

Hormone der Nebennieren

Hormone der Nebenniere	1
Hormone der Nebennierenrinde – Steroidhormone.....	1
Mineralkortikoide - Aldosteron.....	6
Glukokortikoide.....	8
Androgene.....	11
Hormone des Nebennierenmarks – Katecholamine	Fehler! Textmarke nicht definiert.

Hormone der Nebenniere

Die Nebennieren liegen beidseitig im Retroperitonealraum auf dem Fettgewebe der Capsula adiposa am oberen Pol der Niere. Von einer umgebenden Bindegewebskapsel mit eingelagerten glatten Muskelzellen strahlen Septen in Richtung Mark. In den Septen ziehen viele Nerven und Gefäße.

Die Nebennieren lassen sich in Rinde → NNR (gelb → Lipide und Lipochrom) und Mark → Medulla NNM (braunrot → Abbauprodukt der Katecholamine) gliedern. Die Größe beträgt 5 X 1,5 X 0,5 cm, Gewicht liegt durchschnittlich bei 15 g.

Gefäßversorgung erfolgt durch die A. suprarenalis sup. med., inf. die einen subkapsulären Plexus ausbilden (einige wenige Gefäße ziehen bis ins Mark (doppelte Gefäßversorgung). An der Mark-Rindengrenze geht der Plexus in venöse Sinus über, die ein intraadrenales Pfortadersystem bilden, das für die Stimulation der Hormonproduktion im Nebennierenmark von Bedeutung ist. Insbesondere stimulieren die Glukokortikoide der Zona faszikulata die Adrenalinbiosynthese über eine Induktion der Phenylethanolamin-Methyltransferase.

Hormone der Nebennierenrinde – Steroidhormone

Steroidhormone sind eine bedeutende Gruppe körpereigener Hormone. Ihre Bildung erfolgt vor allem in den **Nebennieren** und den **Gonaden**. In geringeren Quantitäten sind auch andere Gewebe zur Biosynthese befähigt, beispielsweise das Fettgewebe zur Östrogensynthese.

Steroidhormone lassen sich anhand der Anzahl der Kohlenstoffatome in drei Gruppen einteilen,

- **C21-Steroide** die überwiegend in der Nebennierenrinde produziert werden und sich in Glukokortikoide (Kortisol), Mineralkortikoide (Aldosteron) und Gestagene (Progesteron) unterteilen lassen.
- **C19-Steroide** mit den Androgenen (Androstendion, DEAH)
- **C18-Steroide** mit den Östrogenen

Die Nebennierenrinde, die etwa 80-90% des Nebennierengewichts ausmacht dient der Produktion von Steroidhormonen zu denen die Mineralkortikoide, die Glukokortikoide, Androgene und Östrogene gezählt werden.

In der Nebennierenrinde werden aus Cholesterin etwa 50 verschiedene Steroidhormone synthetisiert. Diese werden in drei morphologisch abgrenzbaren Strukturen mit charakteristischen Hormonfamilien gebildet.

Dementsprechend kann eine Einteilung der Nebennierenrindenhormone anhand ihrer bevorzugten Syntheseorte vorgenommen werden.

- **Mineralokortikoide** der **Zona glomerulosa** mit dem Hauptvertreter Aldosteron
- **Glukokortikoide** der **Zona fasciculata** mit dem Hauptvertreter Kortisol
- **Androgene** der **Zona reticularis** mit dem Hauptvertreter Dehydroepiandrosteron (DHEA), sowie geringe Anteile von Östrogenen

Zona glomerulosa (10-15%) bildet eine subkapsuläre schmale Schicht aus runden Zellen mit großen runden Kern und homogenen Zytoplasma. Die Zellen liegen in eiförmigen oder bogenförmigen Zellsträngen die von zartem Bindegewebe getrennt sind, dazwischen befinden sich Sinusoide. Die Zona glomerulosa ist in der Kindheit schwach ausgebildet, Hauptprodukt ist Aldosteron. Die Steuerung der Synthese erfolgt durch Angiotensin in geringerem Umfang durch ACTH, Serotonin und Prostaglandinen.

Zona fasciculata (80%) ist die breiteste Schicht aus zwei- bis dreireihigen Zellstränge die radiär zum Mark angeordnet sind, verknüpft mit vielen Nexus. Zwischen den Zellsträngen ziehen Sinusoide. Die Zellen sind groß und enthalten zahlreiche kleine Lipidtröpfchen (Cholesterolester). Die Ausprägung der Zona fasciculata variiert in Abhängigkeit vom Alter und von Belastung (Streß!). Das Produkt der Zona fasciculata Zellen sind überwiegend Glukokortikoide und Androgene. Die Biosynthese unterliegt einer Steuerung durch ACTH.

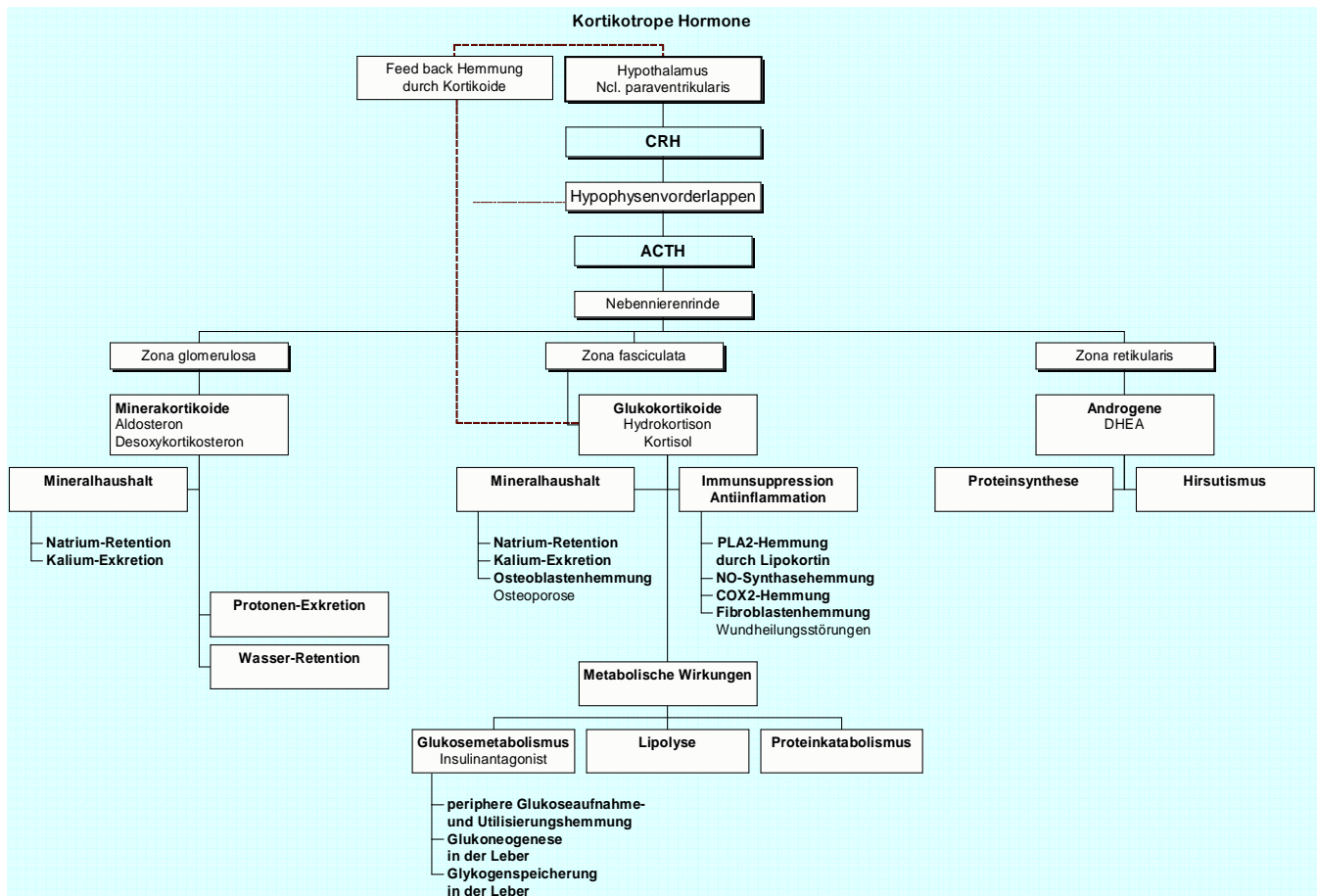
Zona reticularis (5-10%) ist eine schmale Zone mit kleinen netzartig anastomisierenden azidophilen Zellen, die wenige kleine Lipideinschlüsse und Lipochrome im Zytosol enthalten. Zahlreiche Sinusoide ziehen zwischen den Zellen deren Produkte Androgene und Östrogene sind. Eine Steuerung der androgenproduzierenden Zellen erfolgt durch LH und ACTH.

Steroidhormonproduzierende Zellen zeichnen sich durch typische Charakteristika aus zu denen ein ausgeprägtes glattes endoplasmatisches Retikulum, überwiegend Mitochondrien vom Tubulus-Typ, wenige freie Ribosomen jedoch Peroxisomen und ein großer Golgi-Komplex zählen. In der Regel enthalten sie zahlreiche Lipidvakulen mit Cholesterolestern.

Regelmechanismus der Produktion der NNR-Hormone

Die Produktion der NNR-Hormone unterliegt der hypothalamisch-hypophysären Kontrolle dessen glandotropes Hormon ACTH ist. Die Bedeutung des **ACTH** ist für die Biosynthese von Aldosteron allerdings von untergeordneter Bedeutung, da die Steuerung der Aldosteronsynthese vom Angiotensin II dominiert wird.

Ausgeprägte feed-back-Mechanismen gewährleisten eine, dem physiologischen Bedarf adäquate, Bereitstellung der NNR-Hormone.



Biosynthese der Steroidhormone

Lokalisation

Die Biosynthese der Steroidhormone ist auf zwei Kompartimente verteilt, die Mitochondrien und das glatte endoplasmatische Retikulum. Hauptenzyme der Steroidbiosynthese sind unterschiedliche Zytochromenzyme der P450-Familie die als Monooxygenasen arbeiten und ein den Membranen der Mitochondrien bzw. des endoplasmatischen Retikulum integriert sind.

In den Mitochondrien sind die Zytochromenzyme P450_{SSC} (side chain cleavage) für die Seitenkettenverkürzung am C20 und Zytochrom P450_{11β} das die Hydroxylierung am C11 des Steroidkörpers lokalisiert.

Am endoplasmatischen Retikulum existieren Zytochromenzyme P450_{C21} für die Hydroxylierung am C21 sowie eine Zytochrom_{17α}-Lyase für die Abspaltung des Kohlenstoffrestes am C17 des Steroidgerüsts.

Substratbereitstellung

Cholesterin dient als Ausgangssubstanz der Biosynthese der Glukokortikoide. Die Cholesterinbereitstellung erfolgt entweder über eine novo-Synthese in den steroidhormonproduzierenden Zellen selbst oder durch LDL-Rezeptor vermittelte Aufnahme aus dem LDL-Plasmapool.

Intrazellulär erfolgt Speicherung des Cholesterols in Form von Estern, die unter der Einwirkung der LCAT (Lezithin-Cholesterol-Azyl-Transferase) gebildet werden. Nach einer cAMP-vermittelten Aktivierung der Cholesteroeesterhydrolase wird Cholesterol freigesetzt und an ein zytoplasmatisches Carrierprotein gebunden. Als Wasserstoffdonator fungiert im Pentosephosphatweg gebildetes NADPH.

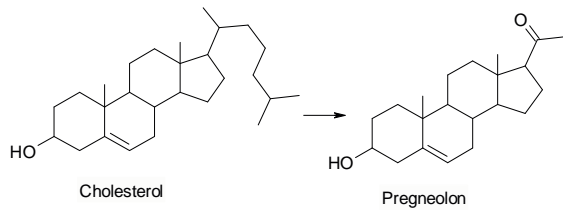
Reaktionsfolge

Über Pregnenolon erfolgt die Bildung von Progesteron, das am Anfang unterschiedlicher Biosynthesewege von Steroidhormonen steht, die sich über Hydroxylierungen an verschiedenen C-Atomen des Sterankörpers am C₁₁, C₁₇, und C₂₁ unterscheiden. Für die zytosolische Umwandlung des Pregnenolon in Progesteron ist eine NADP⁺-abhängige 3 β -Dehydrogenase sowie eine Isomerase zur Verlagerung der Doppelbindung vom C₅ zum C₄ notwendig.

Regulation

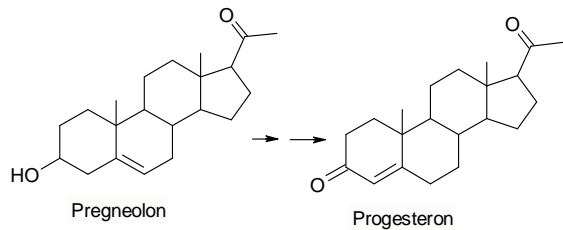
Schrittmachenzym ist die **C20, 22-Desmolase**. Die Bildung des Pregnenolons ist der geschwindigkeitsbestimmende Schritt des Steroidbiosynthese. Die Regulation der Steroidhormonsynthese in den Nebennieren unterliegt dem HVL-Hormon ACTH. Aldosteron wird vorwiegend über das Renin-Angiotensin-System (RAS) reguliert.

Steroidhormonsynthese



Mitochondriale Pregnenolonbildung (C₂₁) aus Cholesterin (C₂₇) unter Abspaltung von Isokapronaldehyd

Enzym: C_{20,22}-Desmolase



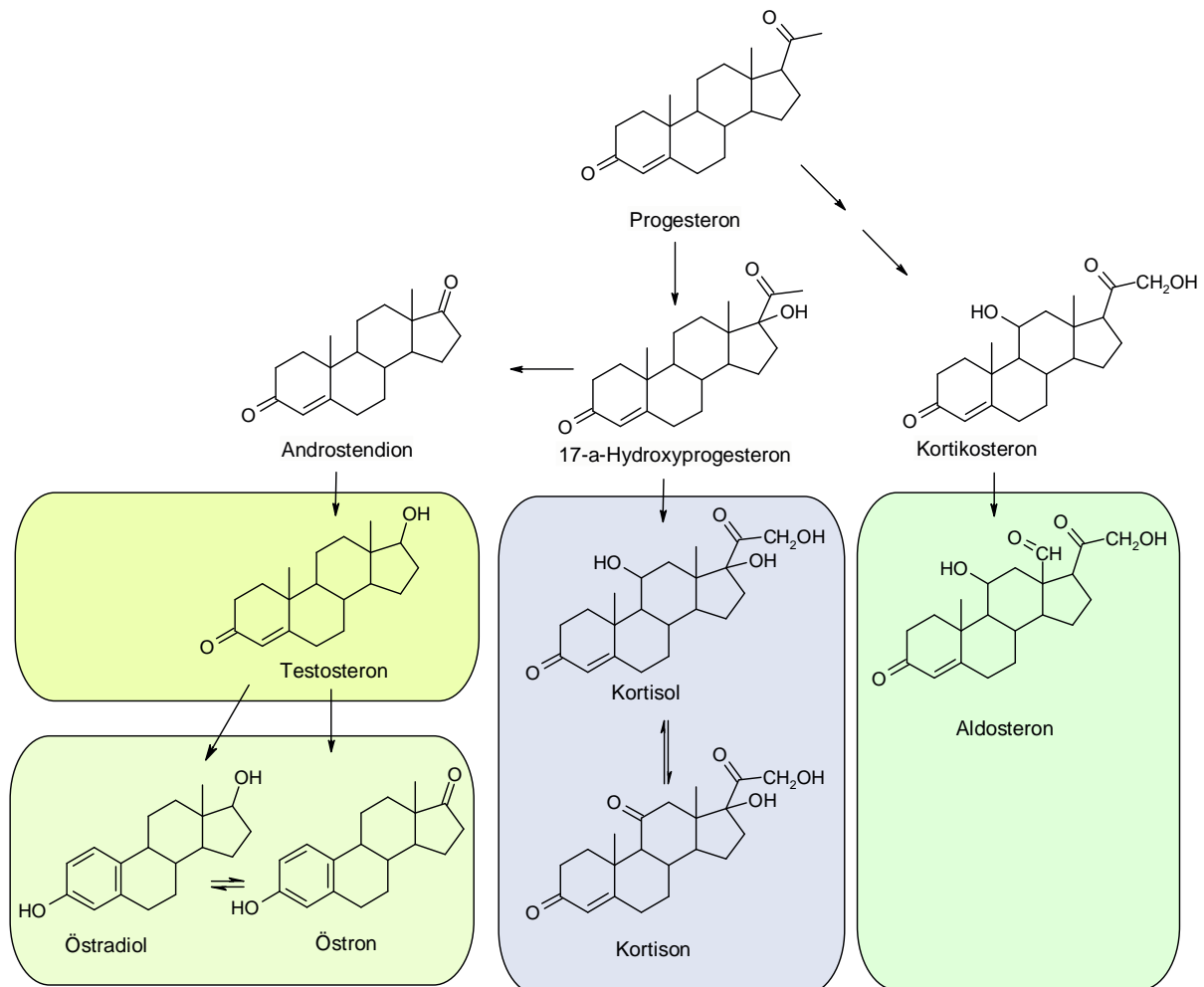
Im Zytosol erfolgt die Oxidation der 3-OH-Gruppe von Pregnenolon zur 3-Ketogruppe des Progesterons sowie eine Isomerisierung

Enzyme:

3β-Dehydrogenase; Koenzym: NADP⁺, Isomerase

Folgereaktionen

Die C₁₇-Hydroxylierung steht am Beginn der Glukokortikoidsynthese und ermöglicht die Abspaltung des C_{20/21}-Restes zur Biosynthese der männlichen und weiblichen Sexualhormone. Die Abspaltung der Seitenkette am C₁₇ führt über Androstendion zu Testosteron und nach Aromatisierung und Abspaltung des C₁₉ zu den Östrogenen.



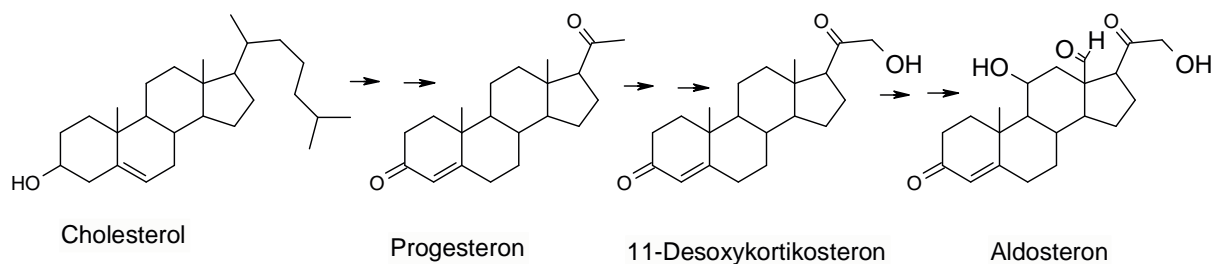
Mineralkortikoide - Aldosteron

Aldosteron ist das für den Menschen wichtigste Mineralkortikoid. Es besitzt von den in der Nebennierenrinde produzierten Mineralkortikoiden die stärkste Wirkung. Aldosteron dient vor allem der **Konservierung von Natrium** im Körper und der regulierten **Ausscheidung von Kalium**. Als weiteres wichtiges natürliches Mineralkortikoid fungiert **11-Desoxykortikosteron (DOC)**, das jedoch nur in geringen Mengen gebildet wird und zudem nur eine geringe biologische Wirksamkeit besitzt (ca.3% der Aldosteronaktivität).

Biosynthese

Biosynthese des Aldosteron findet in der Zona glomerulosa der Nebennierenrinde statt. Als Ausgangssubstrat dient Cholesterin, das in intrazellulären Vesikeln gespeichert vorliegt. Der Initialschritt der Synthese ist die Hydroxylierung von Progesteron am C₂₁. Über Zwischenstufen, die eine weitere Hydroxylierung durch eine spezifische Monooxygenase, denen bereits mineralkortikoidartige Verbindungen wie das **11-Desoxykortikosteron** entstammen, entsteht nach der Oxidation der axialen Methylgruppe am C₁₈ zum Aldehyd das Aldosteron. Die Aldehydgruppe am C₁₈ und die OH-Gruppe am C₁₁ bilden in wässriger Lösung ein Halbzetal, das auch die bevorzugte biologische Konfiguration darstellen dürfte.

Abbildung 1: Aldosteronsynthese



Wirkungen

Wirkungen des Aldosteron beruht auf Expression spezifischer Gene. Hierzu bindet Aldosteron an einen zytosolischen Rezeptor und wirkt nach Translation des Ligand-Akzeptor-Komplexes in den Zellkern als Transkriptionsfaktor. Es werden Gene aktiviert die Proteine **wie Na⁺/K⁺-ATPase** und **apikale Na⁺-Kanalproteine** kodieren. Darüber hinaus kommt es zu einer aldosteroninduzierten Erhöhung der Biosynthese verschiedener **Enzyme des Zitratzyklus**, die der Deckung des erhöhten Energiebedarfs der **ATPasen** dienen. Aldosteron entfaltet somit seine Wirkung aufgrund der genaktivierenden Prozesse erst nach einigen Stunden. Über diese Mechanismen fördert Aldosteron die **Reabsorption von Natrium im distalen Nephron** und eine erhöhte simultane **Ausscheidung von Kaliumionen und Protonen**.

Die Aldosteronwirkung erstreckt sich besonders auf kortikale Abschnitte der **Sammelrohre der Niere** und in geringerem Ausmaß auf die Ausführungsgänge der **Schweiß- und Speicheldrüsen** sowie das **Kolonepithel**. Unter dem Einfluss von Aldosteron bilden die Schweißdrüsen einen hypotonen natriumarmen Schweiß.

Aldosteron verfügt über lediglich geringe Glukokortikoidwirkungen.

Zusammenfassend kommt es als unter der Wirkung von Aldosteron zu einer Flüssigkeitsretention durch die vor allem das EZV erhöht und somit eine Blutdrucksteigerung ausgelöst wird. Ebenso bedeutungsvoll ist der regulierende Einfluss des Aldosterons auf den Kaliumhaushalt.

Regulation

Regulation und Aktivierung des Aldosterons erfolgt direkt bei **Hyperkaliämie** sowie im Fall eines **Volumenmangels**, z.B. bei Blutverlust oder einer Hyponatriämie über das Renin-Angiotensin-System. Dessen Aktivierung kann ferner bei renaler Mangel-durchblutung und sympathischer Aktivierung über β_1 -Rezeptoren erfolgen. Über den Sympathikus werden auf diese Weise Informationen extrarenaler Presso- und Volumenrezeptoren übermittelt. **Angiotensin II**, der stärkste Stimulus für die Biosynthese und Sekretion des Aldosteron wirkt über AT_1 -Rezeptoren der NNR-Zellen. Weniger bedeutend ist die hormonelle Beeinflussung durch ACTH, Thyroxin, Serotonin und Östrogene. Der Aldosteronspiegel ist erhöht bei Stress (gesteigerte ACTH-Liberation) sowie bei erhöhtem Angiotensin-II-Spiegel (Aldosteronismus).

Eine Hemmung erfährt die Aldosteronfreisetzung im Zuge einer Hypokaliämie, unter dem Einwirken des atrialen natriuretischen Peptids (ANP), von Somatostatin und Dopamin.

Pathologie

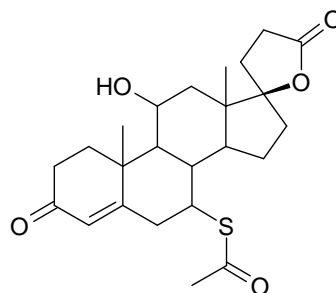
Ein **Hyperaldosteronismus, Conn-Syndrom**, führt durch eine erhöhte Natriumrück-resorption und Wasserretention sowie über die verstärkte Ausscheidung von Kalium und Protonen zu Vergrößerung des Extrazellulärvolumens, arterieller Hypertonie, Hypokaliämie (tetanische Krämpfe, Parästhesien) und metabolischer Alkalose.

Hypoaldosteronismus mit Mineralkortikoidmangelzuständen und der verminderten Sekretion von Aldosteron. Differenzierung erfolgt in primären Hypoaldosteronismus die auf Parenchymschäden der Nebennieren wie bei generalisierter NNR-Insuffizienz (Morbus Addison) oder aufgrund von Enzymdefekten basieren. Sekundärer Hypoaldosteronismus ist eine Folge bei Unterdrückung des Renin-Angiotensin-Systems und bei ACTH-Mangel sowie Hypokaliämie. Folgen des Hypoaldosteronismus sind Hyperkaliämie, metabolische Azidose, Hypotonie.

Pharmatip

Spironolakton ein Aldosteronantagonist verdrängt Aldosteron von seinem zytoplasmatischen Rezeptor. Spironolakton unterbindet so die aldosteroninduzierte Genexpression.

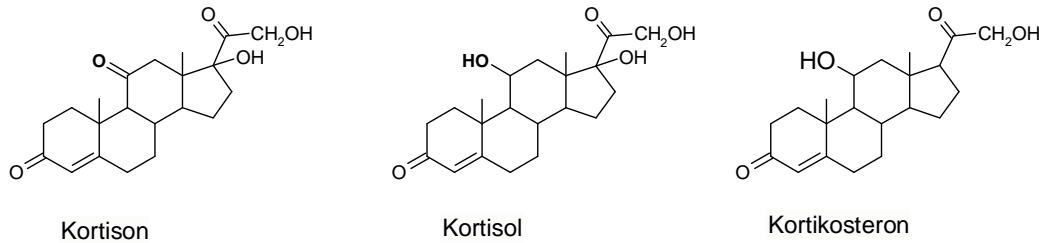
Abbildung 2: Spironolakton



Spironolakton

Glukokortikoide

Glukokortikoide werden in der Zona fasciculata der Nebennierenrinde produziert. Physiologisch bedeutungsvoll für den Menschen sind **Kortikosteron**, **Kortisol** sowie das **inaktive Kortison**, das allerdings schnell in das aktive Kortisol durch die 11 β -Hydrokortikoiddehydrogenase I überführbar ist.



Die Produktion der Glukokortikoide wird vom Hypothalamus/HVL-System gesteuert und unterliegt einem ausgeprägten zirkadianen Rhythmus mit einem Minimum um Mitternacht und einem Maximum morgens zwischen 4 und 8 Uhr (75% der Tagesmenge). Das verantwortliche glandotrope Hormon ist das ACTH.

Im Blut werden Glukokortikoide an einem spezifischen Transportprotein (75%), **Transkortin** (kortikosteroidbindendes Globulin, CBG) gebunden und transportiert. Bei sehr hoher Plasmakonzentration werden Glukokortikoide auch darüber hinaus an Albumin (15%) gebunden. Lediglich ein geringer Anteil von 10% zirkuliert frei im Plasma.

Die lipophilen Glukokortikoide diffundieren durch die Zellmembran in das Zytosol der Zielzelle und binden an einen intrazellulären Rezeptor. Dieser Rezeptor liegt im Zytosol als inaktiver Komplex mit Hitzeschockprotein HSP 90 vor. Nach dem Andocken der Glukokortikoide ändert dieser Komplex seine Form, indem der Komplex durch Abspaltung des HSP und unter Ausbildung des Ligand-Akzeptor-Komplexes zerfällt. Dieser transloziert in den Zellkern und kann dort entweder als homodimerer Komplex mit der Enhancersequenz der DNS (ChREBP) agieren oder als Heterodimer mit einem Retinoat-X-Rezeptor die Transkription beeinflussen.

Auf diese Weise induzieren Glukokortikoide die Genexpression antiinflammatorischer Proteine wie dem **Inhibitorprotein des NF- κ B**. NF- κ B ist Transkriptionsfaktor für proinflammatorische Proteine beispielsweise von IL-1, IL-2, IL-6, TNF α , COX₂ und PLA₂. Die Fähigkeit des Glukokortikoid-Rezeptor-Komplexes im Zellkern freies aktives NF- κ B zu binden und damit zu inaktivieren ist weitere eine Möglichkeit diesen Transkriptionsfaktor auszuschalten.

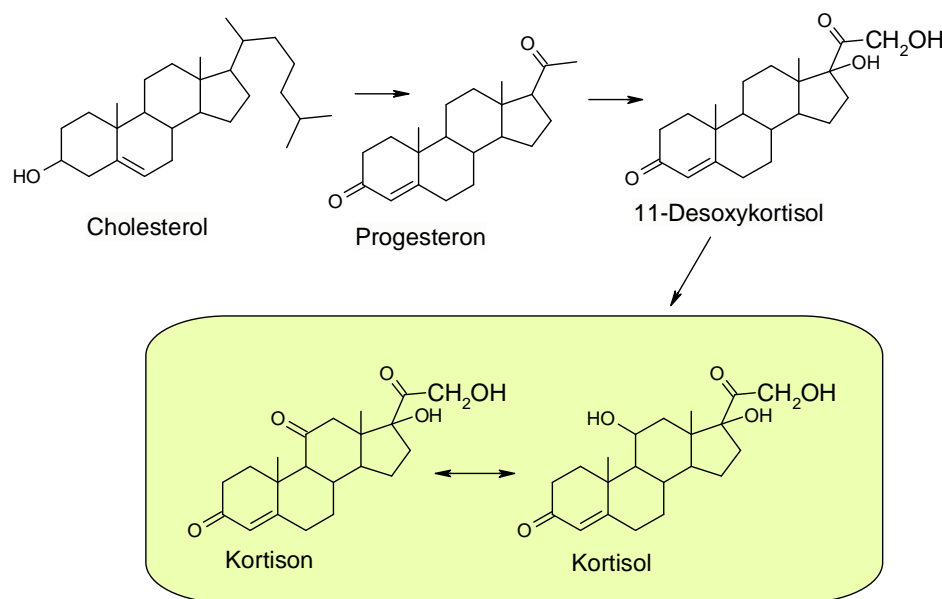
Bedeutungsvoll für die antiinflammatorische Wirkung der Glukokortikoide ist die Hemmung der Biosynthese von Prostaglandinen und Leukotrienen. Hierzu induzieren die Glukokortikoide die Synthese von **Lipokortin 1**, einem Inhibitorprotein des Phospholipase A₂, die daraufhin keine Arachidonsäure aus Membranlipiden mehr abspalten kann. Damit vermindert sich das Substratangebot für die Cylo- und die Lipoxygenase und somit die Produktion der inflammatorischen Mediatoren.

Elimination

Die Inaktivierung der Glukokortikoide erfolgt in den Hepatozyten durch enzymatische Hydrierungen und Konjugation mit UDP-Glukuronsäure oder in wesentlich geringerem Umfang durch Sulfatierung.

Biosynthese

Das für die Steroidhormonsynthese benötigte Cholesterol wird unter dem Einwirken von ACTH mittels der phosphorylierten Cholesterolesterase aus seinen Estern freigesetzt. Nach dem Transfer in die Mitochondrienmatrix erfolgt unter Abspaltung der Seitenkette am C₂₀ die Umwandlung zum Pregnenolon. Das Enzym für diese Reaktion ist die NADPH abhängige **20,22-Cholesteroldesmolase**, eine membran-gebundene Zytochrom P450-Monooxygenase die den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Biosynthese katalysiert. Nach dem Transfer des Pregnenolons ins Zytosol wird durch **die 3 β -Hydroxy-Dehydrogenase** Progesteron synthetisiert. Nach zwei weiteren zytosolischen Hydroxylierungen am C₂₁ und C₁₇ durch die entsprechenden **17- und 21-Hydroxylasen** entsteht 11-Desoxykortisol das erneut in die Mitochondrien aufgenommen wird. Nach dem Rücktransport des Zwischenproduktes ins Mitochondrium wird dort Kortisol nach Hydroxylierung am C₁₁ des 11-Desoxykortisol durch die **11-Hydroxylase** gebildet.



Wirkungen

Glukokortikoide besitzen pleiotrope Wirkungen im Organismus. Sie stellen wichtige **Stress-Hormone** dar, die im Zuge der allgemeinen Stress-Adaptionsreaktion eine Anpassung des Organismus an eine erhöhte Leistungsanforderung gewährleisten. Als morphologisches Korrelat kommt es bei lang anhaltenden Stresssituationen zu einer Hypertrophie der Nebennierenrinde.

Im Stoffwechsel zeichnen sie sich durch eine **insulinantagonistische Wirkung** aus, die sich in einer **Stimulation der Glukoneogenese** und der **Glykogensynthese** in der Leber, einer **proteinkatabolen Wirkung** in der Peripherie sowie in **lipolytischen Effekten** äußern. Sie senken Insulinsensitivität und die Glukosetoleranz. Die Glukokortikoide verfügen somit über eine **diabetogene Potenz**.

Die Stimulation der **Glukoneogenese** beruht auf der Induktion von Enzymen der Glukoneogenese in der Leber wie der Phosphoenolpyruvat-Karboxykinase. Der erhöhte Substratbedarf für die Glukoneogenese wird aus glukogenen Aminosäuren gedeckt, die bei gleichzeitiger Hemmung der Proteinsynthese und Förderung der Proteolyse in der Peripherie, vor allem aus dem Muskel (Muskelatropie) freigesetzt werden.

Glukokortikoide hemmen den Glykogenabbau und die Glukoseaufnahme im Muskel. In hohen Dosen können sie infolge der insulinantagonistischen Eigenschaften einen so genannten **Steroiddiabetes** auslösen.

Im Fettgewebe verursachen Glukokortikoide eine gesteigerte Lipolyse durch Induktion von lipolytischen Enzymen, die eine Hyperlipidämie und die Umverteilung des Fettes von der Peripherie zum Körperstamm auslöst. Sie verstärken die lipolytischen Effekte der Katecholamine. Es entsteht eine **Stammfettsucht**.

	Leber	Peripherie	Sonstige Wirkungen
Glukosestoffwechsel	Glukoneogenese	Blockade der Glukoseaufnahme, Hemmung der Glukoseutilisation	Verstärkung der Katecholaminwirkung bei der Glukoneogenese
Glykogenstoffwechsel	Glykogensynthese		
Proteinstoffwechsel		Hemmung der Proteinsynthese, Proteolyse	
Fettstoffwechsel		Lipolyse, Hemmung der Lipidsynthese	

Glukokortikoide besitzen eine schwache **mineralkortikoide Wirkung** die zu erhöhter Na^+ -Retention und K^+ -Ausscheidung führen. Die mineralkortikoide Wirkung des Kortisols beträgt etwa 1/1000 der Aldosteronaktivität.

Der Kalziumstoffwechsel unterliegt ebenso einem Einfluss der Glukokortikoide, die ihn hypokazämische beeinflussen. Sie hemmen die Kalziumresorption in Darm, steigern die renale Kalziumausscheidung (**Vitamin-D-antagonistischer Effekt**), fördern die Kalziumfreisetzung (Osteoklastenaktivierung über Stimulierung von Parathormon) aus dem Knochen und haben somit eine **osteoporosefördernde Wirkung**, die durch einen hemmenden Effekt auf die Biosynthese der Knochenmatrix unterstützt wird.

Glukokortikoide weisen **antiphlogistisch-immunsuppressiven** Effekte auf. Die antiphlogistische und immunsuppressive Wirkung der Glukokortikoide äußert sich in einer Unterdrückung immunkompetenter B- und besonders T-Lymphozytenaktivität (v.a. T-Helfer-Zellen) sowie der Granulozytenfunktion. Glukokortikoide reduzieren die Freisetzung von IL-2 aus T-Lymphozyten und IL-1 aus Makrophagen, die zu verminderter auto- und parakrinen Wachstumsstimulation führt. Die verminderte Freisetzung von Interferon γ aus TH₁-Zellen bedingt zusätzlich eine reduzierte Phagozytoseaktivität der Makrophagen.

Infolge einer reduzierten Produktion von Adhäsionsmolekülen wie ICAM-1 bildet sich eine **Adhäsions- und Diapedesehemmung** aus, die eine Migration von neutrophilen Granulozyten in entzündete Gewebe hemmt.

Es resultiert somit eine verminderte Immunabwehr, die vor allem auf einer verminderten Phagozytose von Bakterien beruht und zur erhöhten Infektanfälligkeit führt.

Eine unter dem Einwirken von Glukokortikoiden auftretende **Hemmung der Fibroblastenaktivität** und der **Kollagensynthese** wirkt sich **wundheilungshemmend** sowie **antiproliferativ** aus. Das induziert eine charakteristische Atrophie des subkutanen Fettgewebes und Striae.

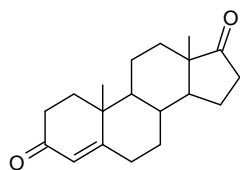
Die **antiallergische Wirkung** der Glukokortikoide lässt sich in einer Suppression eosinophiler Granulozyten, antiinflammatorischer Effekte durch eine Hemmung der Biosynthese von Prostaglandinen und Leukotrienen und einer Stabilisierung von Zell-, Plasma und Lysosomenmembranen zurückführen.

Unerwünschte Glukokortikoidwirkungen, die in hoher Dosierung auftreten, sind

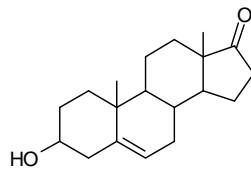
- **Steroidulcus**, ausgelöst über eine Prostaglandinsynthesehemmung am Magen. Vermittelt wird diese Erkrankung aufgrund der glukosteroidinduzierten Produktion von Lipokortin, einem PLA₂-Inhibitoren. Hiermit kommt es zur Hemmung der Bereitstellung von Arachidonsäure für die COX-Reaktion.
- **Steroidosteoporose** aufgrund einer Osteoblastenhemmung und Störung des Kalziumhaushaltes.
- **Thromboseförderung** durch eine Erhöhung der Erythro- und Thrombozytopenese.

Androgene

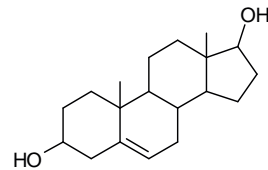
Androgene der Nebennierenrinde wie **Androstendion**, **Androstendiol** und **DEHA** (Dehydroepiandrosteron) wirken als männliche Geschlechtshormone und dienen geschlechtsspezifischen Reifungs- und Entwicklungsvorgängen. Sie induzieren eine verstärkte Ausprägung sekundärer männlicher Geschlechtsmerkmale.



Androstendion



Dehydroepiandrosteron
(DHEA)



Androstendiol

Die Wirkung der NNR-Androgene tritt beim Mann durch das Überwiegen der im Hoden gebildeten Androgene insbesondere des Testosterons zurück. Im Gegensatz dazu verursachen die NNR-Androgene bei der Frau deutliche androgene Effekte. Diese äußern sich in der Ausprägung der Achsel- und Schambehaarung und manifestieren sich in der Entwicklung der äußeren Schamlippen. Im Fall einer pathologischen NNR-Überfunktion verursachen NNR-Androgene bei der Frau eine **Virilisierung** (Vermännlichung), deren deutlichstes äußeres Anzeichen ein männlicher Behaarungstyp (Bartwuchs) ist. Der erhöhte Androgenspiegel verursacht zudem eine Störung der Ovarialfunktion mit Amenorrhoe.

Als Hauptbildungsort der Androgene fungieren beim Mann die Leydig-Zwischenzellen des Hodens (Testosteron). In den NNR gebildetes DHEA steht nach Sulfatierung und einem nachfolgenden humoralen Transport zu den Leydigschen-Zwischenzellen des Hodens dort zur Testosteronsynthese zu Verfügung.

Pathologie

Störungen der Hormonproduktion der Nebennieren kommen infolge von hormonaktiven NNR-Tumoren als Überfunktionssyndrome und bei HVL-Insuffizienz (ACTH ↓↓) als Unterfunktionssyndrome vor.

Überproduktion von Glukokortikoiden **Cushing-Syndrom**: mit Stammfettsucht, dünnen Extremitäten, Mondgesicht und eine Beeinträchtigung der Glukosetoleranz, Hypertonie, Striae und Osteoporose,

- primär durch Überproduktion von Glukokortikoiden durch die NNR (NNR-Adenom),
- sekundär: ACTH-produzierendes Adenom der Hypophyse

Androgenitales Syndrom: hereditäre autosomal rezessive Enzymdefekte die die Biosynthese der Gluko- und Mineralkortikoide hemmen. Der hiermit verbundene Substratstau wird, sofern die 17 β -Hydroxylase nicht betroffen ist, über den Weg der Androgenproduktion abgeleitet, was letztendlich zu einem erhöhten Androgenspiegel führt.

Infolge des Ausfalls der Hemmung der hypophysären ACTH-Freisetzung durch Kortisol resultiert eine ungehemmte Stimulation der Nebennierenrinde durch ACTH, die ihrerseits die massiven Androgenproduktion unterhält.

Die häufigsten Enzymdefekte beruhen auf der defizitären Ausbildung der

- 21-Hydroxylase,
- 11 β -Hydroxylase,
- 17-Hydroxylase,

Infolge des induzierten Androgenüberschusses werden beim männlichen Geschlecht vorzeitige Pubertät und Virilismus beim weiblichen Geschlecht beobachtet. Zudem treten Symptome eines Hypoaldosteronismus auf

