

Reiz :	Saugen an der laktierenden Brust genitale Irritationen
Wirkung:	Milchauspressung (nicht -produktion) Kontraktion des - insbesondere graviden - Uterus (gefördert durch Östrogene, gehemmt durch Progesteron)

therapeutisch (synthetisch) zur Wehenverstärkung und Einleitung der Geburt

ADH (Syn. Vasopressin)

siehe Kapitel Nierenphysiologie

14.1.2 Hypophysiotrope Hormone des Hypothalamus

A. Releasing-Hormone

TRH:	Thyreotropin - RH (Pyro-Glu---His---Prolinamid)	→ TSH ↑
LH-RH	Luteinisierungshormon - RH	→ LH + FSH ↑
CRH	Corticotropin - RH	→ ACTH ↑
GH-RH	Growth hormone - RH	→ GH ↑
PRL-RH	Prolactin - RH	→ PRL ↑
MSH-RH	Melanozytenstimulierendes Hormon - RH	→ MSH ↑

B. Inhibiting-Hormone

GH-IH (= Somatostatin)	→ GH ↓
MSH-IH	→ MSH ↓
PRL-IH	→ PRL ↓

Alle sind kleine Polypeptide aus 3-60 Aminosäuren mit amidiertem C - Terminus, die aus Prohormonen abgespalten werden (z.T. pulsatile Ausschüttung).

Somatoliberin (= GH-RH) 44 AS

- ◆ pulsatile Ausschüttung (3-4/Nacht; Stress, körperliche Aktivität)

Somatostatin (= GH-IH) 14 AS

- ◆ hemmt GH- und TSH- Ausschüttung
- ◆ hemmt allgemein zelluläre Sekretion von Peptidhormonen
- ◆ kommt auch im Pankreas, Dünndarm, Magen, Schilddrüse und ZNS vor

14.1.3 Hypophysenvorderlappenhormone

Prolactin

- ◆ (50% Homologie mit GH)
- ◆ 198 AS (luteotropes Hormon, Corpus luteum bei der Ratte)
- ◆ eosine Zellen des HVL
- ◆ in Schwangerschaft vermehrt gebildet
- ◆ (im Plasma 5 ng/ml → 200 ng/ml)

fördert Wachstum des Milchgangsystems + Milchproduktion

(zusammen mit Progesteron, Östrogen, Corticosteroiden, GH u. Insulin)

Stillen fördert Prolactinproduktion
(Dopamin = PR-IH, pharmakologisch wichtig zum Abstillen)

Neuroleptika hemmen Dopaminbildung
→ Gynäkomastie + spontane Laktation

MSH	22 AS, Hypophysenzwischenlappen Bestandteil von ACTH → Pigmentierung der Haut, Melaninbildung
ACTH-Mangel:	keine Pigmentierung
ACTH-Überschuß:	Morbus ADDISON: Pigmentierung stark
GH	(STH, Somatotropin, Wachstumshormon) 187 AS, artspezifisch eosine Zellen des HVL, HWZ 10-20 min, ca. 4 mg/HVL Tagesproduktion ca. 2 mg (vor allem nachts) (Therapie 2-3 ng/Woche)

→ Proteinsynthese ↑, AS-Transport durch Zellmembranen ↑,
Zellgröße ↑, Teilungsgeschwindigkeit ↑ = Hypertrophie und Hyperplasie
Lipolyse ↑, Glukoneogenese ↑ = diabetogen
S-Einbau in Knorpel (Chondrogenese) = Knochenwachstum ↑

beim Jugendlichen Wachstum des Epiphysenknorpels

beim Erwachsenen appositionelles Knochenwachstum

- ◆ Mangel:
 - ▶ hypophysärer Zwergwuchs (Erwachsene symptomlos)
- ◆ Überschuß:
 - ▶ hypophysärer Gigantismus
 - ▶ Akromegalie (+ Diabetes)

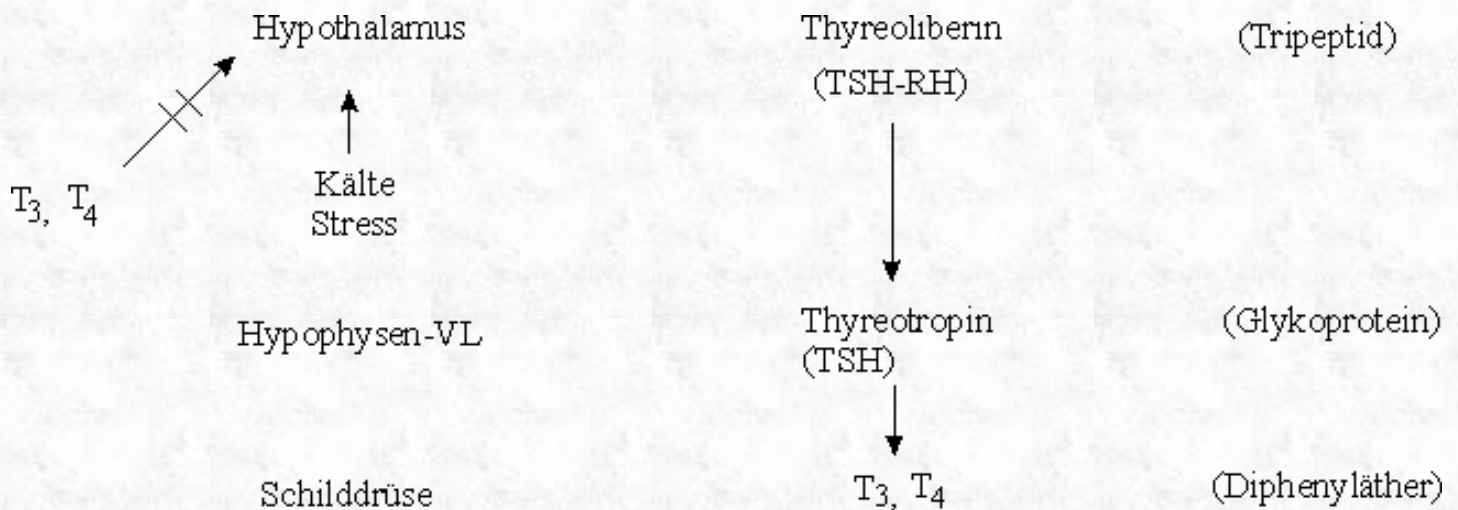
IGF I 67 AS

>>>> aus der Leber

IGF II 70 AS

Syn. für IGF: ILA - NSILH - Somatomedine (ABC) - Sulfatierungsfaktor

14.2 Thyreoliberin, Thyreotropin und Schilddrüsenhormone



T₃ Trijodthyronin

T₄ Tetrajodthyronin (Thyroxin)

Spaltprodukte des Thyreoglobulins (Glykoprotein; 660 kDa; 2 identische Untereinheiten aus 2769 AS; davon 72 Tyrosylreste, die sich intramolekular in den Follikeln zu T₃ bzw. T₄ zusammenlagern)

14.2.1 T₃/T₄: Synthese und Metabolismus

	T ₃	T ₄
Produktion (nmol/d)	50	110
Thyreoidea	15%	100%
andere Gewebe v.a. Nieren u. Leber	85%	
Konzentration im Plasma (nmol/l)		
Gesamt	2	90
frei*	0,003	0,02
Halbwertszeit (d)	1	6
Biologische Aktivität	x 4	x 1

*Bindung an thyroxinbindendes Globulin (TBG) (α₂-Globulin) außerdem Präalbumin und Albumin

Cave: Schwangerschaft, Pubertät: Östrogen steigert TBG-Synthese
Medikamente (z.B.: Salizilate) verdrängen T₃ / T₄

14.2.2 T₃/T₄: Wirkungen

(cytosolischer Rezeptor → Genexpression)

Proteinsynthese ↑ (fetal: ZNS-Entwicklung)

Zellwachstum ↑

GH-Synthese ↑

Na⁺/K⁺-ATPase - Moleküle ↑ → Energieumsatz ↑

Grundumsatz ↑, O₂-Verbrauch ↑, Wärmebildung ↑

Glukoneogenese ↑, Glykogenolyse ↑, Liponeogenese ↑

β-adrenerge Rezeptoren ↑

(Empfindlichkeit gegen β-adrenerge Mimetika ↑ : z.B. Herzfrequenz ↑)

14.2.3 Pathophysiologie

Schilddrüsenunterfunktion (Hypothyreose)

hypothalamisch, hypophysär, thyroidal

Diagnostisch: T₃/T₄ - Gesamtkonzentration
TBG-Bestimmung
TRH-Stimulationstest (TSH-Bestimmung)

- ◆ T₃/T₄-Mangel in der Fetalzeit und Neugeborenenperiode
 - → Wachstums- und Reifungsretardierung
 - (Kretinismus, Intelligenzdefekte, Krampfanfälle, z.T. irreversibel)
- ◆ Schwangerschaft u. Pubertät
 - → Kropf, Struma (hypothyreot, euthyreot, hyperthyreot);
 - Myxödem: Ablagerung von Mukopolysacchariden u. Wasser

Schilddrüsenüberfunktion (Hyperthyreose)

85% BASEDOWsche Erkrankung (Hyperthyreose, Struma, Exophthalmus)

Autoantikörper (TRAK) IGG gegen TSH-Rezeptor (@ TSH niedrig!)

14.3 Nebennierenrindenhormone u. ACTH

Z. glomerulosa ca. 30 verschiedene Mineralocorticoide (v.a. Aldosteron)

Z. fasciculata Glucocorticoide (Cortisol)
Z. reticularis Sexualhormone (Testosteron)

Steroidhormone

CRH

↓

ACTH (syn. Corticotropin)

- ◆ Polypeptid (39 AS), MSH-Aktivität, Lipolyseaktivität aus basophilen Zellen des HVL
- ◆ HWZ 30 min
- ◆ Regelung über Glucocorticoide - CRH - ACTH
- ◆ Ausschüttung in Stressituationen ↑ (limbisches System)
- ◆ Tagesrhythmik (80% zwischen 4 und 8 Uhr morgens)

↓

Cortisol (aus Cholesterin)

14.3.1 Glucocorticoide

überwiegend Cortisol = Dihydrocortison

Tagesrhythmisch:	80% 4 - 8 Uhr morgens → Synthese, keine Speicherung Stress ↑
Bluttransport:	90% gebunden an Transcortin (α -Globulin) und andere Plasmaproteine, außerdem an Erythrozyten
Abbau in der Leber:	Reduktion (C3 Keto → Hydroxy) → Koppelung an Glukuronsäure oder Schwefelsäure (bei Leberinsuffizienz verzögert) → Ausscheidung mit Urin
Wirkungsmechanismus:	cytosolischer Rezeptor → Aufnahme im Kern → Beeinflussung der Transkription bestimmter Gene (ubiquitär)

14.3.2 Cortisolwirkungen (Cytosolischer Rezeptor, Genaktivierung)

- ◆ 1. Kohlenhydratstoffwechsel
 - ▶ Glukoseverbrauch allgemein ↓
 - ▶ Glukoneogenese + Glykogensynthese i.d. Leber ↑
 - ▶ → Hyperglykämie, Glukosurie
- ◆ 2. schwacher mineralocorticoider Effekt
- ◆ 3. Proteine: extrahepatisch katabol, Synthese ↓, N-Ausscheidung ↑
 - ▶ → Muskelschwund, Osteoporose, Muskelschwäche
- ◆ 4. Fettumverteilung: Stiernacken, Vollmondgesicht, dünne Extremitäten,
 - ▶ Fetтанreicherung i. Leber, allgemein Lipolyse ↑

- ◆ 5. Kardiovaskulär: gefäßverengende Wirkung von Adrenalin + Noradrenalin ↑
- ◆ 6. Magensaftproduktion, Gallensekretion, Pankreassaftsekretion steigen
- ◆ 7. ZNS + Sinnesorgane: Euphorie, zentrale Verarbeitung von Sinnesreizen
- ◆ 8. Blutzellen + Immunsystem

Eosinophile + Lymphozyten ↓

Neutrophile + / ↑ , Retikulozyten ↑ , Thrombozyten ↑ / +

Lymphozytenproliferation ↓ , Lymphocytolyse

AK-Bildung ↓ , AG-AK-Reaktion ↓

Hemmung der spezifischen Immunreaktion

Leukozytenwanderung ↓ , Phagozytose ↓ , Bakteriolyse ↓ ,

Stabilisierung von Lysosomen, Kapillarpermeabilität ↓ ,

Fibroblastenproliferation ↓ , Eicosanoidbildung ↓

Hemmung der Entzündungsreaktion (antiphlogistisch)

14.3.3 Therapeutischer Einsatz von Glukokortikoiden

- ◆ a) Ersatz (primäre oder sekundäre NNR-Insuffizienz)
- ◆ b) akut und hoch dosiert
 - ▶ bei Allergie (z.B. allergischer Schock, Arzneimittelallergie)
- ◆ c) chronisch (cave: → NNR-Atrophie)
 - ▶ z.B. bei Bronchialasthma
 - ▶ Hepatitis
 - ▶ Autoimmunerkrankungen
 - ▶ nach homologer Organtransplantation

Nebenwirkungen;

Na⁺ - Retention, Ödeme, Hypertonie; Fettumverteilung (Mondgesicht), Hirsutismus, Amenorrhoe, Gewichtszunahme, Muskelschwäche, Osteoporose, Hyperglykämie, schlechte Wundheilung, Infektionsneigung, Magenzulera.

14.3.4 Pathophysiologie

- ◆ A) Morbus Cushing:
 - ▶ hypothalamische Störung,
selten basophiles Adenom der Hypophyse
- ◆ Cushing-Syndrom:
 - ▶ NNR-Tumor
- ◆ B) Chronische primäre NNR-Insuffizienz
 - ▶ Morbus Addison
- ◆ C) Adrenogenitales Syndrom:
 - ▶ Verminderung der Cortisolproduktion durch
 - ▶ C₁₁/C₂₁ - Hydroxylase - Defekt
 - ▶ → ACTH-Anstieg → 17-Ketosteroide↑

Symptome bei Nebennierenrindeninsuffizienz (Morbus Addison)

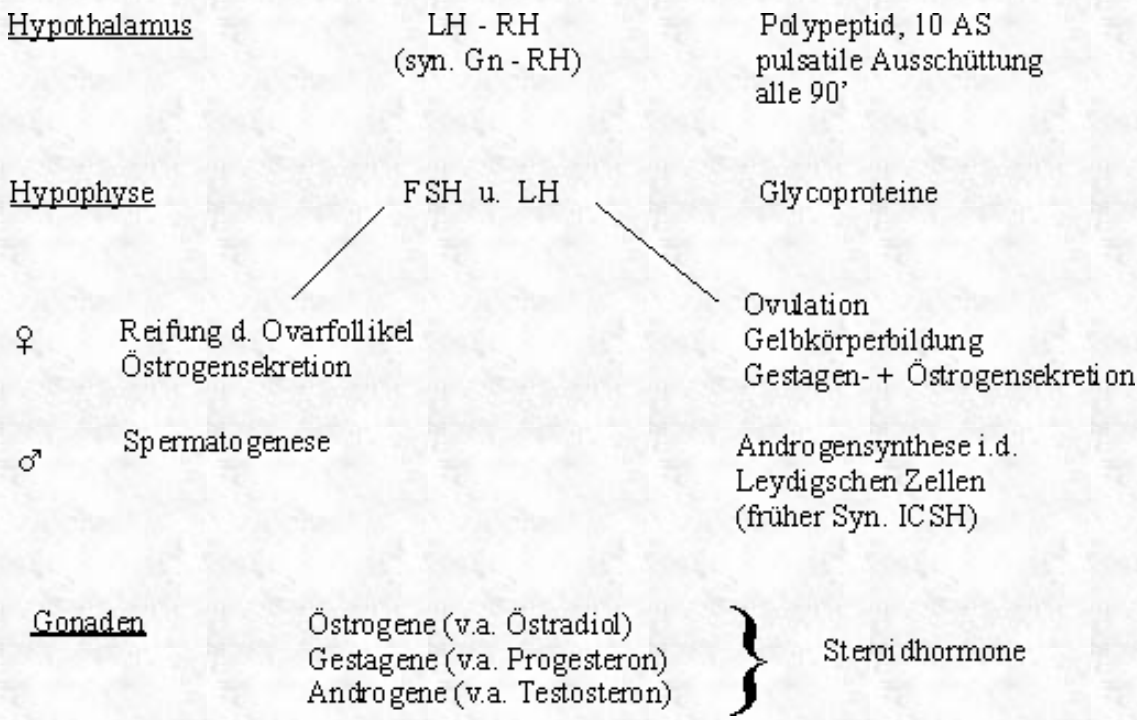
Ausfall der Mineralokortikoide

Hyponatriämie/Hypochlorämie	allgemeine Müdigkeit, Schwäche, Übelkeit, Erbrechen
Hypotone Dehydratation	Tachykardie, Hypotonie
Zellschwellung	Kopfschmerzen, Apathie, Verwirrtheit
Hyperkaliämie	Muskelkrämpfe, Arrhythmien
Azidose	Hyperventilation, Bewußtseinsstörung

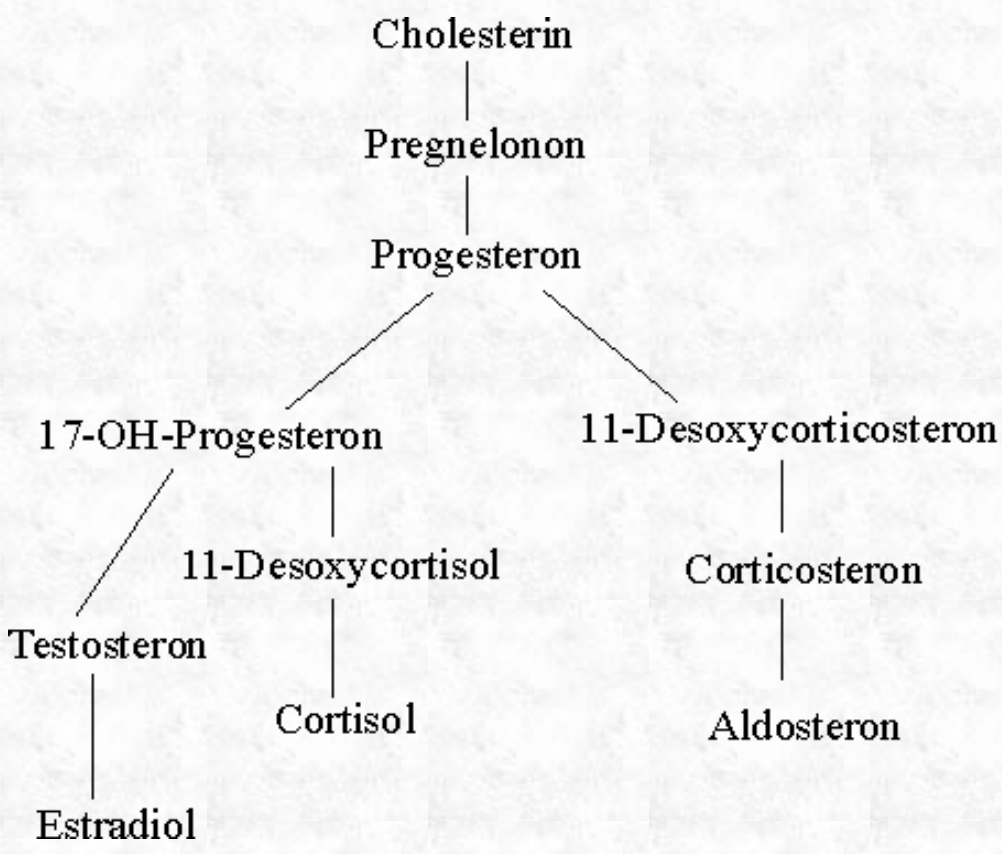
Ausfall der Glukokortikoide

Kohlenhydratstoffwechsel	Hypoglykämie, Hunger, Atemstörungen, Bewußtseinsstörungen
Eiweiß- und Fettstoffwechsel	Gewichtsverlust, Ketoazidose
Hämopoetisches System	Normozytäre Anämie, Leukopenie, Eosinophilie, Lymphozytose
Magen	Subazidität
Vermehrte Ausschüttung von MSH	abnormale Pigmentierung von Haut- und Schleimhäuten

14.4 Gonadotropine und Sexualhormone



Synthesewege von Steroidhormonen



Cyclopentano-perhydrophenanthren-Gerüst



14.4.1 Androgenwirkung (19 C; 3 - Oxo, 17 - Hydroxy)

Genitale Wirkungen

Embryo:	y-Chromosom → Leydig- u. Sertolizellen Leydigzellen setzen Testosteron frei: Wolffscher Gang umgewandelt in Nebenhoden, Vasa deferentia, Prostata Sertolizellen bilden das Müllersche inhibierende Hormon [Müllerscher Gang bei ? → Eileiter, Uterus, innere Vaginaanteile]
Fetus:	Testosteron: Reifung externer männlicher Genitalien, i.e. Scrotum u. Penis, Absteigen der Hoden ins Scrotum (sonst Kryptorchismus)
Adult:	Testosteron: Spermatogenese + genitale Drüsen

Extragenitale Wirkungen	maskuline Behaarung (5 α - Dihydrotestosteron) Eiweißanabolismus Sexualverhalten
-------------------------	--

14.4.2 Wirkungen weiblicher Sexualhormone

- ◆ Östrogene
 - ▶ (18 C; 3 - Hydroxy, aromatischer Ring) v.a. Östradiol - 3,17 β
 - ▶ Biogenese in Theka- u. Granulosazellen des Ovars, u.U. i. V. Placenta

- ◆ genitale Wirkungen:
 - ▶ Entwicklung u. Funktion von Vagina u. Uterus
 - ▶ Uterus: Wachstum (nach Pubertät x3)
 - ▶ Proliferationsphase

Ausbildung sämtlicher sekundärer Geschlechtsmerkmale (Brustdrüse, Hüftverbreiterung, typ. Fettverteilung)

- ◆ extragenitale Wirkungen:
 - ▶ Abnahme der Blutlipide, Zunahme des Unterhautfettgewebes, leichte anabole Wirkung
 - ▶ (cave: Osteoporose i. d. Postmenopause)

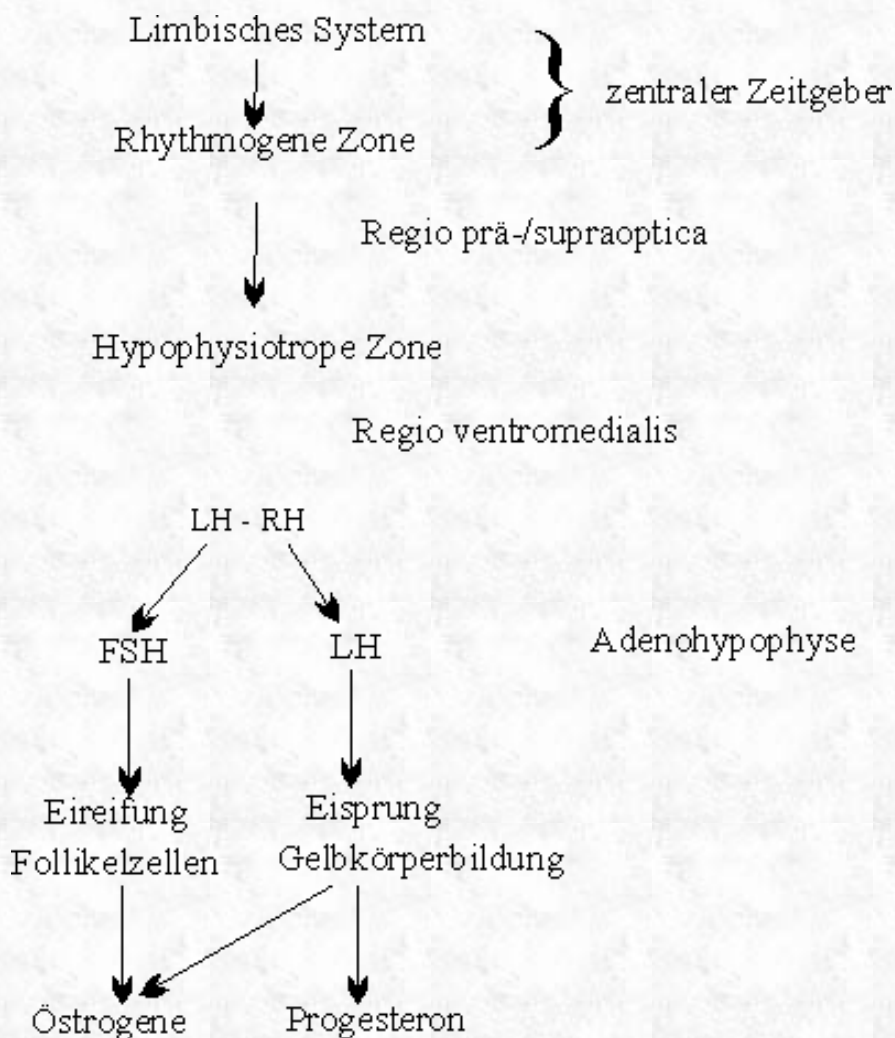
- ◆ Gestagene
 - ▶ (21 C) v.a. Progesteron
 - ▶ Biogenese v.a. im Corpus luteum, u.U. i.d. Placenta

- ◆ genitale Wirkungen:
 - ▶ a. Uterus Sekretionsphase, Hemmung der Kontraktion

- ◆ extragenitale Wirkungen:
 - ▶ Proteinstoffwechsel ↑ (katabol)
 - ▶ Körpertemperatur ↑

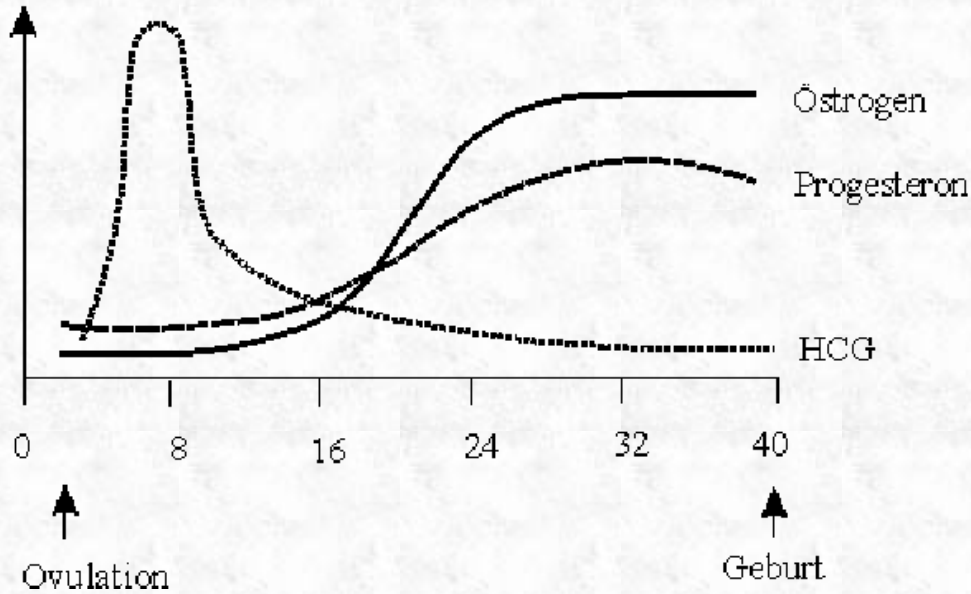
Steuerung des Sexualzyklus

- ◆ a) Zentraler Zeitgeber im limbischen System u. rhythmogene Zonen des Hypothalamus
- ◆ b) Rückwirkung der Ovarialhormone auf Hypothalamus u. Hypophyse. Progesteron
 - ▶ hemmt LH - RH - Produktion
 - ▶ Östrogen in niedriger Konzentration hemmt LH - RH - Produktion, stimuliert
 - ▶ jedoch in hoher Konzentration



14.4.3 Hormonale Steuerung von Schwangerschaft, Geburt und Lactation

Konzentration
im Blut



- ◆ HCG
 - ▶ (Human Chorionic Gonadotropin, Choriogonadotropin) aus - embryonalen – Trophoblasten
- ◆ LH - ähnliche Wirkung:
 - ▶ steigert Corpus luteum - Wachstum und dortige Progesteronbildung (somit wird die Abstoßung der Uterusschleimhaut verhindert)
 - ▶ (+ Testosteronbildung im männlichen Feten)

Progesteron- und Östrogenbildung in der Placenta

Chorion - Somatomammotropin (HPL = Human Placental Lactogen)

Lipolyse ↑ + Glykolyse ↓ bei der Mutter

Geburt (ca. 270 Tage p.c.)

Progesteron ↓
Östrogen
Oxytocin
PGE₂ Uteruskontraktion

Lactation

Östrogen
Gestagen
Prolactin
Oxytocin Wachstum der Brustdüse
Milchbildung
Milchfreisetzung

14.4.4 Orale Kontrazeption

- ◆ Einphasen-Präparate:
 - ▶ Östrogen + Gestagen während des gesamten Behandlungszyklus (1.-21./22. Tag)
- ◆ Einstufen-Präparat: Ö + G konstant
- ◆ Zweistufen-Präparat: G in der Zyklusmitte ↑
- ◆ Dreistufen-Präparat: G in zwei Stufen gesteigert
- ◆ Zweiphasen-Präparate: zunächst nur Ö, später auch G

"Minipille":

nur G: Ovulation nicht sicher unterdrückt (kontinuierliche Einnahme) Implantationsbereitschaft ↓, Cervixschleim

14.5 Hormone im Kalziumhaushalt

14.5.1 Bedeutung von Kalzium (Ca)

Vorkommen:	1,5-2 kg/Körper; > 99% im Knochen.
Aufbau des Knochens:	Kollagenmatrix, darin eingelagert Kalziumphosphat als Hydroxylapatit (komplexe Salze mit Ca^{2+} - Zentralatom und 3 $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ -Molekülen); Osteoblasten und Osteoklasten.

Modulative Funktion (elektrische und enzymatische Prozesse)

- ◆ Übertragung von Erregungsvorgängen
 - ▶ Muskulatur (elektromechanische Koppelung)
 - ▶ Transmitterfreisetzung aus vegetativen und motorischen Nervenfasern
 - ▶ Hormonfreisetzung (z.B. HHL)
 - ▶ sekretorische Aktivität exokriner Drüsen (z.B. Speichel)
 - ◆ Steuerung von Enzymaktivitäten (z.B. PDE, Gerinnungsenzyme)
 - ◆ Stabilisierung von Zellmembranen und Kapillaren (Na^+ -Permeabilität ↓)
-

14.5.2 Ca²⁺-Homöostase

Serum - Kalzium 2,5 mmol/l (davon ionisiert ca. 40%, pH-abhängig)

ergo >> [Gesamt-Cal], pH, [Protein] wichtig

- ◆ Hypokalzämie
 - ▶ (< 2 mmol/l) → Tetanie (= Steigerung der neuromuskulären Erregbarkeit, Na⁺-Leitfähigkeit ↑)
- ◆ Hyperkalzämie
 - ▶ → Kalkeinlagerung u.a. in Gefäße, Niere, Pankreas
- ◆ Regelung:
 - ▶ Parathormon, Kalzitinin, Vitamin-D₃-Hormon

- ◆ Stoffwechsel ca.
 - ▶ Aufnahme 1 g/Tag mit der Nahrung. Resorption im Ileum (luminal passiv, basolateral aktiv: Carrier-Protein)
 - ▶ Ausscheidung mit Stuhl (Galle) ca. 800 mg/Tag
 - ▶ Niere ca. 200 mg/Tag

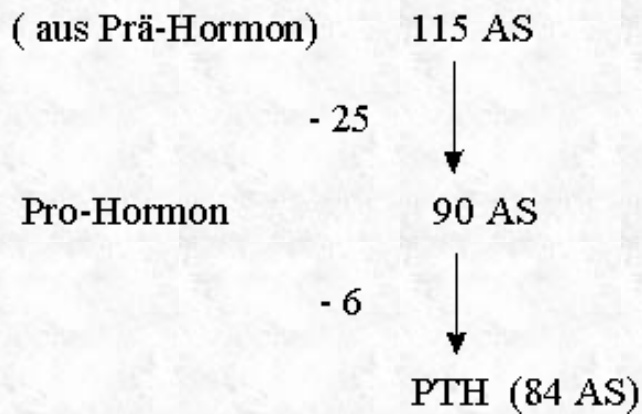
Intrazelluläre zytosolische Ca²⁺-Konzentration viel niedriger (z.B. ruhende Muskelzelle ~ 3 x 10⁻⁷ mol/l)

14.5.3 Parathormon (Parathyrin)

aus den Glandulae parathyreoideae

= Nebenschilddrüse (Epithelkörperchen)

84 - AS Protein



erhöht Ca^{2+} - Konzentration im Blut

Ausschüttung \uparrow , wenn Plasma Ca^{2+} \downarrow

Wirkungen (über cAMP)

- a) Osteoklastenaktivierung
- b) Ca^{2+} - Resorption im distalen Tubulus \uparrow
- c) Phosphat - Resorption im proximalen Tubulus \downarrow
- d) Ca^{2+} - Resorption im Ileum \uparrow (zusammen mit D_3 - Hormon)

Phosphat-Spiegel steigt nach PTH-Zunahme in der Regel nicht an (da renal P-Ausscheidung \uparrow), erst bei sehr hohen PTH-Konzentrationen

Hyperparathyreoidismus: Löslichkeitsprodukt $\text{Ca} \times \text{P}$ überschritten

- ◆ \rightarrow Kalk (CaHPO_4)-Niederschläge in verschiedenen Organen (z.B. Nephrolithiasis),
- ◆ gleichzeitig Knochenentkalkung

14.5.4 Calcitonin

aus C-Zellen (parafollikuläre) Zellen der Schilddrüse

32-AS-Polypeptid (136 AS-Prohormon)

Sekretion gesteigert, wenn Ca^{2+} Plasma \uparrow

Wirkungen

- 1. hemmt Ca^{2+} - Freisetzung aus Knochen
- 2. fördert Ca^{2+} und P-Ausscheidung in der Niere

→ senkt Ca^{2+} -Konzentration im Blut

14.5.5 D-Vitamine

fettlösliche Vitamine in tierischer Kost (z.B. Fischlebertran) Vitamin D_3 (Cholecalciferol) entsteht auch in der Haut durch Bestrahlung von 7-Dehydrocholesterin

Cholecalciferol

↓ Leber

25-Hydroxycholecalciferol (relativ unwirksam)

↓ Niere, stimuliert durch PTH

1,25-Dihydroxycholecalciferol (= Vitamin D_3 -Hormon)

Wirkungen

1. Fördert intestinale Ca - Resorption (Carrier - Protein)
2. Fördert P - Resorption im Darm
3. Fördert Ca^{2+} - Mobilisierung im Knochen
4. Hemmt Parathormonsekretion durch gesteigerte Ca^{2+} - Empfindlichkeit

Rachitis

Hypokalzämie → sek. Hyperparathyreodismus (meist 2. Lebenshalbjahr)

Unruhe, Reizbarkeit, Schlafstörungen, Kopfschweiß, Muskelhypotonie,

(→ Froschbauch), Kraniotabes, Rosenkranz, Säbelbeine, Kyphose