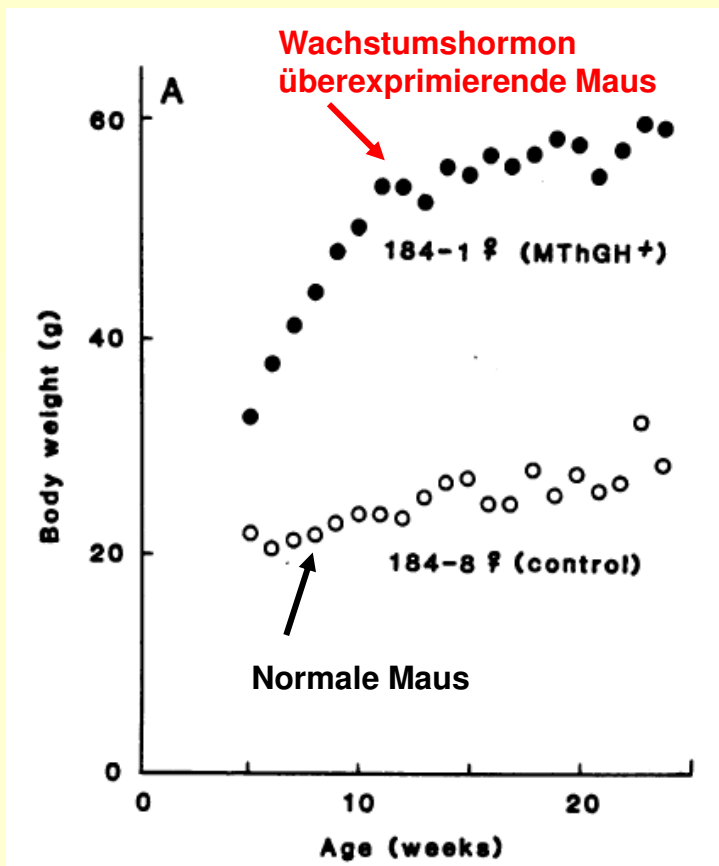
Blau: Peptidhormon
Rot: Tyrosinabkömmling
Grün: Steroidhormon

Hormone

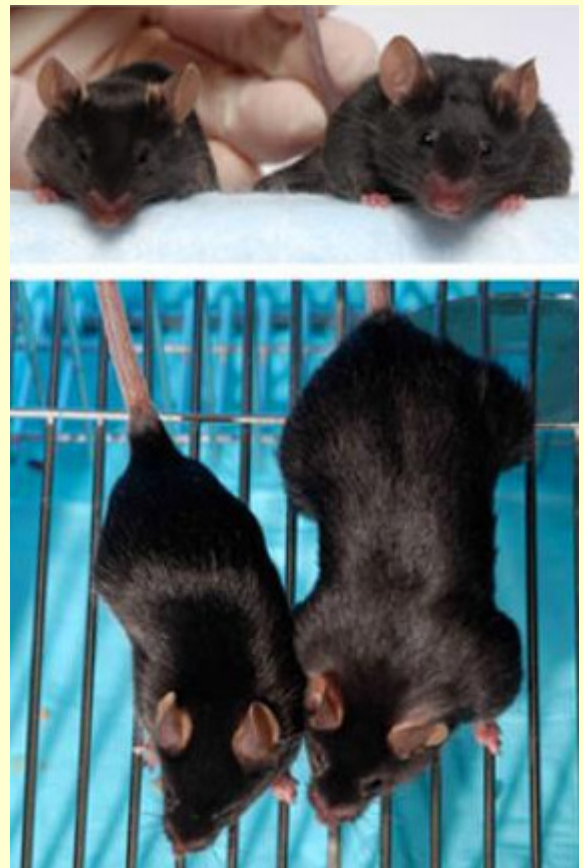
Wirkungen von Hormonen; Transgene Mäuse

Überexpression von Wachstumshormon

Knock-Out-Technologie



R. Palmiter et al.,
Science, 1983



Normale Maus

Doppelmutante,
ohne Myostatin
und
Überexpression
von Follistatin

SJ Lee,
PLoS One, 2007

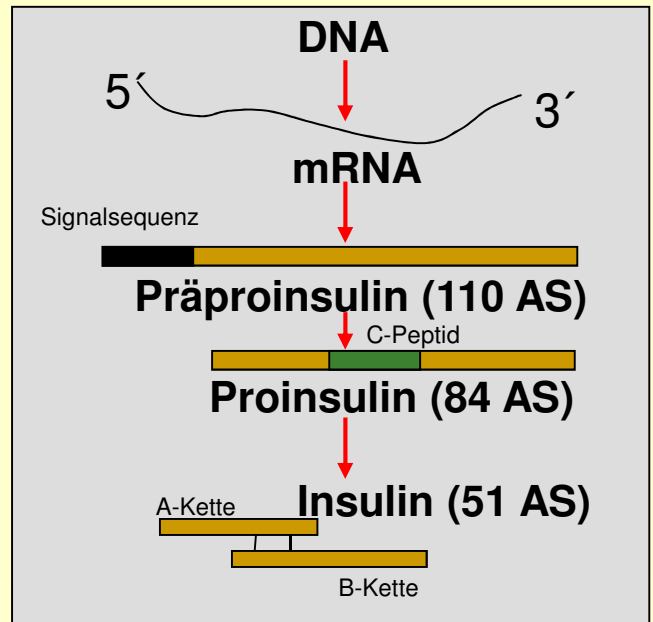
Hormone

Prinzipien der Hormonsynthese

■ Peptidhormone

Peptidbiosynthese durch Expression des entsprechenden Gens

Speicherung in Sekretgranula

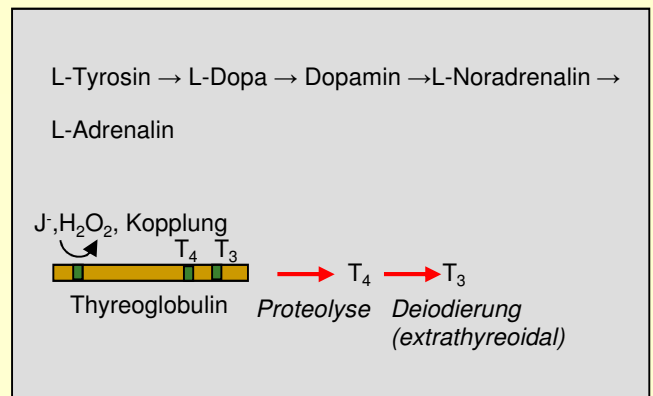


■ Tyrosinabkömmlinge

Catecholamine

Enzymatisch aus Vorläufern

Speicherung in Sekretgranula



Schilddrüsenhormone

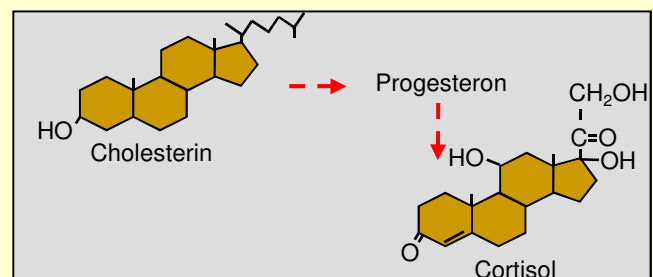
Enzymatisch aus Vorläufern

Diffusion

■ Steroidhormone

Enzymatisch aus Cholesterin

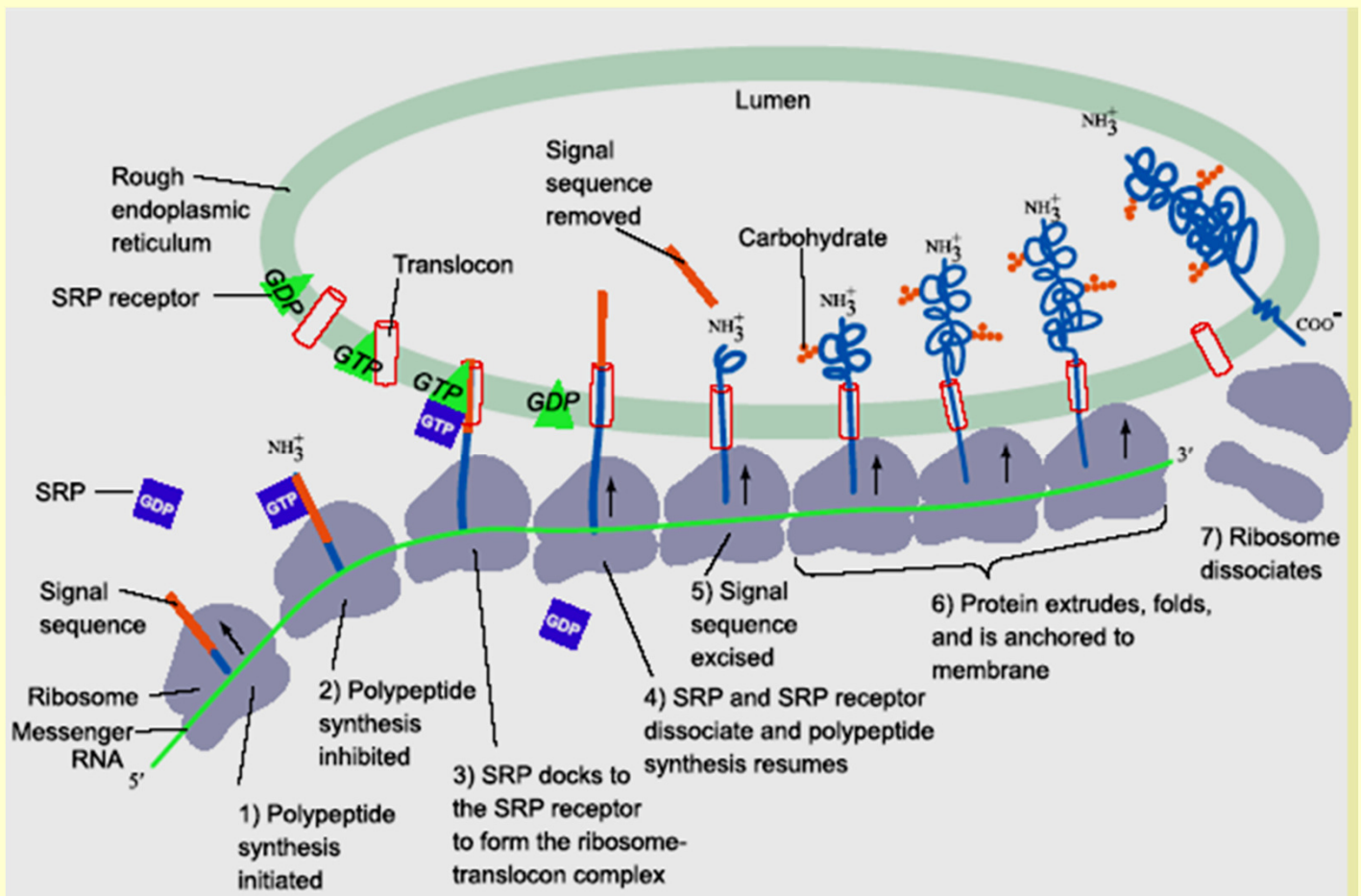
Diffusion



Hormone

Synthese von Peptidhormonen

Die sekretorische Zellmaschinerie nach Blobel, Milstein, Sabatini



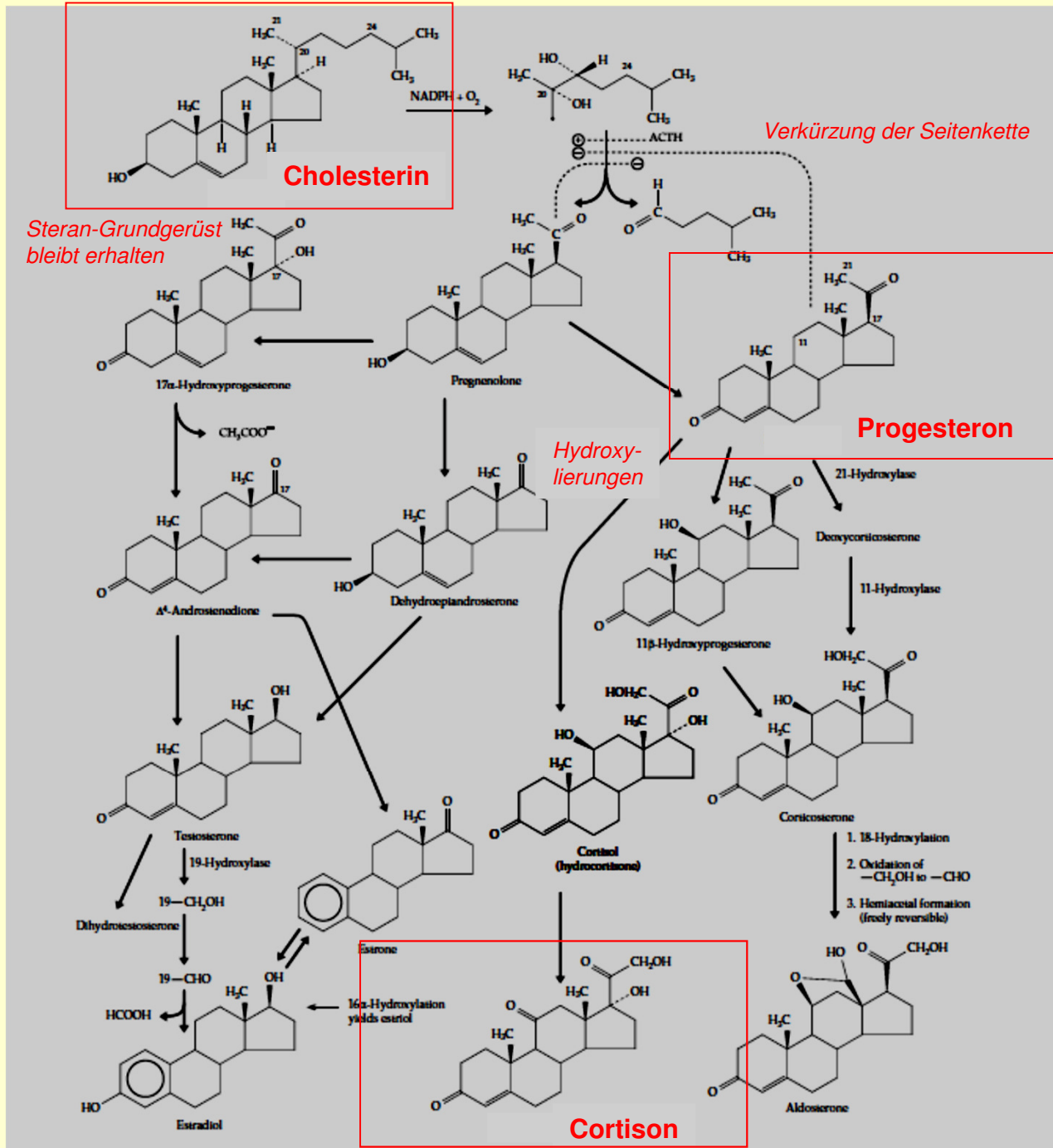
Günter Blobel, Nobelpreis 1999 für Physiologie oder Medizin:

ments. Most cellular proteins, including integral membrane proteins, contain intrinsic sequence elements. These sequence elements are decoded by cognate recognition factors. Cognate receptors and effectors localize the protein to their proper location.

Aus Voet/Voet:
Biochemistry, 3rd ed. 2004
John Wiley and Sons, Inc.

Hormone

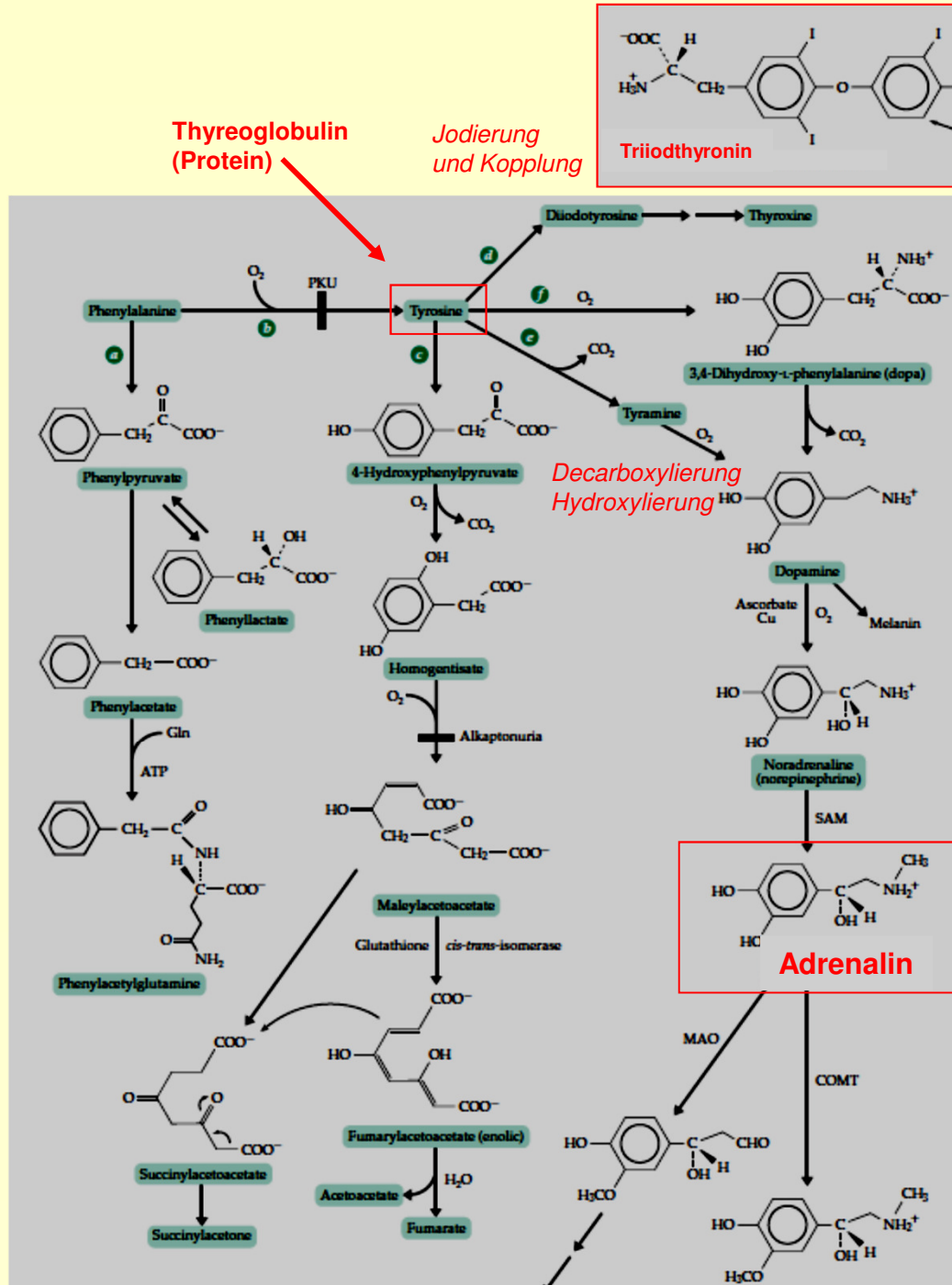
Synthese von Steroidhormonen



Aus David E. Metzler:
Biochemistry, 2nd ed. 2001
Elsevier Academic Press

Hormone

Synthese von Tyrosinabkömmlingen



Aus David E. Metzler:
Biochemistry, 2nd ed. 2001
Elsevier Academic Press

Hormone

Hormontransport/Halbwertszeit/Nachweis

■ Peptidhormone

Meist frei; Minuten bis Stunden

Immunologischer Nachweis: ELISA; RIA

■ Catecholamine

Meist frei; Sekunden bis Minuten

HPLC mit chemischer Detektion

■ Schilddrüsenhormone

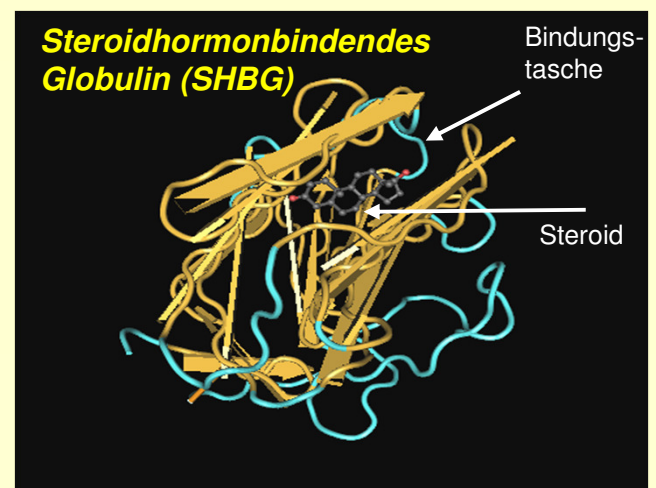
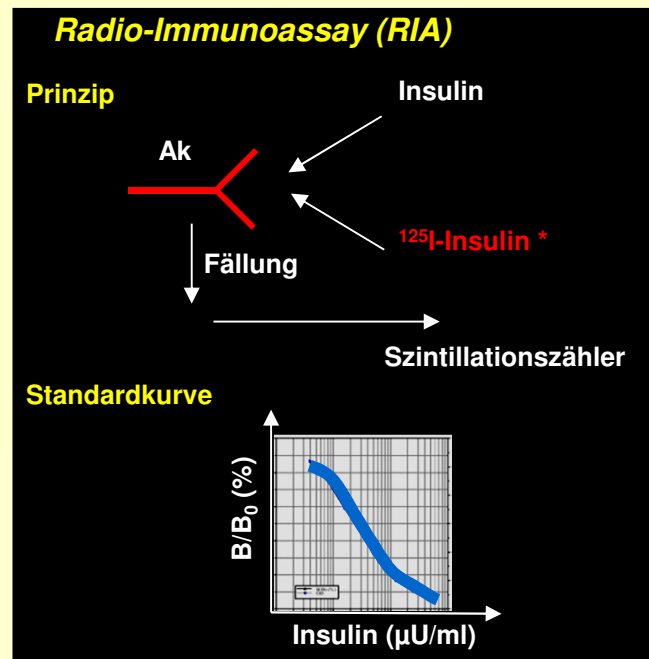
Gebunden an Transportproteine; Tage

Chemilumineszenz-Immunoassay

■ Steroidhormone

Gebunden an Transportproteine;
Stunden bis Tage

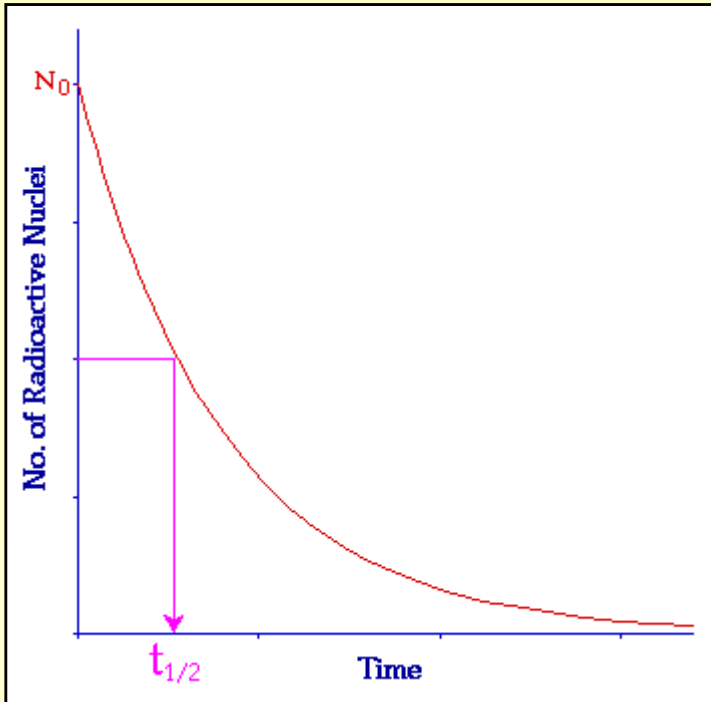
Chemilumineszenz-Immunoassay



Chen J et al. **Nucleic Acids Res.** 2003; 31: 474-7

Hormone

Konzept der Halbwertszeit/Nachweis mittels ELISA



Radioaktiver Zerfall

Zeitspanne, in der die Hälfte der Atome eines radioaktiven Nuklids zerfallen ist

Die Gleichung der Zerfallsformel lautet:

$$N(t) = N_0 \cdot e^{-\lambda t}$$

Für $t = t_{1/2}$ gilt

$$t_{1/2} = \ln(2)/\lambda$$

Biologische Halbwertszeit

Zeitspanne, in der in einem **Organismus** der Gehalt einer **inkorporierten** Substanz auf die Hälfte gesunken ist

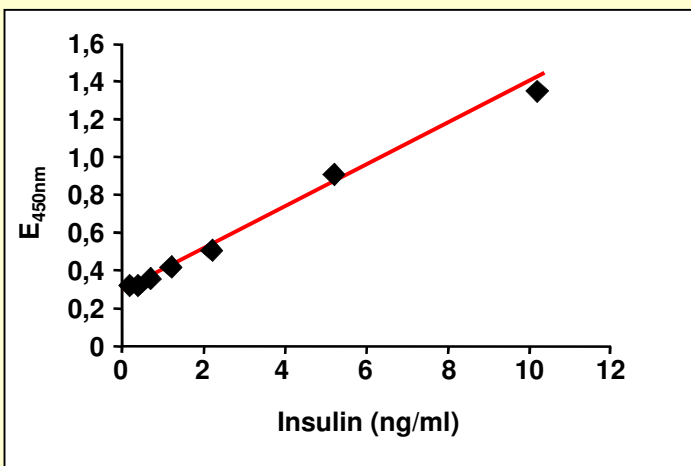
Regulation der biologischen Halbwertszeit

Mehrere beteiligte Prozesse:
Stoffwechsel, Ausscheidung etc.

Messung mittels ELISA

Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay

Standardkurve eines Insulin-ELISAs



Hormone

Hormonabbau

■ Peptidhormone

Proteolyse in Plasma und Niere; Abbau durch Enzyme nach Bindung an Rezeptor; Internalisierung des Hormon-Rezeptor-Komplexes

Rezeptor-gesteuerte Endozytose (Insulin)

■ Catecholamine

Enzymatischer Abbau in Sekunden bis Minuten

Monoaminoxidase, COMT

■ Schilddrüsenhormone

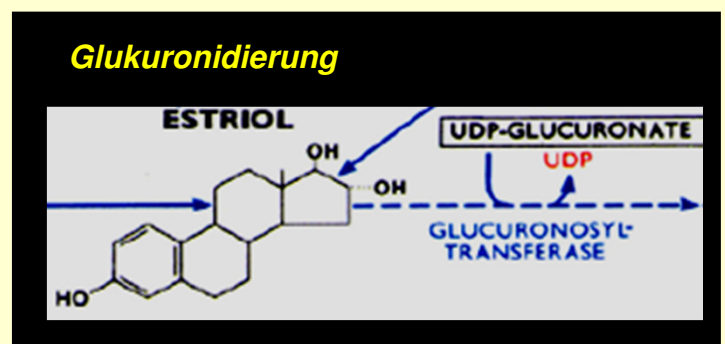
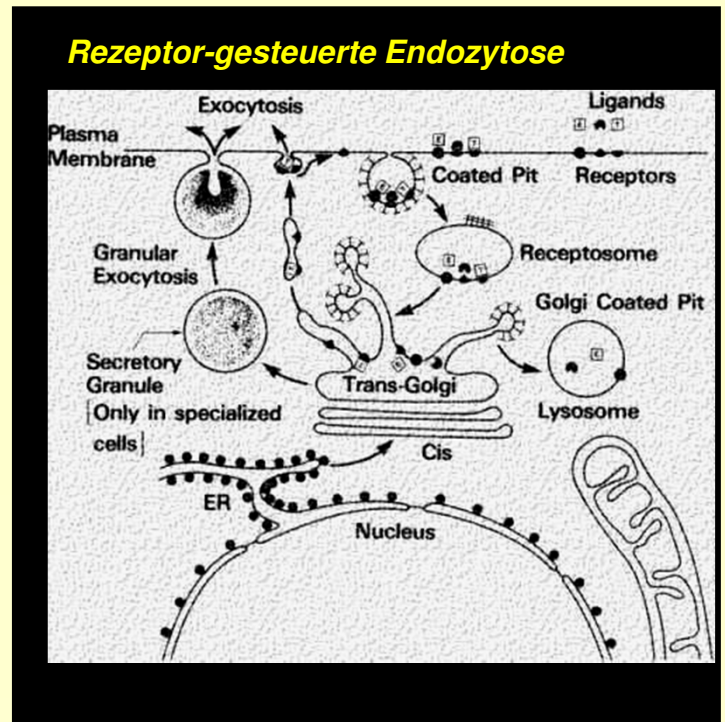
Abbau in der Leber/Niere

*Deiodierung; Sulfatierung;
Glukuronidierung*

■ Steroidhormone

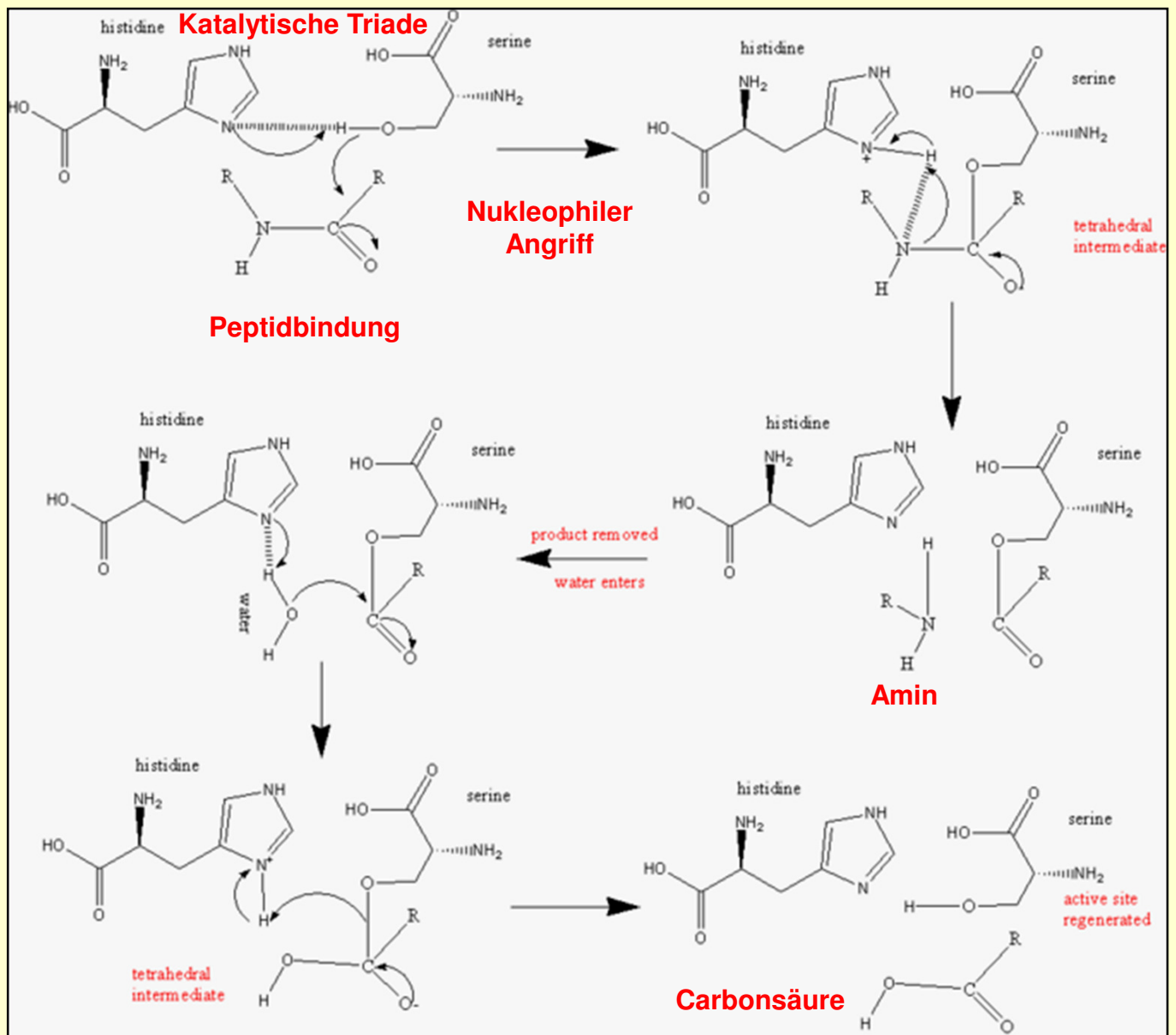
Abbau in der Leber/Niere

Sulfatierung; Glukuronidierung



Hormone

Hormonabbau; Peptidspaltung am Beispiel der Serinproteasen

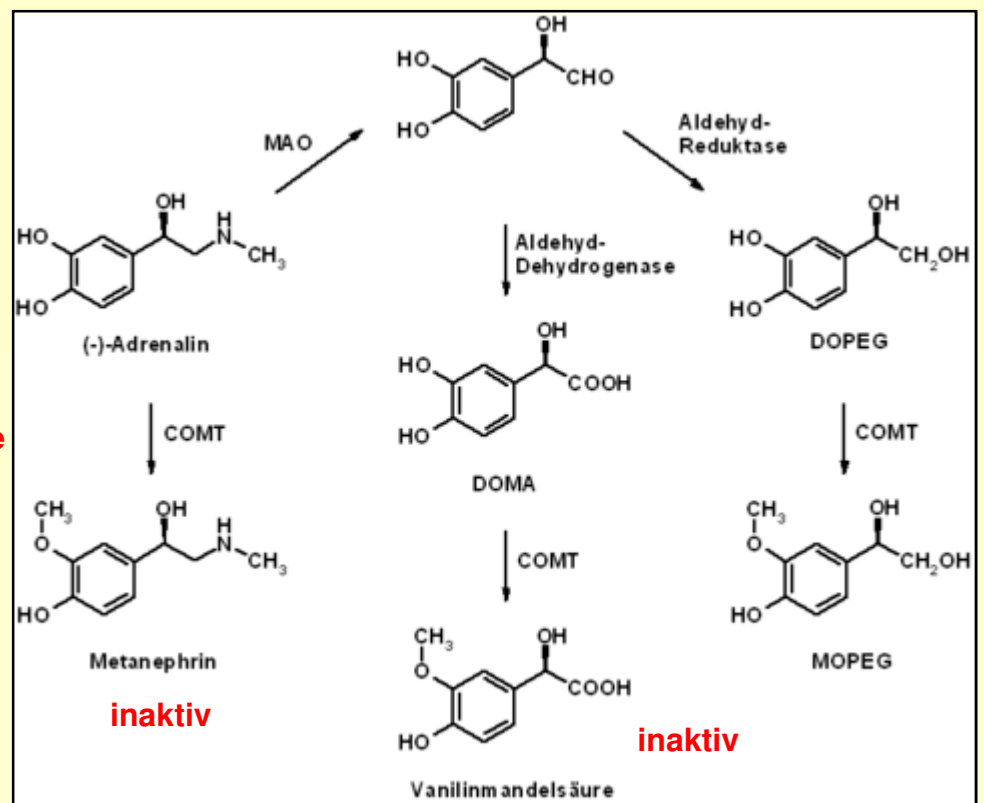


Hormone

Hormonabbau; Catecholaminabbau

MAO=Monoaminoxidase

COMT=
Catechol-O-Methyltransferase

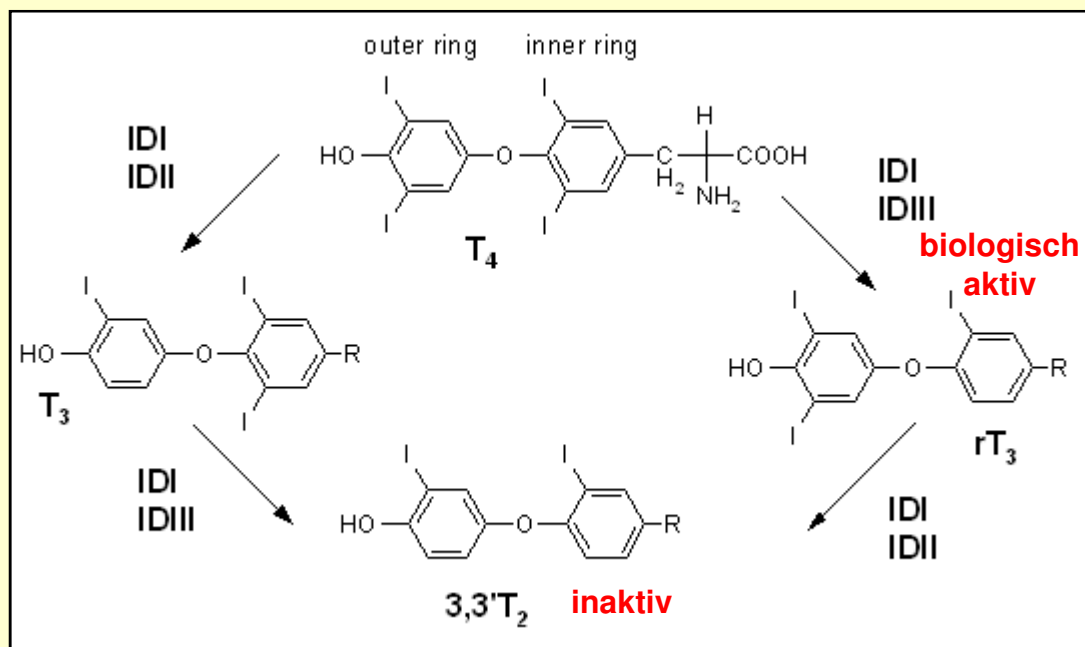


Sehr schnell: Plasmahalbwertszeit des Stresshormons Adrenalin nach intravenöser Gabe ca. 1 – 3 min

Hormone

Hormonabbau; Dejodierung der Schilddrüsenhormone

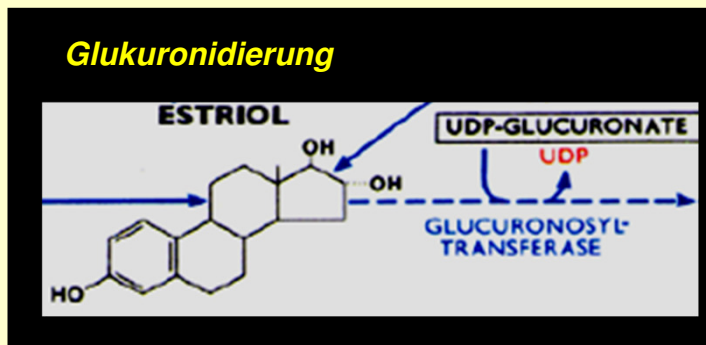
Iodothyronideiodinasen



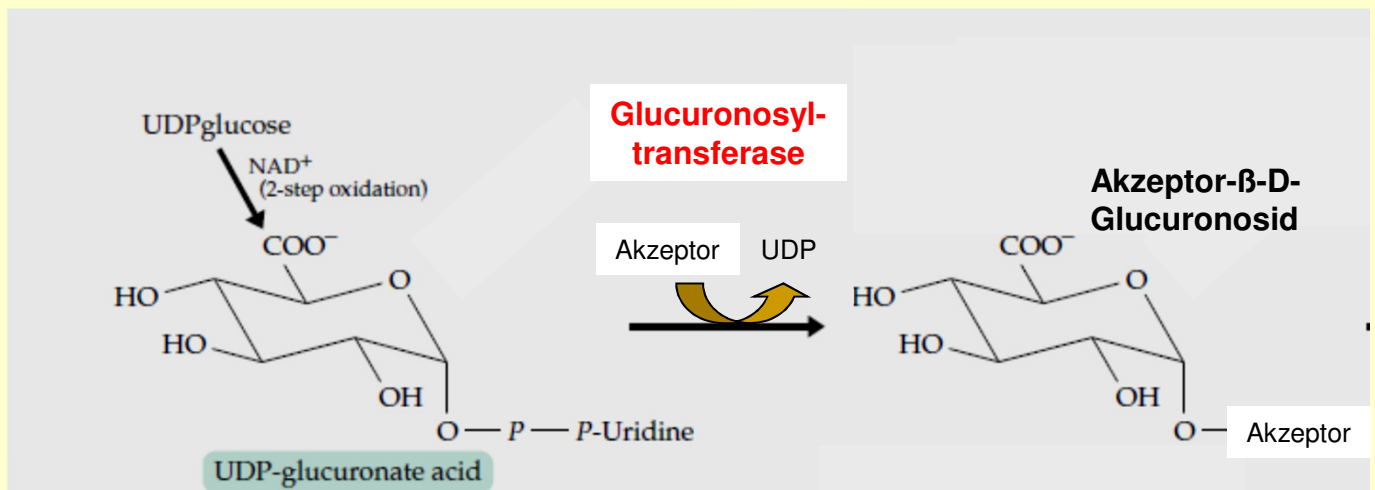
Zur Ausscheidung müssen die Schilddrüsenhormone noch glucuronidiert werden

Hormone

Hormonabbau; Glucuronidierung von Steroidhormonen



Akzeptormolekül (OH-Gruppe)



β -D-Glucuronoside sind wasserlöslich und können ausgeschieden werden

Hormone

Prinzipien der Entspeicherung und Synthese-Aktivierung

■ Nervöse Reizung

Elektrische Reizung der Oxytocin-produzierenden Zellen;

Verschmelzung der Sekretgranula mit der Plasmamembran;

Bolusartige Ausschüttung ins Blut

■ Steuerung durch Releasinghormone

Chemische Reizung der HVL- Zellen durch TRH, GHRH usw.;

Verschmelzung der Sekretgranula mit der Plasmamembran;

Ausschüttung der glandotropen Hormone ins Blut

■ Hemmung durch Inhibitinghormone

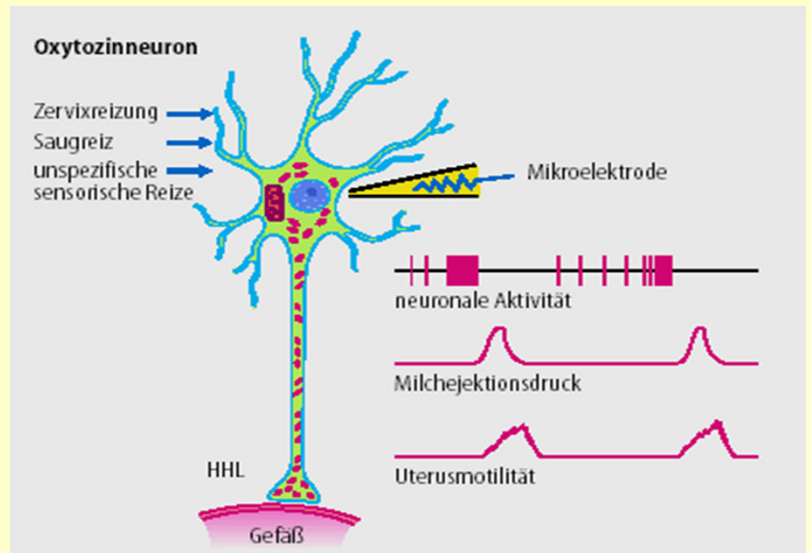
Chemische Reizung der HVL- Zellen durch GHIH, PIH usw.;

Hemmung der Ausschüttung der glandotropen Hormone ins Blut

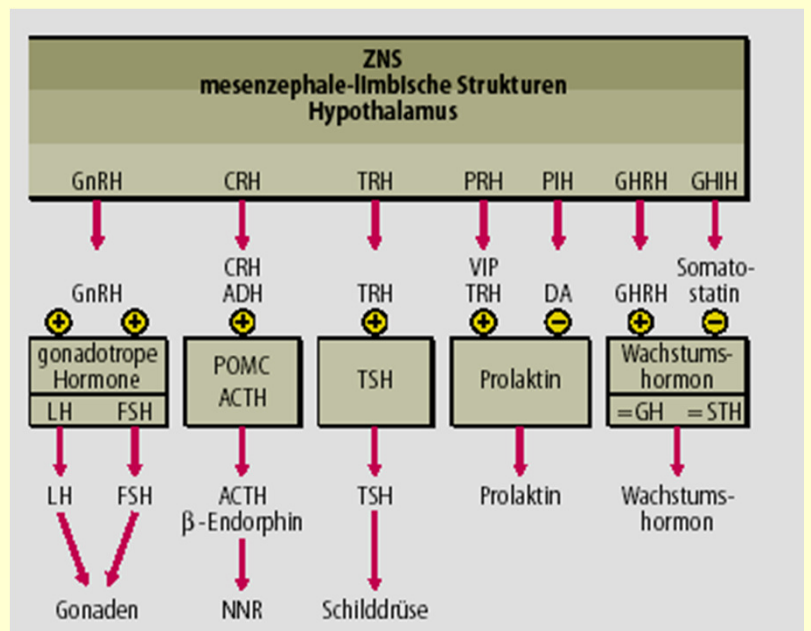
■ Stimulation der Biosynthese

Releasinghormone steigern Transkription des glandotropen Hormons

■ Kopplung Sekretion-Biosynthese



Aus Schmidt/Thews: Physiologie des Menschen 1997
Springer Verlag

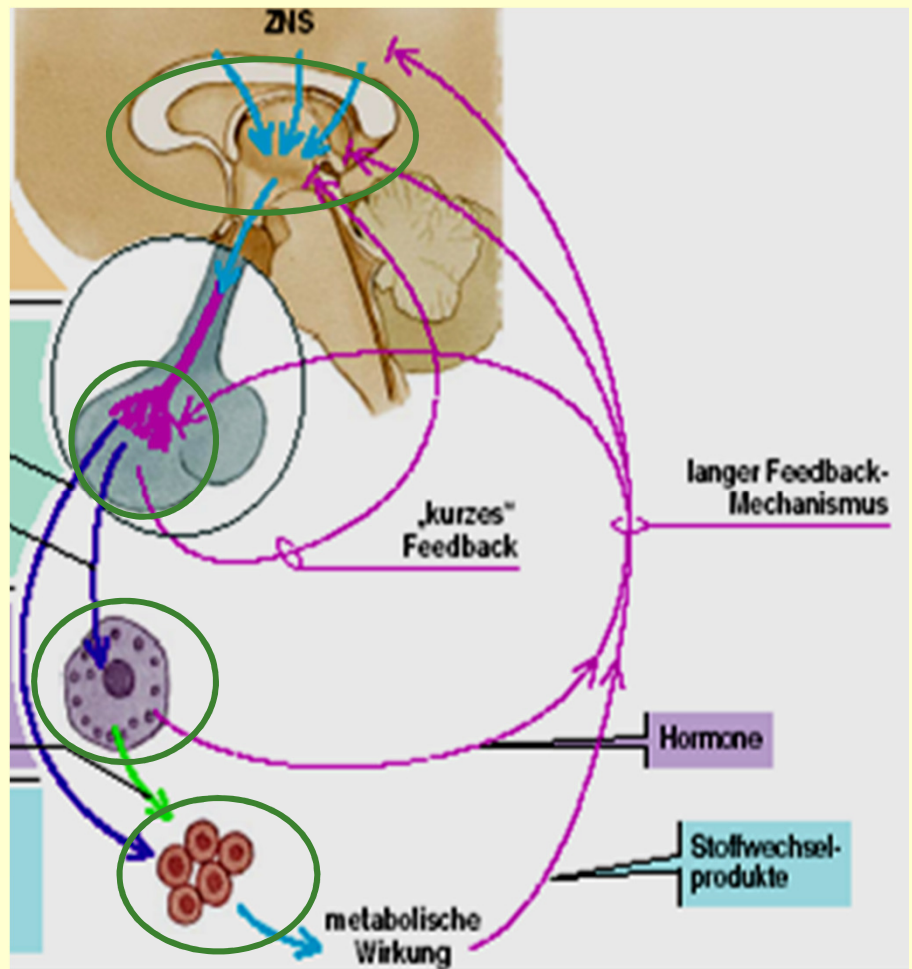


Aus Schmidt/Thews: Physiologie des Menschen 1997
Springer Verlag

Hypothalamus/Hypophyse

Hierarchie des Hormonsystems

- **Hypothalamus**
Releasing-Hormone
(*TRH, GHRH, GnRH*)
Inhibiting-Hormone
(*SIH*)
- **Adenohypophyse (HVL)**
Glandotrope Hormone
(*ACTH, TSH, FSH*)
Nichtglandotrope Hormone
(*STH*)
- **Periphere Drüsen**
Periphere Hormone
(*T3, T4, Steroide, Adrenalin*)
- **Zielgewebe**



**Wichtig: Regulation über Rückkopplungsmechanismen
(kurze und lange Feedbackschleife)**

Aus Klinke/Sibernagl: Lehrbuch der Physiologie 1997
Thieme Verlag, Stuttgart

Hypothalamus/Hypophyse

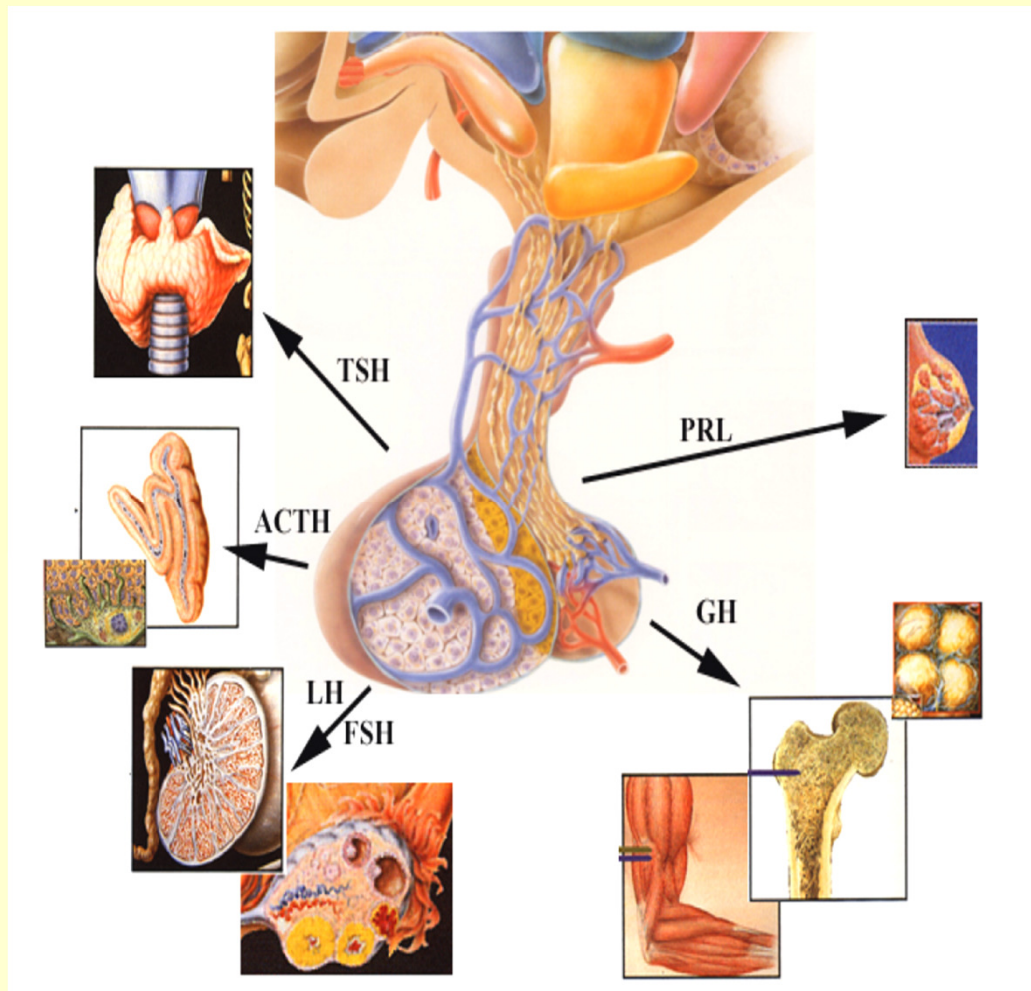
Hormone des Hypothalamus

- **TRH oder Thyreotropin-Releasinghormon.**
TRH regt den Hypophysenvorderlappen zur Ausschüttung von TSH (Thyroidea stimulierenden Hormon) an. Dieses Hormon fördert in der Schilddrüse die Abgabe von T3 und T4 ins Blut.
- **CRH oder Corticotropin-Releasinghormon.**
CRH stimuliert die Hypophyse zur Ausschüttung von ACTH (Adrenocorticotropes Hormon).
- **Gn-RH**
ist ein Hormon, das die Hypophyse zur Ausschüttung von zwei verschiedenen Sexualhormonen anregt, dem FSH und LH.
- **GH-RH oder Growth Hormone-Releasinghormon**
GH-RH regt die Ausschüttung von Wachstumshormon an.
- **GH-IH oder Growth Hormone-Inhibitinghormon oder Somatostatin**
GH-IH hemmt die Ausschüttung von Wachstumshormon.
- **MSH-RH (MRH) oder Melanoliberin**
MSH-RH bewirkt die Freisetzung von Melanotropin (MSH) aus dem Hypophysenvorderlappen. Dadurch wird die Pigmentierung der Haut verstärkt.
- **MSH-IH (MIH) oder Melanostatin**
MSH-IH bewirkt als Gegenspieler von MSH-RH eine verminderte Ausschüttung von MSH aus dem Hypophysenvorderlappen.
- **PRL-RH oder Prolaktin-Releasinghormon (Prolaktoliberin)**
PRL-RH stimuliert den Hypophysenvorderlappen zur Ausschüttung von Prolaktin.
- **PRL-IH oder Prolaktin-Inhibitinghormon (Prolaktostatin)**
PRL-IH hemmt die Prolaktinausschüttung. Fällt diese Hemmung weg, so können Frauen auch ohne Schwangerschaft Milchfluß aus den Brustdrüsen entwickeln. Außerdem bleibt der Eisprung aus.

Nach: <http://www.medizininfo.de/endokrinologie/anatomie/hypo.htm>

Hypothalamus/Hypophyse

Die Hormone der Adenohypophyse (HVL)

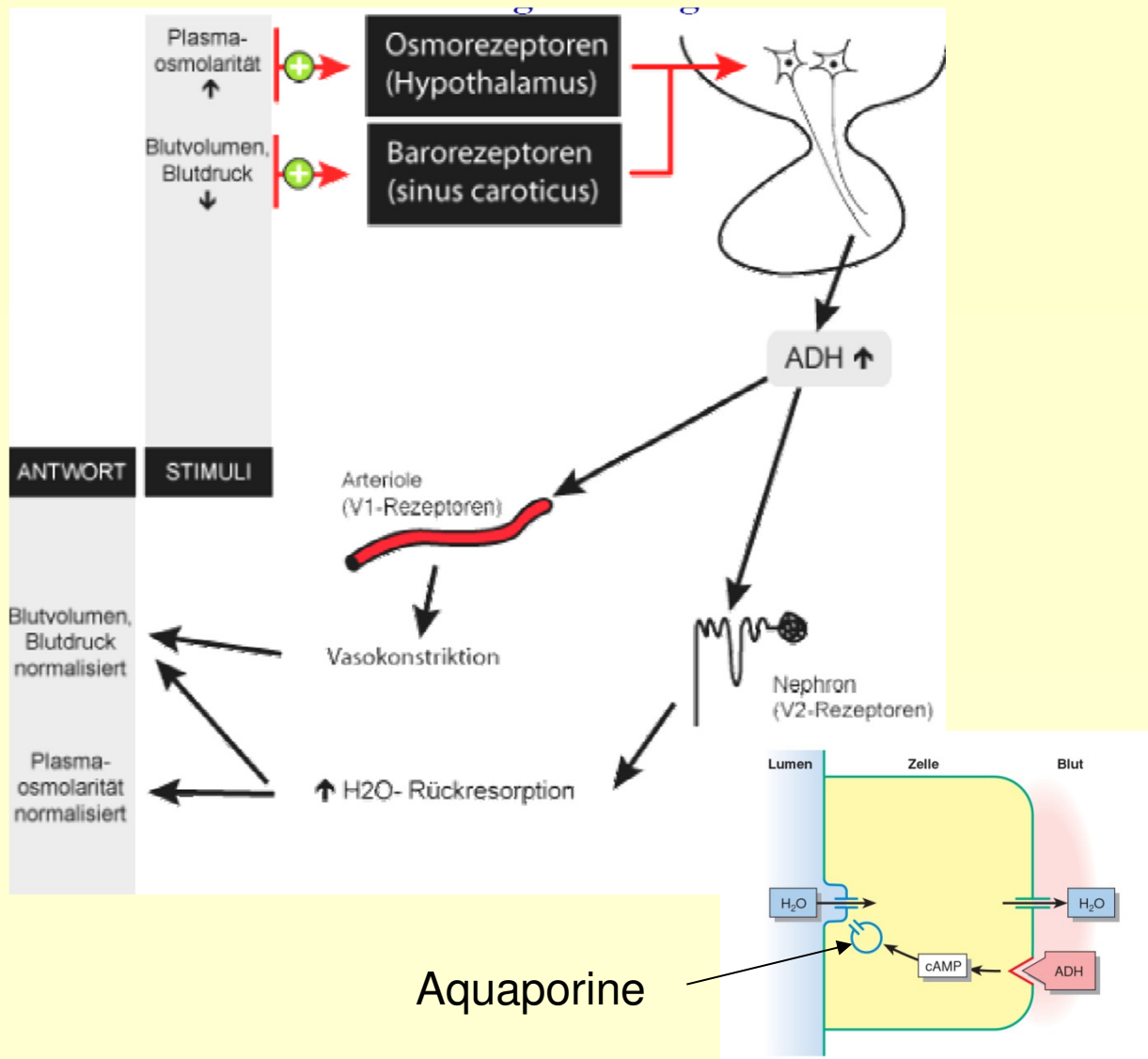


- **TSH:** Thyreoideastimulierendes Hormon
- **ACTH:** Adrenocorticotropes Hormon
- **LH:** Luteinisierendes Hormon
- **FSH:** Follikelstimulierendes Hormon
- **GH:** Wachstumshormon (oder STH: Somatotropin)
- **PRL:** Prolaktin

Hypothalamus/Hypophyse

Hormone des Hypophysen-Hinterlappens (HHL): ADH:
Antidiuretisches Hormon

- **Ringförmiges Nonapeptid** mit Disulfidbrücke
- ADH wirkt auf **V1- und V2-Rezeptoren**
- Regulation der **ADH-Ausschüttung** über das Nervensystem

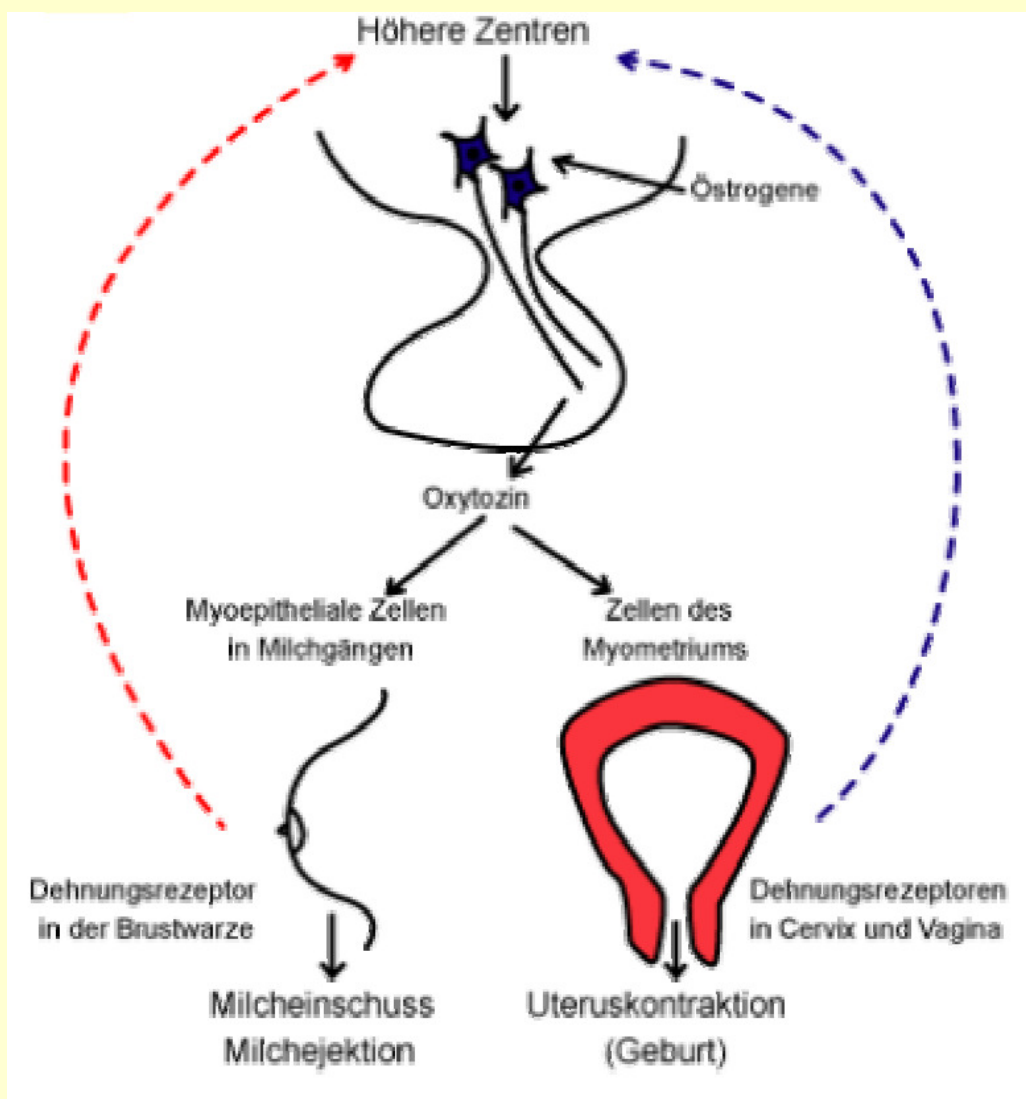


Aquaporine

Hypothalamus/Hypophyse

Hormone des Hypophysen-Hinterlappens (HHL): Oxytocin

- **Ringförmiges Nonapeptid** mit Disulfidbrücke
- Stimulation der **glatten Muskulatur** des Uterus
- Stimulation der **Laktation**
- Bolusartige Ausschüttung **des Oxytocin** nach nervöser Reizung

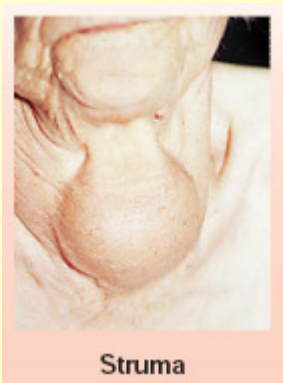


Hypothalamus/Hypophyse

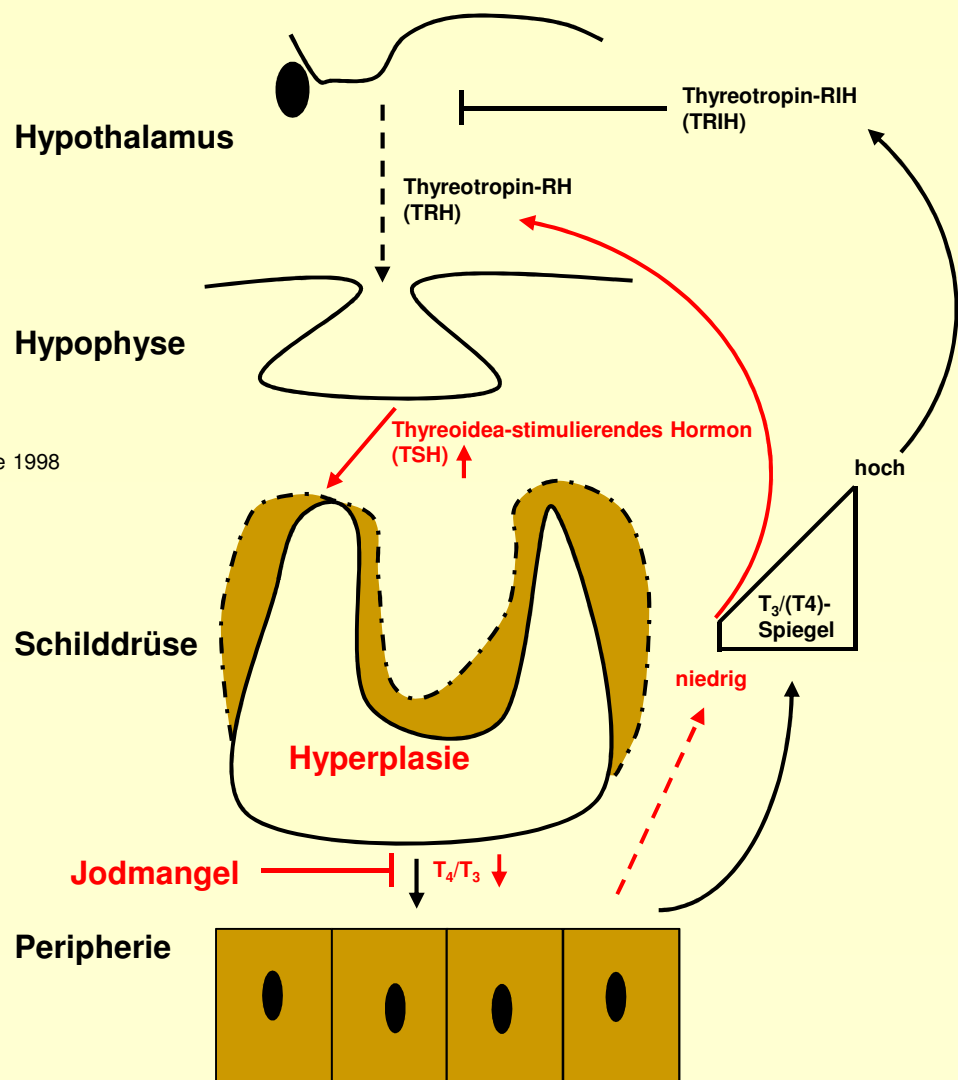
Störungen eines Regelkreises I: Hormonmangel

Regulation der Schilddrüsenhormone

Jodmangel



Aus Silbernagl/Lang:
Taschenatlas der Pathophysiologie 1998
Thieme Verlag

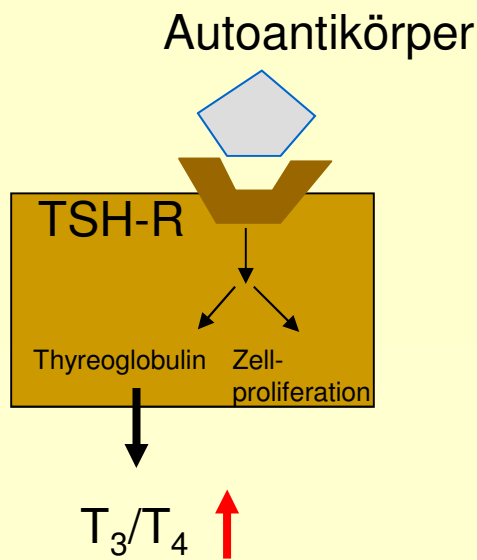


Hypothalamus/Hypophyse

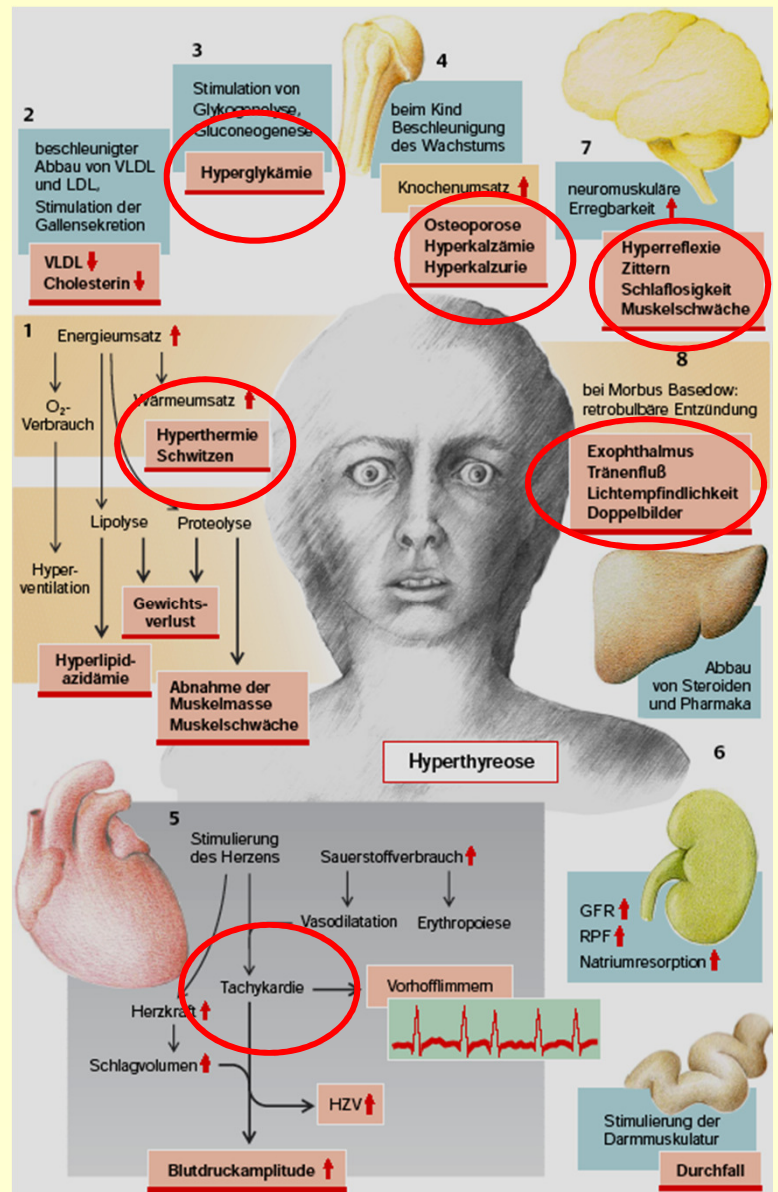
Störungen eines Regelkreises II: Hormonüberschuss

Morbus Basedow

Ursache



Folgen und Symptome



Aus Silbernagl/Lang:
Taschenatlas der Patho-
physiologie 1998
Thieme Verlag

Hypothalamus/Hypophyse

Hormonsubstitution

	Wirkstoff	Name/ Hersteller
■ Chronische Nierenerkrankung		
<i>Erythropoietin</i>	Epoetin beta	NeoRecormon/ Roche*
■ Hypothyreose		
<i>L-Thyroxin</i>	Levothyroxin- Natrium	L-Thyroxin/ Henning Berlin*
■ Diabetes mellitus Typ I		
<i>Insulin</i>	Insulin-Isophan (human)	Insuman®Basal/ Sanofi*
■ Kleinwuchs		
<i>Somatotropin</i>	Somatotropin	Norditropin® FlexPro/ Novo Nordisk*

* Rote Liste® 2015

Hypothalamus/Hypophyse

Unerwünschte Folgen einer Hormonsubstitution

	Nebenwirkung	Maßnahme
■ Erythropoietin	Bluthochdruck; Hämatokrit- erhöhung	Strenge Indikations- Stellung*
■ L-Thyroxin	Tachykardie; Gewichtsabnahme	Langsames Einschleichen (Dosisfindung)
■ Insulin	Hypoglykämie; Allergische Reaktionen	Glucose-Gabe; Blutzucker- kontrolle
■ Somatotropin	Erytheme; Ödeme; Hypothyreose	Regelmäßige Verlaufskontrolle

* Rote Liste® 2015