Endokrinologie 2

Eine Übersicht über wichtige Hormone (nicht in VL aber good to know):

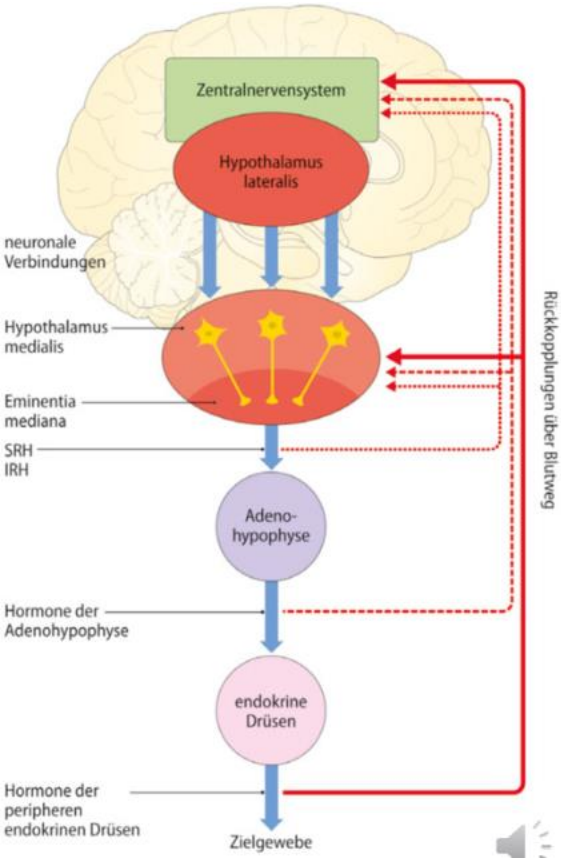
Hormon	Bildungsort	Wirkung
TRH: Thyrotropin-RH	Hypothalamus	Releasing Hormon (TSH)
ADH (Vasopressin)	Hypothalamus	Wasserresorption
TSH: Thyrotropin	Adenohypophyse	Synthese von T3/T4 in der Schilddrüse
GH: Somatotropin	Adenohypophyse	Wachstum, Stoffwechsel
T_3: Triiodthyronin	Schilddrüse	Stoffwechsel
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

Prinzipien der Entspeicherung und Synthese-Aktivierung von Hormonen:

- Nervöse Reizung:
  - Elektrische Reizung der Oxytocinproduzierenden Zellen
  - Verschmelzung der Sekretgranula mit der Plasmamembran;
  - Bolusartige Ausschüttung ins Blut
- Steuerung durch Releasing-Hormone:
  - Chemische Reizung der HVL- Zellen durch TRH, GHRH usw.
  - Verschmelzung der Sekretgranula mit der Plasmamembran
  - Ausschüttung der glandotropen Hormone ins Blut
- Hemmung durch Inhibiting-Hormone:
  - 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



Hierarchie des Hormonsystems

1. Hypothalamus: Releasing-Hormone und Inhibiting-Hormone → Hormone an Hypophyse
   → Drüse → Hormone an Drüse
2. (Adeno)hypophyse (Hypophysenvorderlappen): Glandotrope und nichtglandotrope Hormone
3. Periphere Drüsen: Periphere Hormone wie Steroide oder Adrenalin → an Zielzelle
   → Schilddrüse
   → Pankreas
   → Nebenniere
   → Eierstöcke, Hoden
4. Zielgewebe

> Glandotrope Hormone wirken auf andere endokrine Organe.
>
> Nicht-glandotrope Hormone wirken direkt auf das Erfolgsorgan.

Hypothalamus

- Releasing- und Inhibiting-Hormone
  - Wirken auf Hypophyse
  - Regulieren Biosynthese und Freisetzung der Hypophysenhormone
- Releasing-Hormone des Hypothalamus:
  - TRH (Thyreotropin-Releasing-Hormon, Thyreoliberin) (Schilddrüse) (TSH)
  - CRH (Corticotropin-Releasing-Hormon, Corticoliberin) (Nebenniere) (ACTH) → Cortisol
  - GnRH (Gonadotropin-Releasing-Hormon, Gonadoliberin) (LH, FSH)
  - GHRH (Growth-Hormone-Releasing-Hormon, Somatoliberin)
- Inhibiting-Hormone des Hypothalamus:
  - GHIH, SIH
    aka: Somatostatin, Growth-Hormone-Inhibiting-Hormon [GHIH]
    aka: Somatotropin-Inhibiting-Hormon [SIH] (Pankreas)
  - PIH (Dopamin, Prolactin-Inhibiting-Hormon)

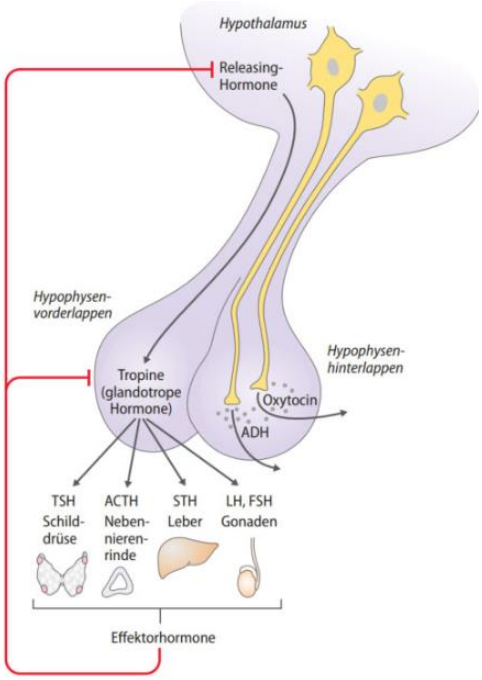
Im rostralen Hypothalamus werden die beiden effektorischen Hormone ADH und Oxytocin gebildet. Beide gelangen in die Neurohypophyse und werden dort gespeichert

Hypophyse

- Einteilbar in **Adenohypophyse (HVL)** & **Neurohypophyse (HHL)**

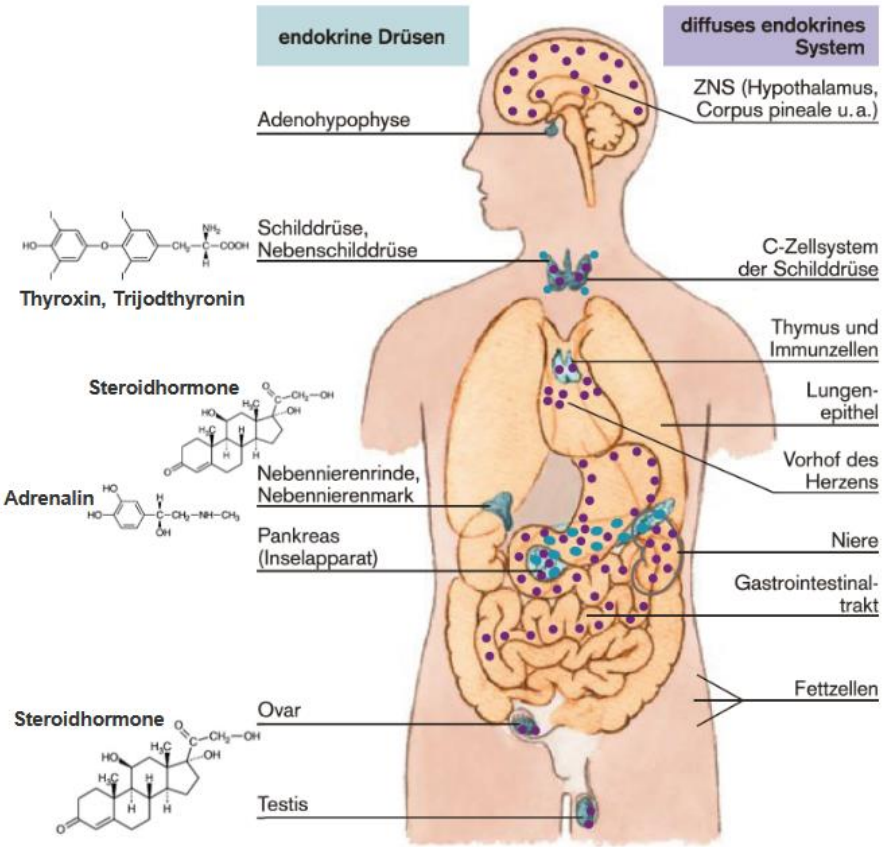
Adenohypophyse

- Glandotrope Hormone:
  - TSH (thyroideastimulierendes Hormon, Thyreotropin) (Schilddrüse)
  - ACTH (adrenocorticotropes Hormon, Corticotropin) (Nebenniere)
  - FSH (follikelstimulierendes Hormon, Follitropin)
  - LH (luteinisierendes Hormon, Lutropin) (Eierstöcke, Hoden)
- Effektorische Hormone der Adenohypophyse:
  - Prolactin
  - STH (somatotropes Hormon, Somatotropin) = GH (Growth hormone)
  - MSH (melanozytenstimulierendes Hormon, Melanotropin)

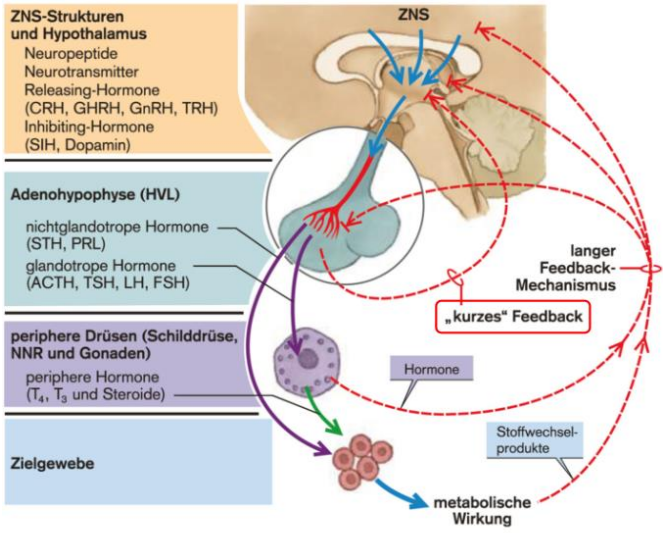


Neurohypophyse (Freisetzung) Hinterlappen

- ADH
- Oxytocin



Die Regulation erfolgt über Rückkopplungsmechanismen. Zwischen 2. Und 1. Gibt es ein „kurzes“ Feedback, die Verbindungen zwischen den anderen Teilen des Systems gelten als „langes“ Feedback. Diese Regulation erfolgt allgemein über Hormone. Das Zielgewebe allerdings gibt Feedback durch Stoffwechselprodukte (Der Stoffwechsel des Zielgewebes wird ja durch das Hormonsystem beeinflusst).



Wichtig: Regulation über Rückkopplungsmechanismen (kurze und lange Feedbackschleife)

Hormone des Hypothalamus/ Hypophyse

- **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.

Störungen des Regelkreises:

Hormonmangel:

- führt beim Kind zu Minderwuchs
- Beispiel: Jodmangel
  Metabolismus verlangsamt wegen mangelndem T4/T3- Hormon, Hypothalamus regt Hypophyse an Schilddrüse über TSH (Thyreoidea-stimulierendes Hormon) zu stimulieren. Schilddrüse wächst, kann aber wegen mangelndem Iod (Rohstoffmangel) nicht mehr Hormone produzieren → Regelkreis entgleist, Hypoplasie der Schilddrüse (Struma: Kropf, starke Schwellung der Schilddrüse)

Hormonüberschuss:

- Führt vor Abschluss des Längenwachstums zu Riesenwuchs
- …nach Abschluss des Längenwachstums zu Akromegalie (Knochenwachstum von Kinn, Nase, Hände, Füße)
- Beispiel: Morbus Basedow
  Autoimmunerkrankung gegen Follikelzellen (TSH-Rezeptor) der Schilddrüse, die TSH speichern.
  Die Antikörper imitieren TSH und verursachen dadurch einen Überschuss an T3/T4.
  Die wichtigsten Symptome sind Struma, Exophtalmus (Auge tritt aus der Augenhöhle) und Tachykardie. Weitere sind Hyperthermie, Schwitzen; Hyperglykämie; Osteoporose, Hyperkalzämie, Hyperkalzurie; Hyperreflexie, Zittern, Schlaflosigkeit, Muskelschwäche; Tränenfluss, Lichtempfindlichkeit, Doppelbilder;

Hormoneller Regelkreis vom Pankreas:

Insulin

- wird in den B-Zellen der Langerhans-Inseln gebildet
- bewirkt, dass Glukose aus dem Blut schnell in die Muskel- und Fettzellen aufgenommen wird
- Insulin fördert den intrazellulären Zuckerabbau (Glykolyse) und die Umwandlung des Zuckers in Glykogen → um zu speichern
- hemmt Prozesse, die Neubildung von Zucker in der Leber und den Abbau des Glykogens
- steigert den Kaliumeinstrom in die Muskel- und Leberzellen.
- wirkt auf den Fettstoffwechsel: fördert den Umbau der Fettsäuren in ihre Speicherform, die Triglyzeride, und hemmt den Triglyzeridabbau
- steigert die Bildung neuer Fettsäuren
- wird insbesondere während und nach dem Essen freigesetzt, da dann der Blutzuckerspiegel am höchsten ist
- ein niedriger Blutzuckerspiegel hemmt die Insulinfreisetzung
- wird in Pulsen ausgeschüttet
- fördert die Bildung von Energiereserven und senkt den Blutzuckerspiegel
- Mangel / unzureichende Wirkung von Insulin → Diabetes mellitus

hemmt Gluconeogeses

80 - 110 mg pro 100 ml

Glukagon → niedrig beim Sport

- mobilisiert Energiereserven und steigert den Blutzuckerspiegel
- wird in den A-Zellen der Langerhans-Inseln
- wirkt Insulin entgegen
- wird freigesetzt bei
  - Anregung Leber zur Glukoseproduktion aus Glykogen

	Glukagon	Insulin
Blutzucker-spiegel	↑	↓
Langerhans-Inseln	A	B

Glucose = (Einfach)Zucker
Sie gibt dir Energie und ist wichtig für deinen Stoffwechsel .
Glycogen = ein Vielfachzucker
Es basiert auf Glucose und funktioniert als Energiespeicher.
Glucagon = ein Hormon
Es fördert die Glucose-Umwandlung in der Leber und ihre Abgabe ins Blut.

verhindern

- niedrigem Blutzuckerspiegel (Hypoglykämie)
- Zunahme der Aminosäureplasmakonzentration
- Abfall der Plasmakonzentration freier Fettsäuren

Sie gibt das Hormon Glucagon in den Blutkreislauf ab. Glucagon bringt die Leber dazu, das gespeicherte Glycogen in Glucose zu zerlegen und in das Blut abzugeben.

- fördert Bereitstellung von Energie durch
  - Glykogenolys (Leber)
  - Lipolyse (Fettgewebe)
  - Proteinabbau und Neubildung von Glukose aus Aminosäuren (Glukoneogenese) in der Leber (hemmt gleichzeitig Zuckerabbau)

Störung der Pankreashormone:

Diabetes mellitus Typ I:

- Absoluter Insulinmangel (insulin dependent diabetes mellitus, IDDM)
- Häufige Ursache: Zerstörung der β-Zellen aufgrund einer Autoimmunreaktion

Diabetes mellitus Typ II:

- Relativer Insulinmangel (NIDDM)
- Häufige Ursache: Abnahme der Insulinrezeptordichte Herunterregulation aufgrund anhaltend hoher Insulinkonzentrationen

Diabetes mellitus

- Glykogen, Fett und Proteine Abbau erhöht
- Plasmakonzentrationen von Glukose, Aminosäuren und Fettsäuren im Blut erhöht
- Azidose führt zu vertiefter Atmung, Wasser- und Elektrolytverluste über die Niere zu Dehydratation
- Coma diabeticum

Hormoneller Regelkreis der Nebennierenrindenhormone:

Mineralkortikoide (Aldosteron)

- in der zona glomerulosa der Nebennierenrinde vorwiegend bei Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) bei Abfall des Blutvolumens und Hyperkaliämie gebildet
  ↳ zu viel Kalium
- fördert Resorption von Na+ und die Sekretion von K+, H + und Mg 2+ in der Niere, im Dickdarm und anderen Epithelien
- Zunahme des Blutvolumens und/oder Abnahme der Plasmakaliumkonzentration kommt

Hyperaldosteronismus führt

↗ Bluthochdruck

- durch Retention von Na + und Wasser zu Hypertonie
- durch gesteigerte Eliminierung von K + und H + zu Hypokaliämie und Alkalose

↳ zu wenig

Hypoaldosteronismus führt

- über renale Verluste von Na + und Wasser zu Blutdruckabfall
- über Retention von K+ und H+ zu Hyperkaliämie und Azidose

Glukokortikoide (Kortisol)

- werden in zona fasciculata der Nebennierenrinde gebildet
- Ausschüttung vorwiegend in den frühen Morgenstunden
- wird durch Stress gesteigert.

Kortisolwirkung:

- stellt Energieträger bereit durch (am Ende Glucose -> Energie)
  - erhöht Blutzuckerspiegel
  - stimuliert Glukoneogenese aus Proteinen
  - fördert Verwertung von Fetten
- immunsuppressiv / entzündungshemmend.

Kortisolmangel:

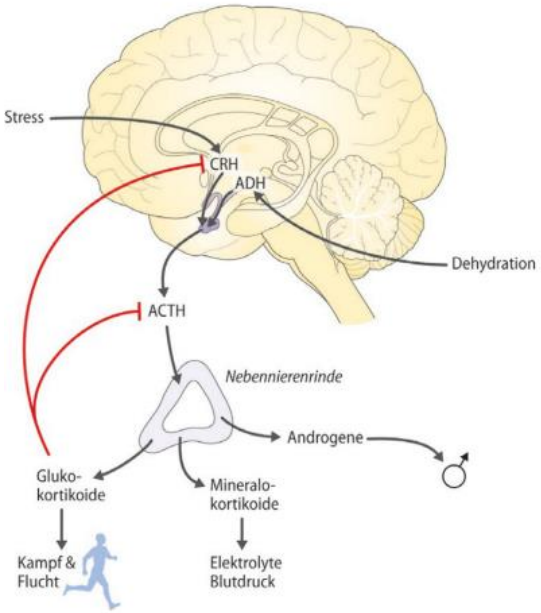
- Nebennierenrindeninsuffizienz: Morbus Addison

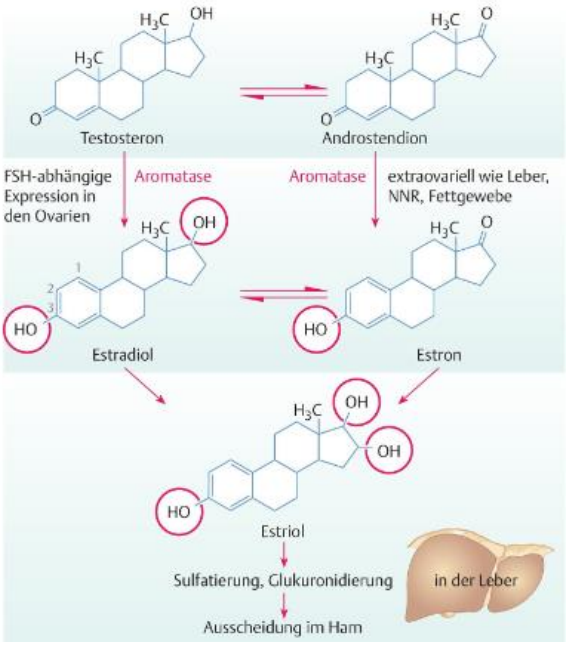
Kortisolüberschuss:

- ACTH-produzierende Tumoren der Hypophyse: Morbus Cushing

Androgene

- In der zona reticularis werden die Vorstufen Dehydroepiandrosteron (DHEA) und Androstendion gebildet
- DHEA hat keine direkte biologische Wirkung
- DHEA wird auch in den Ovarien produziert
- DHEA wird zu Testosteron metabolisiert
- Im Ovar: Umwandlung von Testosteron durch Aromatase
- Im Gewebe: kaum Aromatase, also Wirkung von Testosteron





Reproduktionsorgane:

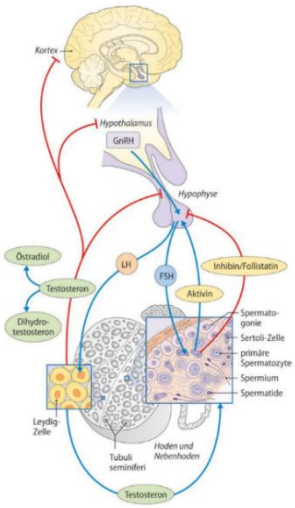
Keimdrüsen (Gonaden) bilden

- Gameten (Keimzellen) – vorwiegend FSH
- Sexualhormone – vorwiegend LH

• Männer generieren Spermien und Sexualhormon Testosteron • Spermien entstehen im Keimepithel • Testosteron wird in Leydig-Zellen produziert	• Frauen generieren Eizellen und Sexualhormone Östrogene und Gestagene • Follikel produzieren Östrogen • Gelbkörper produziert Progesteron

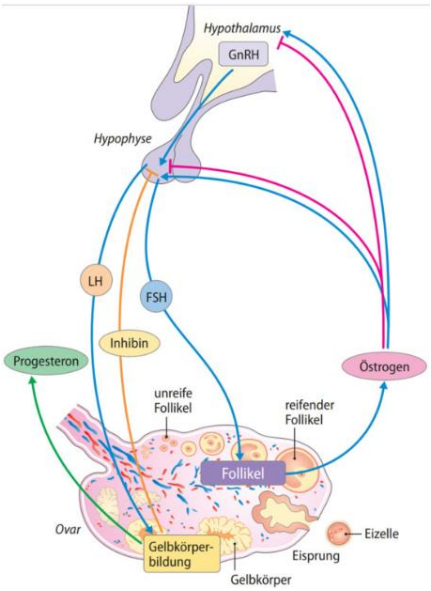
Männliche Merkmale

- Gonaden: Hoden; Produktion der Spermien
- Somatische Geschlechtsmerkmale
    - Primär: Penis und Scrotum
    - Sekundär: Gesichts- und Brusthaare, Muskulärer Körperbau, Schmale Hüften



Weibliche Merkmale

- Gonaden: Eierstöcke; Produktion von Oocyten
- Somatische Geschlechtsmerkmale
    - Primär: Vagina, Uterus, Clitoris, Cervix
    - Sekundär: Keine Körperhaare, Brüste Erhöhtes Körperfett Runde Hüften
- Ovar synthetisiert Hormone und es reifen Eizellen heran
- Gonadotropine induzieren
    - Östrogene in den Granulosa-Zellen
    - Gestagene Theca-interna-Zellen
- ovariellen Hormone rufen Ausbildung der weiblichen Geschlechtsmerkmale und den weiblichen Zyklus hervor



Hormonnachweis/Transport/Halbwertszeit

Hormonklasse	Transport	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

Amino-hormone

Nervensystem & Kreislauf -> Adrenalin Noradrenalin

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

Hormon	Halbwertszeit (in Minuten)
Liberine, Statine	5
Kortikotropin (ACTH)	10
Thyrotropin (TSH)	100
Follikelstimulierendes Hormon (FSH)	200
Luteinisierendes Hormon (LH)	20
Choriongonadotropin (hCG)	500
Prolaktin	30
Somatotropin (STH)	25
Adiuretin (ADH)	6
Oxytozin	5
Adrenalin	< 2
Kortisol	90
Kortikosteron	60
Aldosteron	20
Testosteron	15
Thyroxin	10 000 (7 Tage)
Trijodthyronin	1500 (1 Tag)
Insulin	< 10
Glukagon	< 10
Parathormon (PTH)	20
Kalzitonin	20
Östrogene	6
Progesteron	6
Bradykinin	< 1

Biologische Halbwertszeit

- Zeitspanne, in der in einem Organismus der Gehalt einer inkorporierten Substanz auf die Hälfte gesunken ist
- Mehrere beteiligte Prozesse: Stoffwechsel, Ausscheidung, etc.
- Messung mittels ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay)

Hormonabbau:

- *Peptidhormone* Aufspaltung Eiweiße in Aminosäuren
  - Proteolyse in Plasma und Niere,
    Abbau durch Enzyme nach Bindung an Rezeptor,
    Internalisierung des Hormon-Rezeptor-Komplexes (Rezeptor-gesteuerte Endozytose)
- *Catecholamine*
  - Enzymatischer Abbau in Sekunden bis Minuten (verschiedene Enzyme und verschiedene Wege). Z.B. Plasmahalbwertszeit von Adrenalin nach intravenöser Gabe ca. 1 bis 3 Minuten.
- *Schilddrüsenhormone*
  - Abbau in der Leber/Niere (Deiodierung, Sulfatierung, Glukoronidierung)
- *Steroidhormone*
  - Abbau in der Leber/Niere (Sulfatierung, Glukoronidierung)

Deiodierung: Entfernung von Iod

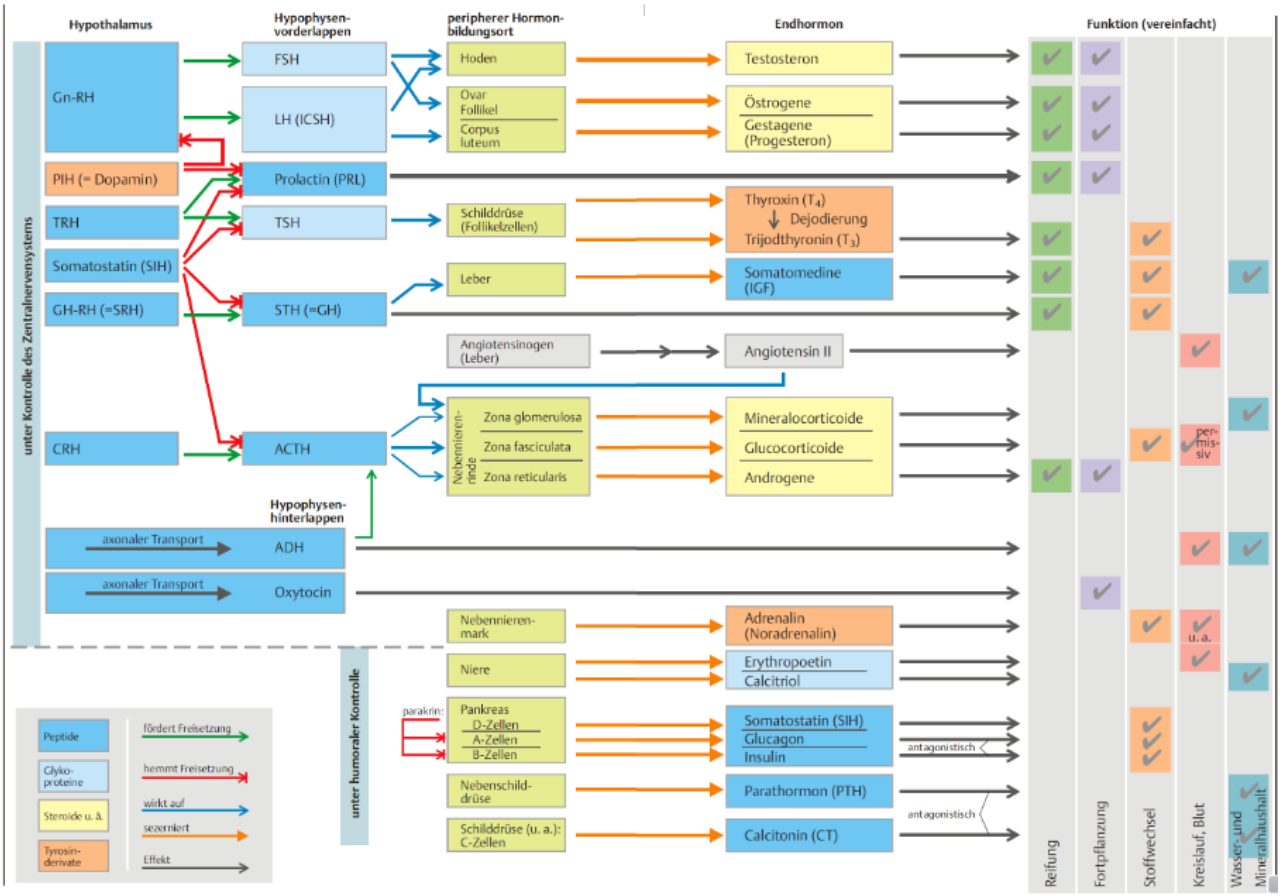
Sulfatierung: Ankoppeln von Sulfat

Glukoronidierung: Anbindung von Glucoronsäure. Erhöht Wasserlöslichkeit und ermöglicht/erleichtert Ausscheidung über Niere.

Hormonsubstitution

Erkrankung	Mangelndes Hormon	Mögl. Nebenwirkung	Maßnahme
Chronische Nierenerkrankung	Erythropoietin	Bluthochdruck; Hämatokriterhöhung	Strenge Indikationsstellung (darf nur in ernsten Fällen eingesetzt werden)
Hypothyreose	L-Thyroxin	Tachykardie; Gewichtsabnahme	Langsames Einschleichen (Dosisfindung)
Diabetes Mellitus Typ 1	Insulin	Hypoglykämie; Allergische Reaktionen	Glucose-Gabe; Blutzucker-Kontrolle
Kleinwuchs	Somatotropin	Erytheme; Ödeme; Hypothyreose	Regelmäßige Verlaufskontrolle

Übersicht


Hypothalamus
Hypophysen-vorderlappen
peripherer Hormon-bildungsort
Endhormon
Funktion (vereinfacht)
unter Kontrolle des Zentralnervensystems
Gn-RH
FSH
LH (ICSH)
Hoden
Ovar
Follikel
Corpus luteum
Testosteron
Östrogene
Gestagene (Progesteron)
PIH (= Dopamin)
Prolactin (PRL)
TRH
TSH
Schilddrüse (Follikelzellen)
Thyroxin (T_4)
Dejodierung
Trijodthyronin (T_3)
Somatostatin (SIH)
GH-RH (=SRH)
STH (=GH)
Leber
Somatomedine (IGF)
Angiotensinogen (Leber)
Angiotensin II
CRH
ACTH
Nebennieren-rinde
Zona glomerulosa
Zona fasciculata
Zona reticularis
Mineralocorticoide
Glucocorticoide
Androgene
Hypophysen-hinterlappen
axonaler Transport
ADH
Oxytocin
Nebennieren-mark
Adrenalin (Noradrenalin)
Niere
Erythropoetin
Calcitriol
unter humoraler Kontrolle
parakrin:
Pankreas
D-Zellen
A-Zellen
B-Zellen
Somatostatin (SIH)
Glucagon
Insulin
antagonistisch
Nebenschild-drüse
Parathormon (PTH)
Schilddrüse (u. a.): C-Zellen
Calcitonin (CT)
Peptide
Glyko-proteine
Steroide u. ä.
Tyrosin-derivate
fördert Freisetzung
hemmt Freisetzung
wirkt auf
sezerniert
Effekt
Reifung
Fortpflanzung
Stoffwechsel
Kreislauf, Blut
Wasser- und Mineralhaushalt
u. a.
per-mis-siv