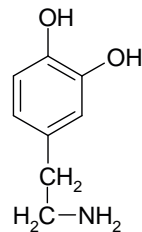
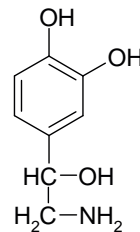


Hormone des Nebennierenmarks – Katecholamine

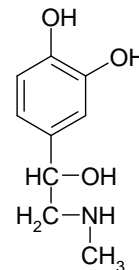
Das Nebennierenmark beherbergt eine Population hormonproduzierender Zellen die dem APUD-System zugeordnet werden. Diese Zellen werden auch als chromaffine (phäochrome) Zellen bezeichnet, eine histologische Eigenschaft die auf ihrer Affinität zu chromathaltigen Farbstofflösungen beruht.



Dopamin



Noradrenalin



Adrenalin

Die chromaffinen Zellen des Nebennierenmarks produzieren Hormone vom Typ der Katecholamine. Sie bilden braunrote, basophile und chromaffine große Markzellen aus adrenalinbildenden Epinephrozyten (80% der Zellpopulation) und noradrenalinbildenden Norepinephrozyten (20% der Zellpopulation) die gruppenförmig organisiert sind. Die Hormone werden in chromaffinen Granula gespeichert (!) und auf cholinerg übertragene Nervenreize im Verhältnis Adrenalin:Noradrenalin = 80:20 abgegeben. Die basale Abgabe der der Katecholamine bedingt einen Plasmaspiegel von etwa 10^{-10} mmol/l und kann durch Stimulation der Nebennieren um das 1000fache (v.a. Adrenalin) erhöht werden.

Die Katecholamine Dopamin, Noradrenalin und Adrenalin sind biogene Amine mit einer Phenylethylaminstruktur die sich von der Aminosäure Tyrosin ableiten. Im Nebennierenmark werden Noradrenalin und Adrenalin produziert. Während beim Menschen die Adrenalinsynthese im Nebennierenmark überwiegt, wird Noradrenalin im Nebennierenmark, in postganglionären sympathischen Neuronen sowie in noradrenergen Neuronen des ZNS produziert. Dopamin dominiert dagegen als Neurotransmitter in den dopaminergen Zellen des Hirnstamms.

Wirkung

Als Rezeptoren der Katecholamine fungieren ligandenaktivierbare Membranrezeptoren (α und β -Rezeptoren) der G-Proteinfamilie deren Effektuierungskaskaden über Adenylatzyklen und die Phospholipase-C β verlaufen. Eine gewisse Rezeptorspezifität erhalten die Katecholamine durch lipophile Substituenten. So erhöht sich die Lipophilie des Adrenalins durch Methylierung der Aminogruppe und prädestiniert die Ligandierung von β -Rezeptoren vor allem vom β_2 -Subtyp.

Diese Rezeptorspezifität kommt allerdings nur in physiologisch niedrigen Konzentrationen zum tragen. Höhere Blutspiegel von Adrenalin induzieren gleichermaßen Effekte an α - und β -Rezeptoren. Noradrenalin ist der bevorzugte Ligand der α -Rezeptoren, ist jedoch durchaus auch als β -Ligand aktiv.

Auf die Adenylatzyklase wirken Katecholamine entweder hemmend über α_2 -Rezeptoren (G_i -Protein) oder stimulierend über β_1 -, β_2 - und β_3 -Rezeptoren (G_s -Protein). Die Phospholipase-C β wird über α_1 -Rezeptoren aktiviert.

Die sehr vielfältigen und teilweise antagonistischen biologischen Effekte der Katecholamine im Organismus beruhen auf einer organ- und gewebespezifischen Ausstattung mit unterschiedlichen Subtypen der Katecholaminrezeptoren.

| Rezeptor | G-Protein | Antwortreaktionen | Stoffwechselreaktionen |
|------------|---|---|--|
| α_1 | $G_q / PLC\beta$ (IP_3 , DAG), $Ca^{2+}\uparrow$ | <ul style="list-style-type: none"> • Vasokonstriktion • Uteruskontraktion • Intestinale Relaxation • Mydriasis • Hemmung der Insulinliberation | <ul style="list-style-type: none"> • Glykogenolyse (Leber) |
| α_2 | $G_i / cAMP$ - Senkung | <ul style="list-style-type: none"> • Hemmung der Reninliberation • Hemmung der Lipolyse • Thrombozytenaggregationshemmung | |
| β_1 | $G_s / cAMP$ | <ul style="list-style-type: none"> • Kardiostimulation • Lipolyse • Intestinale Relaxation • Broncho- und Vasodilatation • Tokolyse | <ul style="list-style-type: none"> • Glykogenolyse und Proteolyse (Leber) Adrenalin >> NA • Glukoneogenese (Leber) |
| β_2 | $G_s / cAMP$ | <ul style="list-style-type: none"> • Glykolyse • Insulinliberation • Reninliberation • Glukagonliberation | <ul style="list-style-type: none"> • Lipolyse in Fettgewebe • Glykogenolyse am Muskel Adrenalin >> NA |
| β_3 | $G_s / cAMP$ | <ul style="list-style-type: none"> • Thermogenese und Thermogenin-induktion | <ul style="list-style-type: none"> • Lipolyse im braunen Fettgewebe |

Biosynthese der Katecholamine

Lokalisation

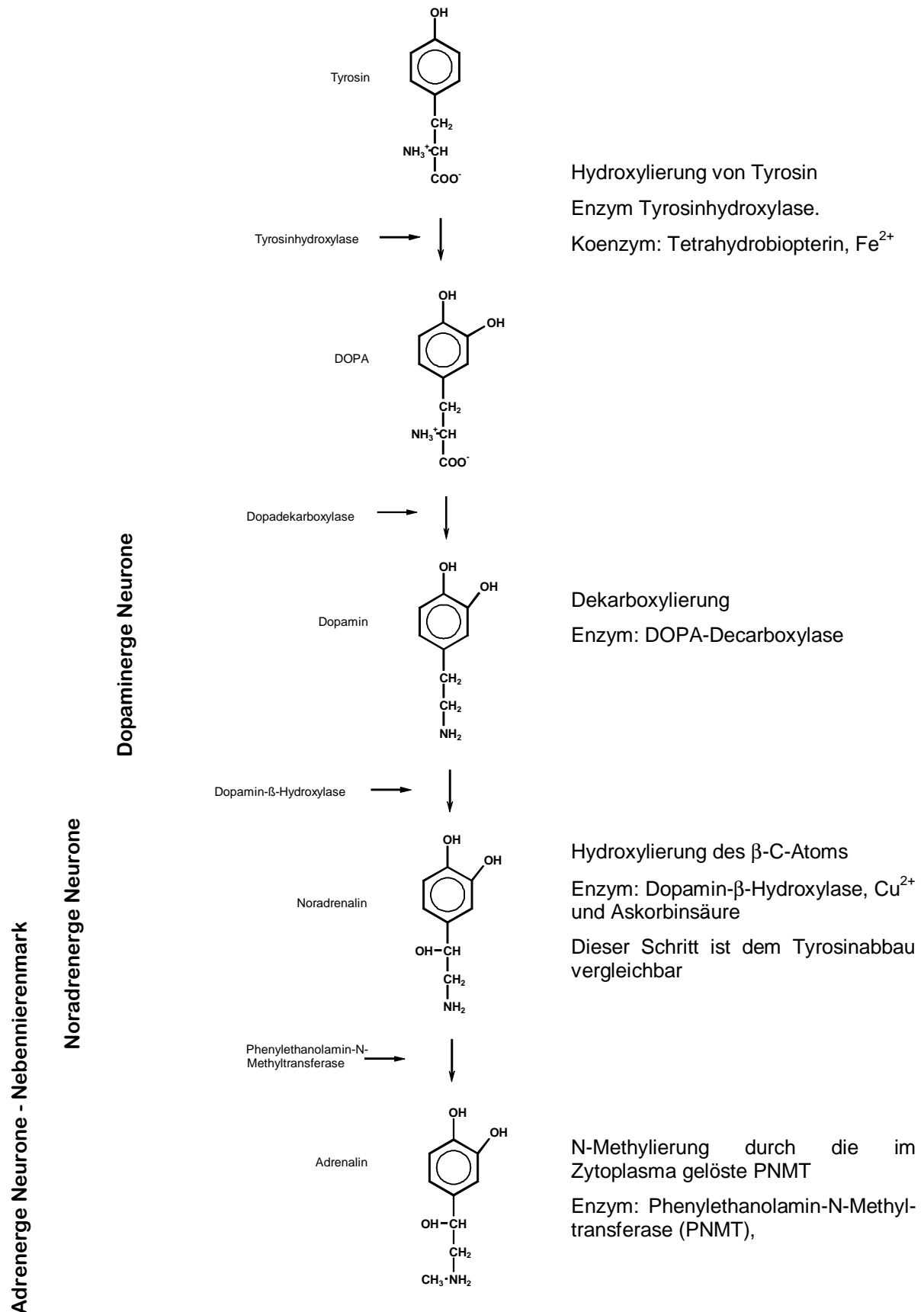
Die Biosynthese der Katecholamine ist in zwei zellulären Kompartimenten lokalisiert. Bis zur Stufe des Dopamins findet sie in Zytosol der Zellen statt. Für die weiteren Reaktionsschritte muss das Dopamin in spezielle Vesikel, die chromaffinen Granula des Nebennierenmarks aufgenommen werden. Der Transport in die Vesikel erfolgt im Austausch gegen Protonen, die von einer vesikulären Protonenpumpe (H-ATPase) bereitgestellt werden.

In diesen Vesikeln liegt das dopaminhydroxylierende Enzym **Dopamin- β -Hydroxylase** teils frei, teilweise in die membrangebundener Form vor. Nach dem Transfer des Dopamins in die Vesikel erfolgt unter Hydroxylierung in β -Stellung des Ethylaminrestes die Synthese von Noradrenalin. Die Methylierung des Noradrenalins erfordert dessen Diffusion ins Zytoplasma, da nur dort das methylierende Enzym die **Phenylethanolamin-N-Methyltransferase** (PNMT) vorliegt. Nach der Methylierung wird Adrenalin wieder in die chromaffinen Granula aufgenommen.

Ablauf

Das Ausgangssubstrat für die Katecholaminsynthese ist die Aminosäure Tyrosin. Die Methylgruppen für die Biosynthese des Adrenalins werden über S-Adenosylmethionin bereitgestellt. Als Kofaktoren der Katecholaminbiosynthese fungieren PALP und Ascorbinsäure.

Katecholaminsynthese



Regulation

Schrittmacherenzym ist die **Tyrosinhydroxylase**, die nur im Nebennierenmark und den Axonendigungen adrenerger Neurone vorkommt.

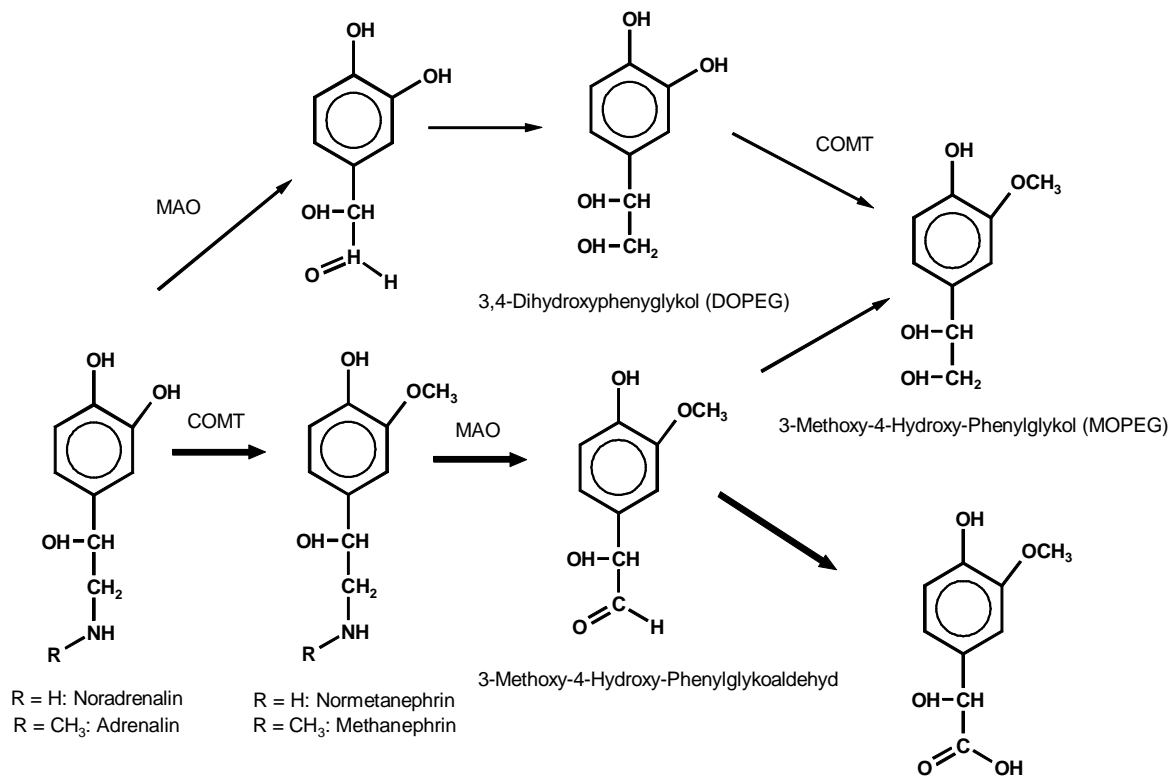
Einer **allosterischen Produkthemmung** durch Adrenalin und Noradrenalin unterliegen die Enzyme Tyrosinhydroxylase und Phenylethanolamin-N-Methyltransferase.

Regulation der Genexpression erfolgt **durch Glukokortikoide** als starke Induktoren der Phenylethanolamin-N-Methyltransferase und schwache Induktoren der Tyrosinhydroxylase.

Induktive Effekte auf die Transkription der Gene von Tyrosinhydroxylase sowie Dopamin- β -Hydroxylase werden über **nikotinerge Azetylcholinrezeptoren** vermittelt, womit ein direkter Einfluss nervaler Efferenzen gewährleistet wird.

Abbau der Katecholamine

Der Abbau von NA in den adrenergen Axonendigungen beginnt mit der **oxidativen Desaminierung** durch die **Monoaminoxidase (MAO)** und führt zu den Hauptmetaboliten **DOPEG** und **MOPEG**. Eine Konjugation von Noradrenalin und seinen Metaboliten mit Glukuronsäure und Sulfat ist ebenso möglich. Der Metabolismus frei zirkulierender Katecholamine beginnt mit der **O-Methylierung** in 3-Stellung des Benzolringes durch **die Katecholamin-O-Methyltransferase (COMT)** und führt nachfolgend zum Hauptmetaboliten **Vanillinmandelsäure** (3-Methoxy-4-Hydroxy-Mandelsäure) die im Urin ausgeschieden wird. Die Bestimmung des 24h-Sammelurins gilt als Maß für die Katecholaminsekretion des Nebennierenmarks.



➔ Hauptweg für zirkulierende Katecholamine

➔ Katecholaminabbau in noradrenergen Axonendigungen

Pathologie

Phäochromozytom: Katecholaminüberproduktion mit meist intermittierender Katecholaminfreisetzung, führt u.a. zu Blutdruckkrisen und Stoffwechselstörungen wie Diabetes mellitus durch Stimulierung der Glykogenolyse. Adrenalin hemmt zudem die Insulinsekretion.

Eine Entfernung des NNM ist tolerierbar, da verstärkt NA in den sympathischen Nervenendigungen synthetisiert wird und teilweise die Funktionen des Adrenalins übernehmen kann.

Pharmatip