

7 Endokrine Systeme (Hormone)

7.1 Allgemeine Endokrinologie – 118

- 7.1.1 Produktions- und Speicherorte von Hormonen – 118
- 7.1.2 Zielorte von Hormonen – 118
- 7.1.3 Zelluläre Angriffspunkte von Hormonen – 120
- 7.1.4 Chemische Struktur, Synthese und Abbau von Hormonen – 120
- 7.1.5 Hormone als Teile von Regelkreisen – 122

7.2 Pankreashormone – 123

- 7.2.1 Produktion, Struktur und Wirkung der Pankreashormone – 123
- 7.2.2 Zuckerkrankheit (Diabetes mellitus) bei versagendem Regelkreis – 125

7.3 Das hypothalamisch-hypophysäre Hormonsystem und seine Zielorgane – 126

- 7.3.1 Überblick über die Hormone des hypothalamisch-hypophysären Systems – 126
- 7.3.2 Die HHL-Hormone ADH und Oxytozin – 128
- 7.3.3 Die HVL-Effektorhormone Prolaktin und Somatotropin – 128
- 7.3.4 Hypothalamisches TRH, hypophysäres TSH und die Schilddrüsenhormone – 129
- 7.3.5 Hypothalamisches CRH, hypophysäres ACTH und die Nebennierenrindenhormone – 131

7.4 Sexualhormone und die Regulation der Gonadenfunktion – 133

- 7.4.1 Hypothalamisches GnRH, hypophysäres LH + FSH und die Sexualhormone – 133
- 7.4.2 Produktion und Wirkungen der Androgene und die Spermatogenese – 135
- 7.4.3 Östrogen- und Gestagenproduktion und der Menstruationszyklus – 136
- 7.4.4 Befruchtung, Schwangerschaft, Geburt, sexuelle Differenzierung – 136
- 7.4.5 Pubertät und Menopause – 138

Zusammenfassung – 139

Literatur – 140

Endokrine Systeme



Zwei Kommunikationssysteme dienen dem Informationsaustausch zwischen den einzelnen Organen des Körpers: das Nervensystem, insbesondere das im Kap. 6 vorgestellte vegetative Nervensystem, und das endokrine System. Beide Systeme sind funktionell eng miteinander verknüpft. Zusammen regeln und koordinieren sie die Funktion von zum Teil weit voneinander entfernten Organen. Während aber das Nervensystem seine Botschaften in elektrischen Impulsen verschlüsselt über die Nervenfasern zu den einzelnen Organen schickt, bedient sich das endokrine System chemischer Stoffe, der Hormone, um sich mit den Erfolgsorganen zu verständigen. Letztere verfügen über Rezeptoren (► unten) für die entsprechenden Hormone, mit denen sie die chemisch kodierte Nachricht des Hormons »lesen« können. Der Unterschied zwischen den beiden Systemen liegt also hauptsächlich in der Technik und in der Geschwindigkeit der Informationsübertragung, die bei der nervösen Übertragung im Millisekundenbereich, bei der hormonellen aber im Minuten- bis Stundenbereich liegt.

Endokrines System und autonomes Nervensystem verbindet noch eine weitere Gemeinsamkeit: Beide haben bei aller Vielfalt ihrer unterschiedlichen Einzelaufgaben das übergeordnete Ziel, den Körper kontinuierlich an wechselnde Belastungen anzupassen, also die »Homöostase des inneren Systems« zu wahren. Dazu gehört, die Zusammensetzung der Extrazellulärflüssigkeit immer dann wieder herzustellen, wenn sie von außen gestört worden ist. Dazu gehört aber auch, sich rechtzeitig auf vorhersehbare Änderungen oder Störungen der Homöostase einzustellen, also beispielsweise das Herzminutenvolumen schon vor Beginn einer willkürlichen körperlichen Anstrengung zu erhöhen (Abschn. 10.6.3), oder schon vor dem morgendlichen Aufwachen die Körperorgane in erhöhte Arbeitsbereitschaft zu bringen (zirkadiane Periodik, Abschn. 22.3.1).

7.1 Allgemeine Endokrinologie

7.1.1 Produktions- und Speicherorte von Hormonen

Drüsenzellen und Drüsen als Produktionsorte

Hormone werden in spezialisierten Körperzellen gebildet, die **Drüsenzellen** genannt werden. Diese liegen meist als Organe zusammen, nämlich den **endokrinen Drüsen** (z. B. Schilddrüse, Hypophyse), die deswegen endokrin heißen, weil sie keinen speziellen Ausführungsgang besitzen, sondern die Hormone unmittelbar in das sie durchströmende Blut abgeben. Drüsen mit Ausführungsgang, die ein Sekret bilden und absondern, also z. B. die Speichel-, Tränen- oder Pankreasdrüsen, werden als **exokrine Drüsen** bezeichnet.

Drüsenzellen können aber auch **vereinzelt oder in Gruppen** in nicht hormonproduzierenden Organen liegen. Beispiele für **vereinzelt** liegende Drüsenzellen sind die enteroendokrinen Zellen des Magen-Darm-Kanals (Kap. 12) und für **endokrine Zellgruppen** die hormonproduzierenden Zellen im Hoden und im Eierstock und die Langerhans-Inseln in der Bauchspeicheldrüse (► unten).

Granuläre und nichtgranuläre Speicherung in Drüsenzellen

In den Drüsenzellen werden die meisten Hormone in granulärer Form, also wie die synaptischen Transmitter **in Vesikeln gespeichert** (Abschn. 4.1.1). In einem solchen **Vesikel** oder **Granulum**, das durch eine Membran vom Zytoplasma abgetrennt ist, sind viele tausend Hormonmoleküle eingelagert. Ihre Freisetzung erfolgt durch den Prozess der **Exozytose** (Abschn. 2.2.1), d. h. die Membran des Granulums verschmilzt mit der äußeren Zellmembran und entleert ihren Inhalt in den Extrazellulärraum.

Ausnahmen bilden die **Steroidhormone**, z. B. die Kortikosteroide, die im Zytoplasma und nicht in Vesikeln gespeichert werden und die **Schilddrüsenhormone**, die außerhalb der Drüsenzellen in einer gelatinösen Substanz, dem Kolloid, gespeichert werden.

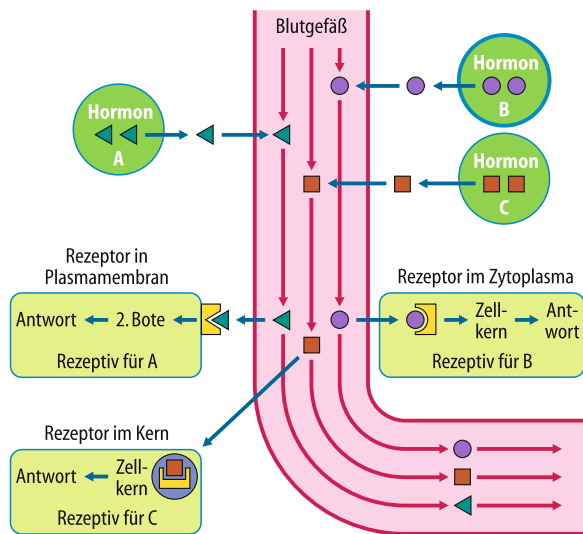
Σ Hormone werden in endokrinen Drüsenzellen gebildet und dort in Vesikel (Synonym: Granula) gespeichert. Aus diesen werden sie exozytotisch freigesetzt. Ausnahmen sind die Steroid- und die Schilddrüsenhormone, die im Zytoplasma bzw. im Kolloid gespeichert werden.

7.1.2 Zielorte von Hormonen

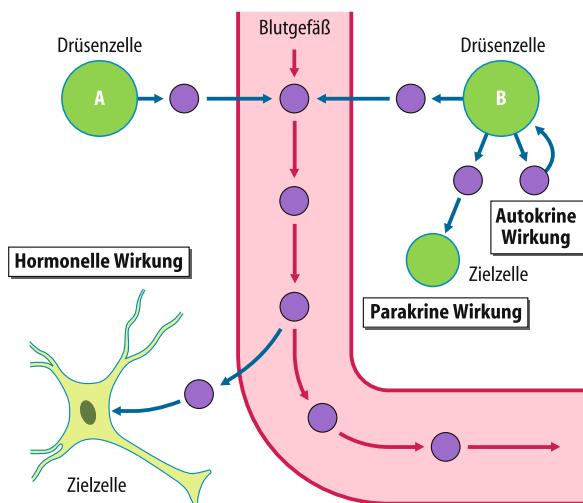
Übliche Zielorte von Hormonen

Sobald Hormone aus ihren Speicherorten freigesetzt werden, diffundieren sie durch die Epithelwand der nächstgelegenen Blutkapillaren in das Blut (► Abb. 7.1). Über den Blutstrom werden sie im gesamten Körper verteilt und können damit alle Körperzellen erreichen, denn sie können überall die Blutkapillaren auf dem Diffusionsweg wieder verlassen. Aber nur an ihren Zielorten lösen sie spezifische Wirkungen aus. **Bildungsort** und **Wirkort** der Hormone sind also in der Regel **weit voneinander** entfernt.

Die **Hormone tragen also Botschaften** von den endokrinen Drüsen über den Blutstrom **zu den Zellen ihrer Erfolgsorgane**, die nur von diesen Zellen verstanden und befolgt werden können. So führt, um ein Beispiel zu nennen, die Erhöhung der Kalium-Ionenkonzentration im Blut (wir nehmen in der täglichen Nahrung Kalium im Überfluss auf) zu einer Freisetzung des Hormons Aldosteron aus der Nebennierenrinde. Aldosteron veranlasst die Tubuluszellen der Nieren über den in Abschn. 12.3.3 geschilderten Mechanismus zu einer erhöhten Kaliumausscheidung im Urin.



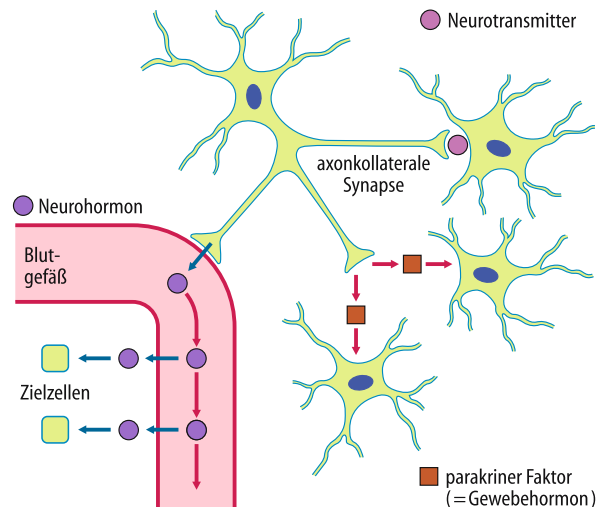
■ **Abb. 7.1. Wege und Ziele (Rezeptoren) der Hormone.** Drei Drüsenzellen schütten ihre Hormone A, B bzw. C in das Interstitium aus. Die Hormone diffundieren in eine benachbarte Kapillare und werden vom Blutstrom zu ihren Zielzellen getragen. Hormon A bindet an einen Membranrezeptor, Hormon B an einen Rezeptor im Zytoplasma (Zytosol) und Hormon C an einen Rezeptor im Zellkern. Weitere Erläuterung im Text



■ **Abb. 7.2. Hormonelle, parakrine und autokrine Angriffspunkte von Hormonen.** Die Drüsenzelle A produziert ein Hormon, das auf dem Blutweg an die Zielzelle gelangt (klassische Hormonwirkung, ► Abb. 7.1). Die Drüsenzelle B produziert ein Hormon, das benachbarte Zielzellen parakrin beeinflusst und gleichzeitig seine eigene Drüsenzelle autokrin modifiziert. Das in Zelle B produzierte Hormon wird gleichzeitig auch auf dem Blutweg zu weiteren Zielzellen transportiert

Parakrine und autokrine Ziele

Ein Hormon wird also normalerweise über den Blutstrom zu seinen Zielzellen transportiert wie dies in ■ Abb. 7.1 und links in ■ Abb. 7.2 illustriert ist. Es kommt aber auch vor, dass die Hormonbotschaft von Zellen »gelesen« werden kann, die in unmittelbarer Nachbarschaft zu den hormonproduzierenden Zellen liegen. Das Hormon diffundiert



■ **Abb. 7.3. Ähnlichkeiten und Unterschiede der Wirkwege von Transmittern, Neuromodulatoren und Hormonen.** Eine von einem Neuron freigesetzte Substanz kann je nach Zielort als Transmitter, als Hormon oder als autokrine Substanz dienen (auch eine parakrine Wirkung auf präsynaptischen Autorezeptoren ist möglich)

dann, wie rechts in ■ Abb. 7.2 zu sehen, direkt im Extrazellulärraum zu den Zielzellen. Diese Wirkung von Hormonen an benachbarten Zellen heißt **parakrine Wirkung**. Wirkt das Hormon auf seine Erzeugerzelle zurück, so bezeichnet man diese Wirkung, wie ebenfalls in ■ Abb. 7.2 zu sehen, als **autokrin**.

Neurohormonwirkung

Nervenzellen übertragen an den Synapsen ihre erregenden und hemmenden Wirkungen über die Freisetzung chemischer Substanzen (Neurotransmitter, Neuromodulatoren) auf die nächste Nerven-, Muskel- oder Drüsenzelle (Einzelheiten in Kap. 4). Diese Wirkform gleicht der parakrinen Hormonwirkung, sie ist aber in der Regel direkter und wesentlich schneller (■ Abb. 4.1 in Abschn. 4.1.1; ■ Abb. 7.1 und 7.2). Von Nervenzellen produzierte Peptide und Proteine werden z. T. aber auch in die Blutbahn aufgenommen wie dies ■ Abb. 7.3 zeigt. Diese Substanzen können daher »klassische« Hormonwirkungen haben. Möglicherweise ist es so, dass **große Teile des Zentralnervensystems** im klassischen Sinne als **hormonproduzierend** angesehen werden müssen.

Σ **Die Hormone werden nach Freisetzung über den Blutkreislauf zu ihren Zielzellen transportiert. Sie können aber auch parakrin in ihre unmittelbare Umgebung und autokrin auf ihre eigenen Drüsenzellen wirken. Auch viele Neurone des ZNS produzieren Hormone.**

7.1.3 Zelluläre Angriffspunkte von Hormonen

Hormonrezeptoren in der Zellmembran

Fast alle Körperzellen können über einige oder mehrere Hormone angesprochen werden, d. h. sie besitzen für diese Hormone entsprechende **Rezeptoren** (die entsprechenden Ausführungen zum Rezeptorkonzept in Abschn. 4.3.1). Diese Rezeptoren können an drei verschiedenen Stellen der Zelle lokalisiert sein.

Zum einen sitzen die **Hormonrezeptoren in der Zellmembran**. Dort können die Hormone die Zellen am besten erreichen (Hormon A in ■ Abb. 7.1). Hormone, die nicht fettlöslich sind, haben ohnehin keine andere Wirkmöglichkeit, da sie die Plasmazellmembran nicht durchdringen und in das Zellinnere gelangen können.

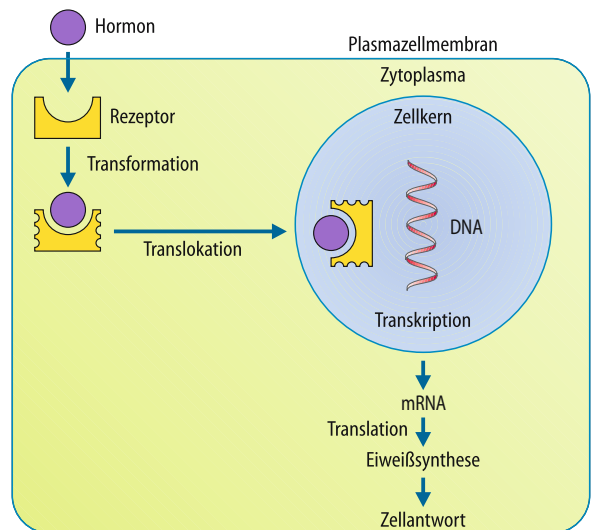
Sobald sich ein Hormon mit seinem Rezeptor in der Plasmamembran verbunden hat, kann seine Nachricht »gelesen« werden. In der Regel wird die Nachricht über biochemische Mechanismen **in das Zellinnere weitergeleitet**, und zwar über die Aktivierung eines zweiten Botenstoffes oder second messengers. Dieser Weg wurde bereits an einem häufigen **second messenger**, nämlich dem zyklischen Adenosinmonophosphat, cAMP, in ■ Abb. 2.7 (Abschn. 2.2.2) illustriert und ausführlich besprochen (dort wird statt des Begriffs Hormon der noch allgemeinere Begriff **externes Signal** verwendet). Auf diesem Wege können, je nach Hormon und Zielzelle, die vielfältigsten Zellreaktionen ausgelöst werden.

Ein Teil der Membranrezeptoren, v. a. die katecholaminergen, metabotropen Rezeptoren (Abschn. 4.3.3) für Noradrenalin (überwiegend als Transmitter freigesetzt) und Adrenalin (überwiegend als Hormon aus dem Nebennierenmark freigesetzt), führen bei ihrer Aktivierung zum **Öffnen von Ionenkanälen** und dadurch bedingten Ionenflüssen über die Membran.

⊕ **Hormone müssen sich wie synaptische Transmitter mit Rezeptoren verbinden, um ihre Wirkungen zu entfalten. Bindung an membranständige Rezeptoren hat vielfältige Folgen, die über Ketten sekundärer Botenstoffe vermittelt werden.**

Hormonrezeptoren im Zytoplasma

Hormonrezeptoren finden sich auch im Zytoplasma (Synonym: Zytosol, Abschn. 2.1.2) der Zellen (Hormon B in ■ Abb. 7.1 und Abb. 7.4). Diese im Zellinneren wirkenden Hormone müssen fettlöslich sein, um die Plasmazellmembran durchdringen zu können (► unten). An die **Zytoplasmarezeptoren** binden sich hauptsächlich Hormone aus der chemischen Gruppe der **Lipide** (z. B. die Kortikoidhormone der Nebennierenrinde oder die Androgene der Sexualdrüsen).



■ **Abb. 7.4. Wirkung eines Hormons mit intrazellulärem Rezeptor (im Zytoplasma oder im Zellkern).** Das Hormon diffundiert durch die Plasmazellmembran und bindet sich an den Rezeptor. Der Hormon-Rezeptor-Komplex wird dann in den Kern transloziert (bzw. befindet sich dort) und beeinflusst die DNA-Synthese des Zellkerns. Damit wird die Transkriptionsrate der genetischen Information zu messenger-RNA (mRNA) verändert. Dies bewirkt eine veränderte Eiweißsynthese über den Prozess der Translation. Die Folge ist eine veränderte Zellfunktion

Hormonrezeptoren im Zellkern

Schließlich finden sich Hormonrezeptoren in den Zellkernen (Hormon C in ■ Abb. 7.1). Diese **Zellkernrezeptoren** sind praktisch ausschließlich Rezeptoren der niedermolekularen **Schilddrüsenhormone**, die die Plasmazellmembran leicht durchdringen können (Abschn. 7.3.4).

Die Wirkweise eines Hormons mit einem intrazellulärem, also einem zytoplasmischen oder nukleären Rezeptor, besteht darin, dass in beiden Fällen im Zellkern eine **Wirkung auf die Eiweißsynthese** der Zelle ausgeübt wird. Mit anderen Worten, der intrazelluläre Hormonrezeptorkomplex beeinflusst direkt die Expression genetischer Information, d. h. er übt selbst eine direkte Wirkung auf die DNA-Synthese aus. Der in Abschn. 2.1.3 angesprochene Vorgang der Eiweißsynthese kann also im Zellkern über Hormonrezeptorkomplexe an- und abgeschaltet werden.

⊕ **Bindung von Hormonen an Rezeptoren im Zytoplasma (z. B. Kortikoide, Androgene) und im Zellkern (z. B. Schilddrüsenhormone) verändert die Expression (Synthese) der Zellproteine.**

7.1.4 Chemische Struktur, Synthese und Abbau von Hormonen

Fettunlösliche Hormone aus Aminosäuren

Obwohl alle Hormone der **Informationsübertragung im Organismus** dienen, also die gleiche Aufgabe erfüllen, ge-

hören sie chemisch unterschiedlichen Substanzklassen an, die sich wie folgt gruppieren lassen:

Die aus mehreren bis zahlreichen Aminosäuren aufgebauten **Peptid-** und **Proteinhormone** bilden die Mehrzahl aller Hormone. Sie sind wenig fettlöslich und können daher die Plasmazellmembran nicht passieren. Ihre Rezeptoren sitzen auf der Oberfläche der Plasmazellmembran (Abb. 7.1, Hormon A).

Wie bei anderen Eiweißkörpern auch, erfolgt die **Bildung dieser Hormone im Golgi-Apparat** (eine Zellorganelle, Abschn. 2.1.2) der endokrinen Drüsenzellen. Das Hormon wird jedoch bei den meisten nicht in der biologisch wirksamen Form gebildet, sondern als höhermolekulares Vorläufermolekül. Aus dieser sog. **Präproform** des Hormons wird das eigentliche Hormon in einem nächsten Schritt enzymatisch abgetrennt. Anschließend wird es, wie oben gesagt, bis zu seiner Ausschüttung in Granula gespeichert.

Σ **Die meisten Hormone sind aus Ketten von Aminosäuren aufgebaut, sie sind also Peptide (kurze Ketten von Aminosäuren) oder Proteine (lange Ketten). Sie sind nicht fettlöslich. Ihre Rezeptoren sind in die Zellmembran eingebettet.**

Lipophile (fettlösliche) Hormone

Die zweite große Substanzklasse wird von den lipophilen Hormonen gebildet, die aufgrund ihrer Fettlöslichkeit durch die Plasmazellmembran diffundieren können. Hierzu gehören die aus Cholesterin synthetisierten **Steroidhormone** sowie **Abkömmlinge der Arachidonsäure**, einer ungesättigten Fettsäure.

Zu den Steroiden zählen unter anderem das Kortisol aus der Nebennierenrinde und das männliche Geschlechtshormon Testosteron. Prostaglandine und Leukotriene, die als Entzündungsmediatoren wirken, sind hingegen Abkömmlinge der Arachidonsäure.

Hormone aus der Aminosäure Tyrosin

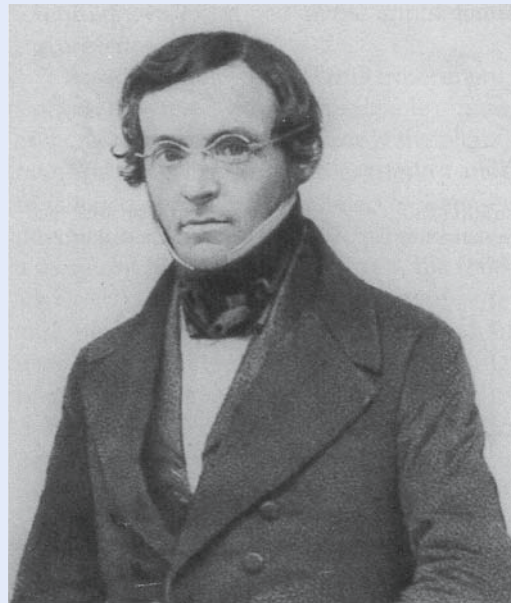
Aus der Aminosäure Tyrosin werden in mehreren Syntheseschritten, die in Abb. 4.8 illustriert wurden, die **Katecholamine** gebildet, die als Transmitter und Hormone dienen (Abschn. 4.3.1 und 6.1.3).

Die **Schilddrüsenhormone** haben ebenfalls als Ausgangspunkt ihrer Synthese das Tyrosin. Aus je 2 Molekülen Tyrosin und unter der Anlagerung von Jod entstehen sie auf einem komplexen Syntheseweg (wird in Abschn. 7.3.4 beschrieben). Sie sind fettlöslich und dringen gut durch die

Box 7.1. Methoden zum Nachweis von Hormonen

Am Beginn der modernen Hormonforschung standen 1848–1849 Experimente des Göttinger Physiologen Arnold Adolph Berthold an kastrierten Hähnen. Es war damals bekannt, dass Hähne nach der Kastration den geschwollenen Hahnenkamm verlieren, keine Kopulationen mehr durchführen, nicht mehr krähen und weniger aggressives Verhalten zeigen. Dies wurde auf nervöse Verbindungen zwischen Hoden und Gehirn zurückgeführt. Berthold reimplantierte einen der entfernten Hoden in die Bauchhöhle, worauf der Hahnenkamm geschwollen blieb und die Tiere weiterhin das typische Verhalten von Hähnen zeigten. Die dafür verantwortlichen Signale aus dem Hoden mussten also auf dem Blutwege (humoral) in das Gehirn bzw. zum Hahnenkamm gelangen. Diese Experimente waren der Ausgangspunkt der experimentellen Endokrinologie und Psychoendokrinologie (drei der vier von Berthold genannten Parameter – Krähen, Kopulation und Aggression – beschreiben Verhalten). Auch heute werden vergleichbare **biologische Nachweismethoden** oder **Bioassays** weiter eingesetzt.

Wesentlich feiner als das Messen von biologischen Wirkungen an Tiermodellen sind **immunologische Nachweismethoden**, die darauf beruhen, dass gegen praktisch jedes Hormon spezifische Antikörper (Abschn. 9.1.3) hergestellt werden können. Bei diesen Tests, z. B. einigen Schwangerschaftstests, wird der Hormon-Antikörper-Komplex ausgefällt (d. h. zum Gerinnen gebracht) und dann seine Menge bestimmt. Eine besonders genaue immunologische Methode ist der **Radioimmunoassay**



Arnold Adolph Berthold (1803–1861)

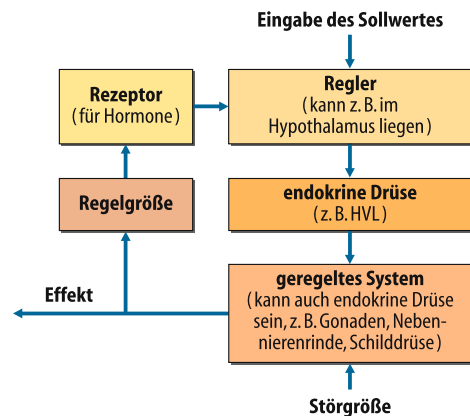
(RIA). Hier bindet sich der Probe beigegebenes radioaktiv markiertes Hormon in Konkurrenz mit dem zu bestimmten Hormon an die Antikörper. Aus der Menge der an die Antikörper gebundenen Radioaktivität lässt sich dann sehr genau auf die zu messende Hormonmenge schließen (je mehr der ausgefällte Hormon-Antikörper-Komplex radioaktiv strahlt, desto weniger zu messendes Hormon war in der Probe).

Zellmembran in alle Körperzellen ein, um sich mit den im Zellkern lokalisierten Rezeptoren zu verbinden.

Abbau der Hormone

Der **Abbau** der Hormone erfolgt **auf zwei Wegen**. Erstens gibt es in den verschiedensten Körperorganen, besonders in der Leber und in den Nieren, eine Reihe von **Enzymsystemen**, die die »vorbeischwimmenden« Hormone in unwirksame Teile aufspalten. Dies gilt nicht nur für solche Moleküle, die nie mit einem Rezeptor verbunden waren, sondern auch für solche, die sich aus dieser (immer reversiblen) Bindung wieder gelöst hatten. Zweitens wird ein Teil der Hormone nach seiner Rezeptorbindung **in der Zelle abgebaut**.

- ⊕ Die lipophilen Hormone werden entweder aus **Cholesterin** oder aus der **Arachidonsäure** gebildet. **Tyrosin** ist der Ausgangspunkt für die **Katecholamine** und die **Schilddrüsenhormone**. Alle Hormone werden durch **enzymatische Spaltung** abgebaut (in **Leber, Niere oder am Wirkort**).



■ **Abb. 7.5. Vereinfachte und schematisierte Darstellung eines hormonellen Regelkreises.** Der Sollwert wird dem Regler vorgegeben, der die endokrine Drüse zur Hormonsekretion veranlasst. Wenn Störgrößen das vom sezernierten Hormon geregelte System aus dem Gleichgewicht (der Homöostase) bringen, also die Regelgröße verändern, wird dies über Rezeptoren, den Fühlern des Regelkreises, dem Regler mitgeteilt, der daraufhin eine Änderung (Zu- oder Abnahme) induziert

7.1.5 Hormone als Teile von Regelkreisen

Grundbegriffe der Regelungslehre

Viele, wenn nicht die meisten Aktivitäten der endokrinen Systeme und des mit ihnen Hand in Hand arbeitenden autonomen Nervensystems sind eingebunden in **Regulations- oder Regelungsvorgänge**, die als biologische Balanceakte dazu dienen, die »Ordnung im Hause«, sprich die **Homöostase**, aufrecht zu erhalten. Solche biologischen Regelungsvorgänge lassen sich durch die **Regelungslehre** beschreiben.

Die regelungstechnischen Grundbegriffe lassen sich am Beispiel einer Raumtemperaturregelung erläutern, bei der die **Raumtemperatur konstant** gehalten werden soll. Sie ist also die **Regelgröße** (vergleiche die entsprechenden Begriffe mit der vereinfachten Darstellung eines hormonellen Regelkreises in ■ Abb. 7.5). Die gerätetechnische Einrichtung, an der dies geschieht, ist das Zimmer mit seiner Heizung, die **Regelstrecke**. Ein Thermometer misst als **Fühler** die tatsächliche Raumtemperatur, den **Istwert**. Diese wird im Thermostat, dem **Regler**, mit der vorgewählten Temperatur, der **Führungsgröße**, verglichen, die den gewünschten **Sollwert** der Regelgröße Raumtemperatur darstellt.

Haben Istwert und Sollwert unterschiedliche Werte, liegt eine **Regelabweichung** vor. Daraus wird vom Regler die **Stellgröße** berechnet, die über das **Stellglied**, nämlich den Ofen mit seiner veränderlichen Brennstoffzufuhr, so lange korrigierend auf die Regelgröße Raumtemperatur einwirkt, bis Istwert und Sollwert übereinstimmen. Alle Einflüsse auf die Regelgröße, die Abweichungen vom Sollwert verursachen, hier v. a. die verschiedenen Formen der Wärmeverluste, werden **Störgrößen** genannt.

- ⊕ **Geschlossene Regelkreise dienen im menschlichen Organismus zur Aufrechterhaltung der Homöostase. Dazu wird die Führungsgröße (Sollwert) mit der tatsächlichen Messgröße (Istwert) verglichen und jede Abweichung über ein Stellglied korrigiert.**

Unterschied zwischen Regelung und Steuerung

Das wesentliche Merkmal der Regelung ist nach dem eben gesagt der **geschlossene Regelkreis**, der so aufgebaut (gepolt) ist, dass jede Störung der Regelgröße automatisch und möglichst vollständig korrigiert wird. Ein solcher, den Einfluss der Störgröße kompensierender Vorgang wird **negative Rückkopplung** genannt.

Lässt man die negative Rückkopplung wegfällen, z. B. indem man auf die Rückmeldung der Ist-Temperatur an die Heizungsanlage verzichtet, spricht man von **Steuerung**. Durch Steuerung kann zwar eine im voraus bekannte Störung kompensiert werden, beispielsweise ein erhöhter Heizungsbedarf bei Ankündigung eines Kälteeinbruchs, jedoch nicht wechselnde und unvorhersehbare Störungen. Die Regelung ist also der Steuerung in ihrer Anpassungsfähigkeit an wechselnde Störgrößen weit überlegen.

Dimensionierung des Regelkreises, Verstellung durch Lernen

Den Eigenschaften der einzelnen Anteile des Regelkreises kommen für das Verhalten des Regelkreises als Ganzes große Bedeutung zu. Hier sei nur die **Verstärkung des Reglers** betrachtet, gewissermaßen die »Heftigkeit«, mit der der Regler auf eine Änderung der Regelgröße reagiert.

Ist die **Verstärkung klein**, so wird der Regelkreis nur langsam und bedächtig auf eine Störung antworten. Dies

mag für manche Regelkreise, wie beispielsweise die Langzeitkontrolle des Blutdrucks, ausreichen.

Ist die **Verstärkung groß**, wird zwar die Regelung besser, aber sobald sie zu kräftig einsetzt, läuft sie leicht über den angepeilten Sollwert hinaus. Daraufhin setzt prompt der umgekehrte Regelvorgang ein, der wiederum über sein Ziel hinauschießt. Solche **ungedämpften Regelschwingungen** werden in der Motorik bei Ausfall hemmender Schaltkreise als **Zittern (Tremor)** sichtbar, beispielsweise als Ruhezittern bei der Parkinson-Erkrankung oder als Bewegungszittern bei Kleinhirnstörungen (Abschn. 13.7.1).

Darüber hinaus können beträchtliche **Änderungen des Sollwerts durch Lernen** erzielt werden: Beispielsweise kann ein Mensch im Experiment lernen, in einer physischen Belastungssituation (z. B. Ergometrie) seine Herzrhythmickeit zu verlangsamen, obwohl der Regelkreis eine Anhebung der Herzrate herstellen müsste. Regelkreise können also durch Lernprozesse (Kap. 24) erheblich aus dem homöostatischen Gleichgewicht oder wieder ins Gleichgewicht gebracht werden.

Σ Regelung kompensiert die Störgröße automatisch (über negative Rückkopplung). Dieser Automatismus fehlt bei der Steuerung. Eine kleine Reglerverstärkung macht den Regelkreis träge, eine große neigt zum Schwingen um den Sollwert. Sollwerte können durch Lernen verstellt werden.

7.2 Pankreashormone

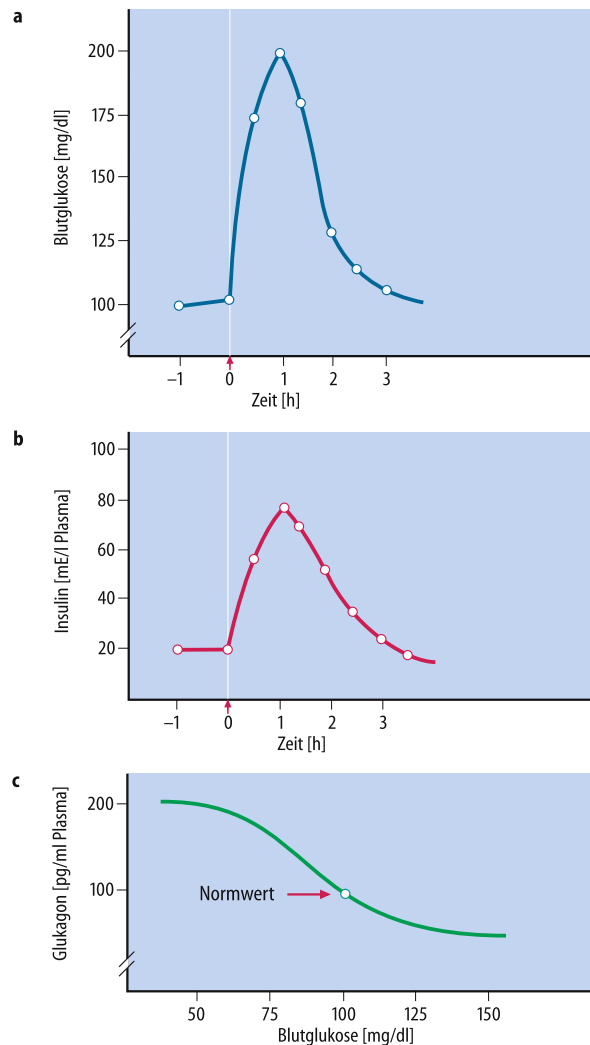
7.2.1 Produktion, Struktur und Wirkung der Pankreashormone

Endokrine Drüsenzellen des Pankreas

In der Bauchspeicheldrüse (dem Pankreas) liegen Gruppen von einigen tausend endokrinen Drüsenzellen als **Langerhans-Inseln** eingestreut in das Verdauungssaft produzierende exokrine Drüsengewebe (Abschn. 12.2.3). Etwa 60% dieser endokrinen Drüsenzellen (die B-Zellen) produzieren das Hormon **Insulin**, etwa 25% (die A-Zellen) produzieren das Hormon **Glukagon**, und die restlichen 15% (die D-Zellen) produzieren das Hormon **Somatostatin**. Alle 3 Hormone sind **Polypeptide**, also Ketten von Aminosäuren.

Freisetzung und Wirkungen des Insulins

Nehmen wir an, wir trinken ein großes Glas Limonade, das mit einigen Löffeln Traubenzucker (Glukose, Dextrose) gesüßt ist. Da Traubenzucker diejenige Zuckerform ist, die ohne weitere Verdauung durch die Darmwandzellen in das Blut diffundiert, wird kurz darauf die Glukosekonzentration des Blutes (der »Glukosespiegel«) ansteigen (■ Abb. 7.6a). Dieser Anstieg würde sich fortsetzen, wäre nicht durch einen Regelprozess dafür gesorgt, dass der normale Glukosespiegel von 80–100 mg pro 100 ml Blut (also 0,8–1 g/l) als bald wieder erreicht wird.



■ Abb. 7.6a–c. Regelung des Blutglukosespiegels durch die Hormone Insulin und Glukagon. a Verlauf des Blutglukosespiegels bei einer gesunden Versuchsperson nach einem Glukosetrunk (100 g Glukose, Glukosebelastungstest). Der Glukosespiegel steigt rasch auf das Doppelte des Ruhewertes an. **b** Reaktion des Insulinspiegels auf die Glukosebelastung: Er steigt mit kurzer Verzögerung auf das Mehrfache des Kontrollspiegels an. **c** Abhängigkeit des Glukagonspiegels im Blut von Blutglukosespiegel. Unter Normalbedingungen und bei Hyperglykämie ist die Glukagonkonzentration im Blut niedrig; sie steigt bei hypoglykämischen Zuständen deutlich an

In der Bauchspeicheldrüse führt nämlich **Ansteigen des Glukosespiegels zur Freisetzung des Hormons Insulin** aus den B-Zellen (zum zellulären Mechanismus ► unten). Entsprechend steigt seine Konzentration im Blut an (■ Abb. 7.6b). Das Insulin sorgt dafür, dass jedes Zuviel an Glukose aus dem Blut verschwindet, es erhöht nämlich in nahezu allen Körperzellen den Glukoseverbrauch und regt v. a. die Leberzellen dazu an, Glukose in einer chemisch anderen Form, nämlich als **Glykogen**, zu speichern. Außerdem löst Insulin eine vermehrte Fettspeicherung in den Fettzellen aus, womit weitere Energie »aus dem Markt genommen« wird.

☒ Bei Anstieg des Blutglukosespiegels über seinen Sollwert (80–100 mg/dl) wird aus den B-Zellen der Langerhans-Inseln solange Insulin freigesetzt, bis der Sollwert durch Insulin-induzierte Speicherung der Glukose als Glykogen (v. a. in der Leber) wieder erreicht ist.

Freisetzung und Wirkungen des Glukagons

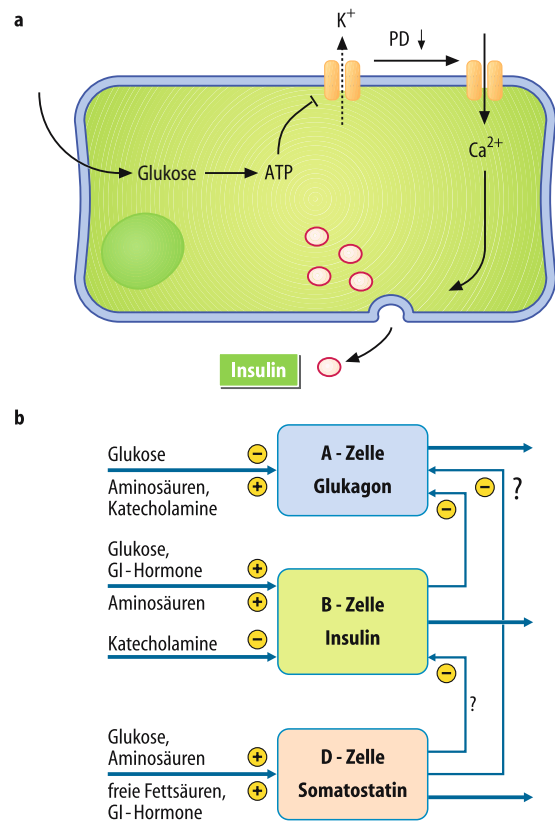
Mit dem eben geschilderten Regelkreis allein lässt sich aber ein konstanter Blutzuckerspiegel nicht aufrechterhalten. Denn ohne eine weitere Regelung würde die Blutglukose zwischen den Mahlzeiten sehr rasch abnehmen. Dies würde die Energieversorgung aller Zellen, besonders der Gehirnzellen gefährden, für die die Glukose die alleinige Energiequelle bildet. So nimmt es nicht Wunder, dass bei Absinken des Blutzuckers unter 50 mg pro 100 ml Blut, **Hypoglykämie** genannt, deutliche Zeichen nervöser Störung auftreten, v. a. Schweißausbrüche, Herzjagen, Zittern, Heißhunger und eine allgemeine innere Unruhe und Erregung.

Um eine Hypoglykämie zu verhindern, führt normalerweise jedes **Absinken des Blutglukosespiegels** nicht nur zu einer **Hemmung der Insulinfreisetzung**, sondern gleichzeitig zur vermehrten **Freisetzung von Glukagon** (Abb. 7.6c). Dieses Hormon der A-Zellen der Langerhans-Inseln stellt den **direkten Gegenspieler des Insulins** dar. Hauptzielorgan des Glukagons ist die Leber. Dort sorgt es dafür, dass das Glykogen wieder in Glukose umgewandelt und in das Blut abgegeben wird. Zusätzlich, v. a. wenn die Glykogenspeicher erschöpft sein sollten, regt es in der Leber die **Glukoneogenese** an, also die Umwandlung von Aminosäuren in Glukose.

Wirkungen des Somatostatins

Dieses Peptid wird von den D-Zellen der Langerhans-Inseln produziert. Es wirkt unmittelbar auf die benachbarten A- und B-Zellen hemmend ein (Abb. 7.7b). Es hat also eine **hemmende parakrine Wirkung**. Welche physiologische Relevanz diese hemmende Wirkung hat, ist noch offen. Extrapankreatisch hemmt Somatostatin die Kontraktionen des Magen-Darm-Traktes und der Gallenblase und die Freisetzung der Verdauungssäfte. Damit wird die Verdauung und Resorption der Nahrungsmittel verlangsamt. Diese Effekte führen insgesamt dazu, dass die gesamte Verdauungsaktivität verlangsamt und dadurch ein **zu starkes Ansteigen des Blutglukosespiegels verhindert** wird.

☒ Bei Abfall des Blutglukosespiegels unter seinen Sollwert (80–100 mg/dl) wird aus den A-Zellen der Langerhans-Inseln solange Glukagon freigesetzt, bis der Sollwert durch Glukagon-induzierte Umwandlung von Glykogen (v. a. aus der Leber) in Glukose wieder erreicht ist.



☐ Abb. 7.7a, b. Regulation der Hormonfreisetzung aus den Inselzellen des Pankreas. **a** Mechanismus der Freisetzung von Insulin aus den B-Zellen. Erläuterung im Text. **b** Substanzen, die auf die verschiedenen Inselzellen erregend oder hemmend wirken, sind links angeordnet. Rechts ist illustriert, dass sich die Inselzellen in ihrer Aktivität gegenseitig negativ rückkoppelnd beeinflussen. Die Fragezeichen deuten an, dass die Rolle des Somatostatins noch kontrovers diskutiert wird

Zelluläre Mechanismen der Hormonfreisetzung aus den Inselzellen

☐ Abb. 7.7a illustriert den **Mechanismus der Freisetzung von Insulin** (einem Polypeptid aus 51 Aminosäuren) aus den B-Zellen des Pankreas. Vermehrte Aufnahme von Glukose (aktiv über den Glukosetransporter GLUT2) bewirkt eine verstärkte Synthese von ATP. Dies führt zum Verschluss eines ATP-sensitiven Kaliumkanals und damit zur Abnahme des Membranpotenzials. Daraufhin öffnen sich spannungsabhängige Kalziumkanäle und die einströmenden Kalziumionen stimulieren die exozytotische Insulinausschüttung.

Die Freisetzung von Insulin durch erhöhte Blutglukosekonzentration ist der wichtigste, aber nicht der einzige Freisetzungsmechanismus. Dies ist in Abb. 7.7b illustriert, die außerdem zeigt, welche Substanzen an den A-, B- und D-Zellen zur Freisetzung führen und welche die Freisetzung hemmen. Zusätzlich ist angegeben, dass die hormonproduzierenden Zellen sich auch wechselseitig **negativ rückkoppelnd beeinflussen**, also offensichtlich in großmaschige Regelkreise eingebunden sind.

- Σ **Vermehrte Glukoseaufnahme in die B-Zellen erhöht die zelluläre ATP-Konzentration. Dies verschließt einen ATP-sensitiven K^+ -Kanal und die resultierende Depolarisation öffnet einen Ca^{++} -Kanal, was zur exozytotischen Freisetzung von Insulin führt.**

7.2.2 Zuckerkrankheit (Diabetes mellitus) bei versagendem Regelkreis

Primärstörung bei Diabetes mellitus

Diabetes mellitus (zur Namensgebung ► unten) ist ein Sammelbegriff für eine Gruppe von chronischen Krankheiten des Kohlenhydratstoffwechsels, deren gemeinsames Charakteristikum eine **Hyperglykämie**, also ein zu hoher Blutzuckerspiegel ist. Die 2 Hauptformen sind:

- **Typ-1-Diabetes mellitus**, dem ein völliger Ausfall der B-Zellen zu Grunde liegt, der zum absoluten Insulinmangel führt. Er tritt meist schon im jugendlichen Alter auf und kann nur durch Gaben von Insulin therapiert werden (»juvener Diabetes«).
- **Typ-2-Diabetes mellitus**, der teils durch eine verminderte Insulinsekretion, teils durch eine verminderte Insulinwirkung an den Zielgeweben (Insulinresistenz) bedingt sein kann. Er tritt meist im mittleren bis höheren Alter auf (»Altersdiabetes«).

Während der Typ-1-Diabetes vielfältige immunologische Ursachen hat, ist der Typ 2 eine Krankheit, die sich (teilweise familiär gehäuft, d. h. genetisch mitbedingt) bei immer mehr Menschen, Schätzungen gehen bis deutlich über 10% der mittleren und höheren Altersgruppen, bemerkbar macht. Dies ist v. a. auf das **reiche Nahrungsangebot**, die dadurch **veränderten Essgewohnheiten** (Übergewicht, Adipositas) und die vielfach **sitzende Lebensweise** verursacht.

Stoffwechselstörungen bei Insulinmangel

Es ist außerordentlich eindrucksvoll, welche mannigfaltigen, tief greifenden und schließlich lebensbedrohenden Störungen beim Ausfall eines einzigen hormonellen Regelkreises auftreten können. Fehlt genügend Insulin oder besteht eine Insulinresistenz, so hat dies für den Organismus drei Hauptnachteile:

- Es verringert sich die Aufnahme von Glukose und deren Verwendung als Energiequelle durch die Zellen. Der **Blutzuckerspiegel steigt** dabei auf Werte bis zu 300–1200 mg pro 100 ml Blut.
- Fett wird in großem Umfang aus den Fettdepots des Körpers mobilisiert, um an Stelle von Glukose als Energielieferant zu dienen. Es kommt zu **Störungen des Fettstoffwechsels**, v. a. auch zur vermehrten Ablagerung von Fett in den Gefäßwänden, also einer schnell fortschreitenden **Arteriosklerose**.

- Auch **Körpereiwweiß** wird vermehrt abgebaut, teils als Energiersatz für die reichlich vorhandene, aber nicht nutzbare Glukose, teils weil das Fehlen des Insulins den Wiederaufbau des in den täglichen Zellumbauprozessen verbrauchten Eiweißes verhindert.

- Σ **Insulinmangel führt zur Zuckerkrankheit (Diabetes mellitus) mit schweren Störungen nicht nur im Kohlenhydrat-, sondern auch im Fett- und Eiweißstoffwechsel.**

Akute Symptome und Langzeitfolgen des Diabetes mellitus

Praktisch alle Symptome der Zuckerkrankheit sind Folgen dieser drei Grundstörungen. Zu diesen Symptomen zählen insbesondere **Polyurie und Polydipsie**, d. h. vermehrte Urinausscheidung und vermehrtes Trinken. Dies kommt daher, dass oberhalb eines Blutglukosespiegels von 200 mg/100 ml ein Teil der Glukose in den Harn ausgeschieden wird (Glukosurie, Abschn. 12.3.2). Die Glukose im Urin erhöht wegen ihrer starken osmotischen Wirkung die Gesamtharnmenge (osmotische Diurese, Abschn. 12.3.4). Es kommt zu einer unfreiwilligen Entwässerung mit entsprechend vermehrtem Durst. Auch der Name Diabetes mellitus bedeutet nichts anderes als »süße Harnruhr«, also eine vermehrte Harnmenge, die süß schmeckt.

Beim unbehandelten Insulinmangel kommt es zum Auftreten von sauren Stoffwechselprodukten, die als **Ketonkörper** bezeichnet werden. Sie erschöpfen sehr bald diejenigen Regelkreise, die den Säurespiegel des Blutes konstant halten. Es resultiert eine **Übersäuerung (Azidose)**, die unbehandelt zu einem akut lebensbedrohenden Schockzustand führt, dem **diabetischen Koma** (Box 7.2).

Mittel- bis langfristig führen die Störungen des Fettstoffwechsels als Folge der Arteriosklerose zu **Durchblutungsstörungen** aller Art, die zu **Nierenversagen** (Diabetes ist für die meisten Dialysen verantwortlich), **Blindheit** (häufigste Ursache der Blindheit in Deutschland) und **Amputationen** (Füße, Beine) führen können. Auch das Risiko, einen **Herz- oder Hirnschlag** zu erleiden, ist stark erhöht.

An den **peripheren Nerven** kommt es zu Störungen der Erregungsleitung und zur Spontanaktivität, was zu **Missempfindungen** (z. B. Kribbeln), **Sensibilitätsausfällen** (taube Füße) und eventuell zu **Spontanschmerzen** von brennendem Charakter, besonders der Füße führt. Dies wird als **diabetische Polyneuropathie** bezeichnet. Auch autonome Nerven können betroffen sein (z. B. Störungen des Magen-Darm-Trakts, erektile Impotenz).

- Σ **Akute Symptome eines Diabetes mellitus sind Polydipsie durch Polyurie und das Auftreten von Ketonkörpern. Mittel- bis langfristig kommt es zu frühzeitiger Arteriosklerose mit vielfältigen Folgen (z. B. Nierenversagen, Blindheit) und zur diabetischen Polyneuropathie.**

Behandlung der Zuckerkrankheit

Beim völligen Versagen der Insulinproduktion, also beim **Typ-1-Diabetes mellitus**, muss der ausgefallene Regelvorgang durch einen **Steuervorgang**, nämlich die **Injektion von Insulin**, ersetzt werden. Dem Patienten wird dabei gerade so viel Insulin zugeführt, dass sich sein Glukose- und damit auch sein Fettstoffwechsel normalisieren. Dies setzt voraus, dass über eine entsprechende Diät auch die Kohlenhydratzufuhr genau eingestellt und absolut konstant gehalten wird. Denn wie jede Steuerung, so kann auch diese **nur vorhersehbare Störgrößen kompensieren**.

Ist, wie meist beim **Typ-2-Diabetes mellitus**, eine Insulinteilproduktion erhalten, wird man solange als möglich versuchen, die eingeschränkte Leistungsfähigkeit des Regelkreises durch eine Verringerung des Störgrößeneinflusses, sprich durch eine **diätetische Beschränkung der Zufuhr** von Glukose und anderen Kohlenhydraten (die im Darm alle zu Glukose aufgespalten werden, Abschn. 12.2.4), zu korrigieren. Durch **vermehrte Bewegung** und **Sport** lässt sich auch der Glukosespiegel oft wieder normalisieren, weil der vermehrte Energiebedarf den überflüssigen Zucker abbaut (Abschn. 25.2.5).

Genügen diese Maßnahmen nicht, kann durch die oralen Antidiabetika (Sulfonylharnstoff-Tabletten) eine **zusätzliche Insulinausschüttung** aus der Bauchspeicheldrüse angeregt werden. Bei weiter sinkender Insulinproduktion ist aber auch auf diese Weise eine ausreichende Regelung des Blutglukosespiegels nicht mehr möglich und damit die **Injektion von Insulin** erforderlich.

Σ Die Therapie des Diabetes zielt auf eine Normalisierung des Blutzuckerspiegels. Neben pharmakologischen spielen psychologische Maßnahmen und Faktoren (Änderungen des Ess- und Bewegungsverhaltens) eine entscheidende Rolle.

Box 7.2. Bewusstlose Diabetes-Patienten: Coma diabeticum oder hypoglykämischer Schock?

Ein Diabetes-Patient kann aus 2 entgegengesetzten Gründen sein Bewusstsein verlieren, nämlich zum einen bei schwerem Insulinmangel durch das Auftreten von zuviel Ketonkörpern und daraus resultierender Azidose (Übersäuerung des Blutes, ► oben) und zum anderen durch zu hohe Insulingaben und das dadurch bedingte Absinken des Blutzuckerspiegels unter 50 mg/100 ml Blut (Hypoglykämie). Sowohl Azidose wie Hypoglykämie führen über Störungen der normalen Erregbarkeit der kortikalen Neurone zu Bewusstseinsstörungen und zu anderen zentralnervösen Funktionseinschränkungen. Die Therapie beider Schockzustände muss natürlich genau entgegengesetzt erfolgen, hohe Gaben von Insulin im ersteren, Traubenzuckerinfusion im zweiten Fall.

7.3 Das hypothalamisch-hypophysäre Hormonsystem und seine Zielorgane

7.3.1 Überblick über die Hormone des hypothalamisch-hypophysären Systems

Hormone des Hypothalamus

Der **Hypothalamus**, dessen Kerngruppen und Fasersysteme in Abschn. 5.2.1 und dessen Beziehung zum limbischen System im Abschn. 5.2.3 bereits skizziert wurden, ist das wichtigste zentralnervöse Zentrum für die Steuerung aller vegetativen Funktionen und für deren Koordination mit den übrigen Aktivitäten des Organismus. Diese Aufgaben nimmt der Hypothalamus u. a. mit Hilfe von **7 Neurohormonen** wahr, also von Hormonen, die in dafür spezialisierten Nervenzellen gebildet werden. Diese **hypothalamischen (Neuro)Hormone** sind in der ■ Tabelle 7.1 aufgelistet. Fünf davon regen die Ausschüttung von Hormonen aus dem Hypophysenvorderlappen (**Releasing-Hormone** oder **Liberine**) an, die anderen hemmen dort (**Inhibiting-Hormone** oder **Statine**). In Abschn. 7.3.2 bis 7.3.5 werden ihre Wirkungen im Einzelnen geschildert.

Um die hypothalamischen Hormone zu ihren Zielzellen im Hypophysenvorderlappen (HVL) zu transportieren, hat der Organismus ein spezielles, in ■ Abb. 7.8 gezeigtes Gefäßsystem entwickelt: Ein **erstes Kapillarnetz** nimmt die Neurohormone aus den axonalen Terminalen der Drüsen-Nervenzellen auf und ein dahinter geschaltetes, **zweites Kapillarnetz** im HVL bringt die Neurohormone auf dem schnellsten Wege an ihre hypophysären Zielzellen.

■ **Tabelle 7.1.** Hypothalamische Releasing- und Inhibiting-Hormone

Kurzbezeichnung*	Name	Wirkung auf
<i>Releasing-Hormone</i>		
THR	Thyreotropin-Releasing-Hormon	TSH
LHRH	Luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon (Synonym: GnRH)	FSH und LH
CRH	Kortikotropin-Releasing-Hormon	ACTH
GHRH	Growth-Hormone-Releasing-Hormon (Somatoliberin)	GH
PRH	Prolaktin-Releasing-Hormon	PRL
<i>Inhibiting-Hormone</i>		
GHIH	Growth-Hormone-Inhibiting-Hormon (Somatostatin)	GH
PIH	Prolaktin-Inhibiting-Hormon	PRL

* Es gibt noch keine allgemeinverbindliche Nomenklatur. Die ursprüngliche und unverbindliche Bezeichnung der Hormone mit »Faktor« kommt noch in den alternativ gebrauchten Kurzformen wie CRF (statt CRH), PIF (statt PIH) zum Ausdruck

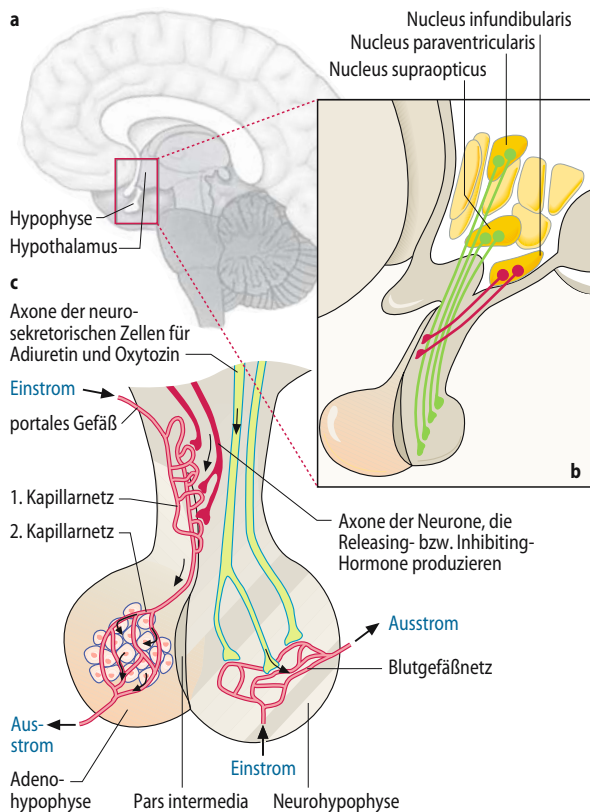


Abb. 7.8a–c. Überblick über Lage und Aufbau des hypothalamisch-hypophysären Systems. **a** Lage von Hypothalamus und Hypophyse an der Schädelbasis des Menschen. Als Maßstab sei angemerkt, dass der Hypothalamus ein Gewicht von etwa 5 g, die Hypophyse von etwa 0,5 g hat. **b** Die Kerngebiete der hormonproduzierenden (neurosekretorischen) Zellen des Hypothalamus und ihre Verbindungen zum portalen Kapillarnetz der Adenohypophyse und zur Neurohypophyse. **c** Anteile der Hypophyse, ihre Lagebeziehungen zueinander, ihre Gefäßversorgung und die Endigungsgebiete der hypothalamischen Axone. Die Adenohypophyse wird auch als Hypophysenvorderlappen, HVL, die Neurohypophyse als Hypophysenhinterlappen, HHL, bezeichnet. Die Adenohypophyse produziert und speichert 6 Hormone (Tabelle 7.2). Ihre Freisetzung wird von Neurohormonen aus dem Nucleus infundibularis gesteuert, die über das hintereinandergeschaltete Doppelkapillarnetz als Releasing- und Inhibiting-Hormone (Tabelle 7.1) den HVL erreichen. In der Neurohypophyse werden 2 Hormone gespeichert, und zwar in den präsynaptischen axonalen Verdickungen der die Hormone produzierenden hypothalamischen Neurone (Text).

Im Hypothalamus werden 7 Neurohormone gebildet, von denen 5 als Releasing-Hormone (Liberine) und 2 als Inhibiting-Hormone (Statine) auf den Hypophysenvorderlappen wirken.

Neurohormone des Hypophysenhinterlappens, HHL

In Neuronen des Hypothalamus werden 2 weitere Hormone gebildet, das **antidiuretische Hormon (ADH)** und das **Oxytozin**. Die ADH- und Oxytozin-produzierenden Neurone haben lange Axone, deren präsynaptischen axonalen Verdickungen einen Teil der Hypophyse bilden, nämlich den **Hypophysenhinterlappen (HHL)** (Abb. 7.8).

ADH und Oxytozin werden nicht im Hypothalamus freigesetzt, sondern **über axonalen Transport** (Abschn. 2.3.3) von ihren Bildungszellen im Soma der Neurone in deren präsynaptische Endigungen befördert und dort gespeichert. Der HHL wird daher auch **Neurohypophyse** genannt. Trotz ihrer Bildung im Soma der hypothalamischen Neurone werden ADH und Oxytozin wegen ihrer Speicherung im und Freisetzung aus dem HHL als **hypophysäre Hormone** bezeichnet.

Im HHL bilden die präsynaptischen Endigungen **Synapsen auf Blutkapillaren**, so dass bei Einlaufen eines Aktionspotenzials aus dem Hypothalamus ADH oder Oxytozin unmittelbar in das Blut abgegeben werden.

ADH und Oxytozin werden im Soma hypothalamischer Neurone produziert und in deren präsynaptischen Endigungen im HHL (Neurohypophyse) gespeichert. Ihre synaptische Freisetzung erfolgt unmittelbar ins Blut.

Hormone des Hypophysenvorderlappens

Der vordere Anteil der Hirnanhangsdrüse, der **Hypophysenvorderlappen (HVL)**, wird auch **Adenohypophyse** genannt. Er produziert und speichert sechs lebenswichtige Hormone. Vier der Hormone des HVL haben als Zielorgan jeweils eine Drüse. Sie heißen daher **glandotrope Hormone** oder **Steuerhormone**.

Die beiden anderen wirken nicht auf Drüsen, sondern auf andere Organsysteme bzw. den gesamten Organismus. Diese beiden **nichtglandotropen Hormone** werden daher auch **Effektorhormone** genannt (Tabelle 7.2). Abb. 7.9 und 8.8 (Abschn. 8.3.1) geben einen Überblick über das **hypothalamisch-adenohypophysäre System**.

Tabelle 7.2. Hypophysenvorderlappenhormone

Kurzbezeichnung	Name	Wirkung auf
<i>Glandotrope Hormone</i>		
ACTH	Adrenokortikotropes Hormon (Synonym: Kortikotropin)	Nebennierenrinde
TSH	Thyreoida-stimulierendes Hormon	Schilddrüse
FSH	Follikel-stimulierendes Hormon	Gonaden
LH	Luteinisierendes Hormon	Gonaden
<i>Nicht-glandotrope Hormone (Effektorhormone)</i>		
GH	Wachstumshormon («growth hormone») (Synonym: Somatotropes Hormon, STH)	Alle Körperzellen
	Prolaktin	Viele Körperzellen (Mamma, Gonaden)

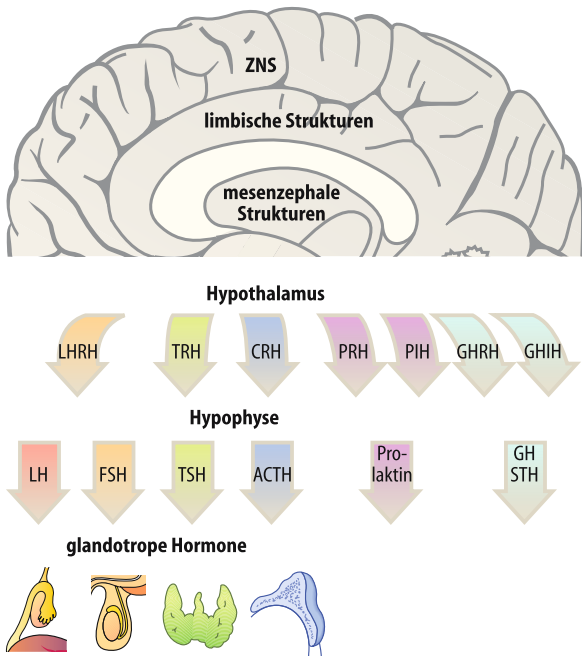


Abb. 7.9. Das hypothalamisch-adenohypophysäre System als Nahtstelle (Interface) zwischen dem Zentralnervensystem und der Körperperipherie. Zur Nomenklatur der Hormone [Tabelle 7.1](#) und [7.2](#). Die 4 glandotropen Hormone LH, FSH, TSH und ACTH haben jeweils nur ein Zielorgan im Körper, nämlich jeweils eine Drüse (darunter im Umriss angeordnet). Die beiden anderen Hormone, Prolaktin und Wachstumshormon (GH = STH) wirken an Zellen vieler Organe. Anders als die glandotropen Hormone werden Prolaktin und Wachstumshormon nicht nur von Releasing- (Liberine), sondern auch von Inhibiting-Hormonen (Statine) des Hypothalamus kontrolliert. Auf die Bedeutung der zentralnervösen Strukturen aus dem Mesenzephalon, dem limbischen System und dem Großhirn wird im Text näher eingegangen

Σ Der HVL (Adenohypophyse) produziert und speichert 6 Hormone, 4 Steuerhormone (glandotrope Hormone) und 2 Effektorhormone. Sie stehen unter dem regelnden Einfluss der hypothalamischen Neurohormone.

7.3.2 Die HHL-Hormone ADH und Oxytozin

Antidiuretisches Hormon, ADH (Vasopressin)

Das antidiuretische Hormon, ADH, auch **Adiuretin** genannt, ist ein Peptid aus 9 Aminosäuren. Es hemmt die Wasserausscheidung in der Niere. Das Hormon hat auch eine blutdrucksteigernde Wirkung, daher sein zweiter Name **Vasopressin**. Die vasopressorischen Wirkungen treten beim Menschen aber nur bei pathophysiologisch hohen Hormonkonzentrationen auf. Es sollte daher nur der Name ADH Verwendung finden.

Das ADH ist in Regelkreise eingebunden, die das **extrazelluläre Flüssigkeitsvolumen** und dessen **osmotischen Druck** (also die Konzentration der im Blut und der extra-

zellulären Flüssigkeit gelösten Salze) **konstant** halten. Die Fühler dazu sind einmal **Volumensensoren** in den großen Venen und den Herzvorhöfen (Abschn. 10.5.4) und zum anderen besonders **Osmosensoren** (Osmorezeptoren), v. a. im Hypothalamus. Ein Ansteigen des osmotischen Drucks bewirkt eine Erregung der Osmosensoren. Dies führt dann zur vermehrten Freisetzung von ADH und vermehrter Wasserretention in der Niere (diese antidiuretischen Wirkungen werden in 10.3.3 und 25.2.1 beschrieben).

Oxytozin

Eine wichtige Rolle spielt das Oxytozin bei der Auslösung des **Milchejektionsreflexes** nach einer Geburt. Wie in [Abb. 7.10](#) illustriert, werden durch das Saugen des Säuglings die Mechanorezeptoren der Brustwarzen (Mamillen) gereizt und diese Reizung wird auf nervalem Wege den Oxytozin-produzierenden Neuronen des Hypothalamus mitgeteilt, die daraufhin alle gleichzeitig Oxytozin ausschütten. Durch diese bolusartige Form der Freisetzung kommt es zu abrupten Kontraktionen der die Drüsenalveolen umspannenden glatten Muskulatur und damit zur Milchejektion.

Gegen Ende der Schwangerschaft ist das Oxytozin an der **Einleitung der Wehentätigkeit** beteiligt. Zum einen wird nämlich der Uterus durch die Wirkungen der Östrogene für Oxytozin empfindlich. Zum anderen werden die Mechanosensoren des Uterus und der Vagina durch die wachsende Frucht zunehmend gereizt. Dies führt auf nervalem Wege reflektorisch zur Ausschüttung von Oxytozin, das den Uterus zu Kontraktionen anregt, die wiederum zum Austreiben von Frucht und Mutterkuchen führen. Dieser Vorgang wird **Ferguson-Reflex** genannt.

Der Ferguson-Reflex hat bei der nichtschwangeren Frau keine große Bedeutung. Bei Mann und Frau ist aber Oxytozin eng mit der **Steuerung sexueller Annäherung und Bindung** verwoben. Darauf wird ausführlich in 8.2.1 ([Abb. 8.6](#)) eingegangen.

Σ ADH wirkt in physiologischen Konzentrationen antidiuretisch, in pathophysiologisch hohen auch blutdrucksteigernd. Oxytozin wirkt wehensteigernd und löst nach der Geburt den Milchejektionsreflex aus.

7.3.3 Die HVL-Effektorhormone Prolaktin und Somatotropin

Prolaktin

Dieses HVL-Hormon steuert die Ingangsetzung und Aufrechterhaltung der **Milchsynthese** in der Brustdrüse der Frau (die Milchejektion wird über das Oxytozin gesteuert, ► oben). Unter physiologischen Bedingungen produzieren die Brustdrüsen nach der Geburt innerhalb von 24 h Milch (die Milch »schießt ein«), das Baby kann gestillt werden.

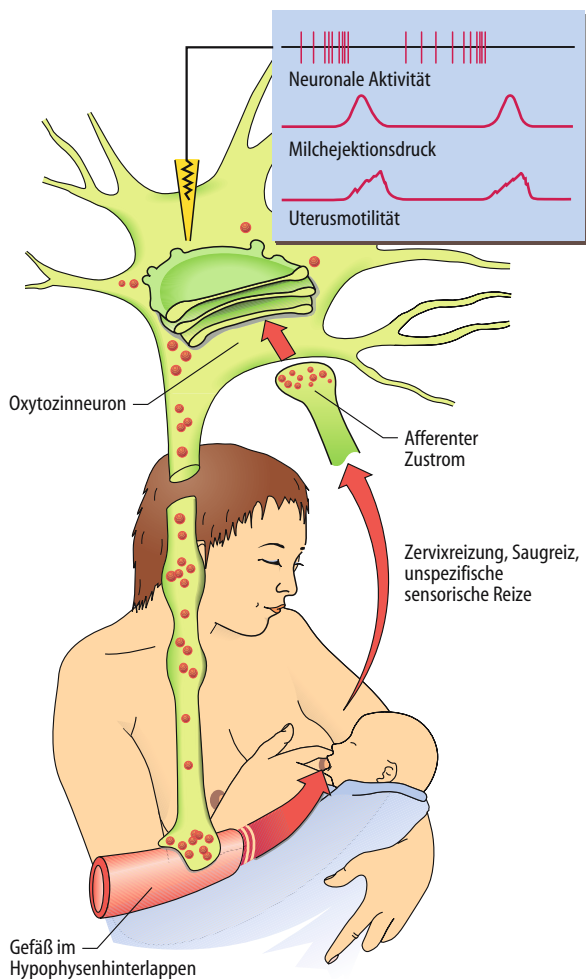


Abb. 7.10. Schematisierte Darstellung des Milchejektionsreflexes. Durch mechanische Reizung der Zervix uteri oder der Mamillen (Brustwarzen), mitunter auch durch unspezifische sensorische Reize, können die oxytozinproduzierenden Neurone im Hypothalamus (Nuclei supraopticus und paraventricularis) konzentriert aktiviert werden (Salven von Aktionspotenzialen in der Einsatzfigur oben). Dadurch wird bolusartig Oxytozin in das Blut ausgeschüttet und in der Brustdrüse angeschwemmt. Dort erhöht es den Milchejektionsdruck (mittlere Registrierung in der Einsatzfigur). Auch die uterine Muskulatur wird durch den Oxytozinbolus aktiviert (untere Registrierung in der Einsatzfigur)

Die Freisetzung von Prolaktin wird von dem hypothalamischen **Prolactin-Inhibiting-Hormon (PIH, Prolactostatin, Tabelle 7.1)** kontrolliert, das normalerweise die Freisetzung hemmt. Mit anderen Worten, die Freisetzung des Prolaktins beruht also auf einer **Wegnahme der tonischen PIH-Hemmung**.

Beim diesem Inhibiting-Hormon handelt es sich chemisch um **Dopamin**. Diese Kenntnis ist klinisch wichtig, da es zahlreiche Medikamente mit dopaminagonistischer aber auch mit antagonistischer Wirkung gibt (Kap. 5, 25 und 26), die also die Prolaktinsekretion hemmen aber auch fördern können.

Σ Prolaktin fördert die Produktion der Muttermilch. Seine Ausschüttung aus dem HVL wird nur von einem hemmenden hypothalamischen Hormon, dem PIH, kontrolliert. Bei diesem handelt es sich chemisch um Dopamin.

Somatotropin (Wachstumshormon, GH, STH)

Wie viele andere Hormone auch, wird das Wachstumshormon in pulsartiger Form, und zwar in **3–4 Pulsen pro Tag**, ausgeschüttet. Außerdem wird es im **Tiefschlaf** der ersten 3 Nachtstunden freigesetzt. Es hat vielfältige Wirkungen im Organismus, die vereinfacht so zusammengefasst werden können, dass es **zur normalen körperlichen Entwicklung des Kindes notwendig** ist. Seine darüber hinausgehenden Wirkungen auf Nervensystem, Immunsystem und Verhalten werden in Abschn. 8.1.2 erläutert.

Die Freisetzung von Somatotropin wird von je einem fördernden und einem hemmenden hypothalamischen Hormon geregelt, nämlich dem **Somatoliberin (GHRH)** und dem **Somatostatin (GHIH)** (Tabelle 7.1).

Σ Das Wachstumshormon (Somatotropin) wird für die normale körperliche Entwicklung benötigt. Seine pulsartige Ausschüttung wird von 2 hypothalamischen Hormonen geregelt, dem Somatoliberin und dem Somatostatin.

Box 7.3. Zwergwuchs und Riesenwuchs bei Somatotropinmangel und -überschuss

Bei Schädigungen der Hypophyse oder mangelndem Tiefschlaf im Kindesalter kann es zur verminderten Ausschüttung von Somatotropin kommen, was zu Wachstumsverzögerung und Minderwuchs führt (hypophysärer Zwergwuchs). Umgekehrt kann es bei einem Hypophysentumor zu einer überschießenden Ausschüttung von Somatotropin kommen. Vor Abschluss des Wachstums führt dies zu Riesenwuchs. Nach dessen Abschluss bleibt die Körpergröße gleich. Stattdessen kommt es zu auffälligen Vergrößerungen von Kinn und Nase sowie einer Verbreiterung von Kiefer- und Backenknochen, Händen und Füßen. Dies wird **Akromegalie** genannt.

7.3.4 Hypothalamisches TRH, hypophysäres TSH und die Schilddrüsenhormone

Synthese, Speicherung und Freisetzung der Schilddrüsenhormone

Die Schilddrüse umschließt im unteren vorderen Drittel des Halses dicht unterhalb des Schildknorpels hufeisenförmig die Luftröhre. Sie ist von einer Kapsel umgeben und auf der Luftröhre verschieblich. Ihr Gewicht beträgt beim Erwachsenen 25–30 g. Histologisch besteht sie aus in Läpp-

chenbezirke gegliederten Bläschen, den **Follikeln**, in denen die Schilddrüsenhormone enthalten sind.

Ausgangspunkt der (im Einzelnen komplexen) Hormonsynthese in den Schilddrüsenzellen ist die Bildung eines Eiweißes, nämlich des **Thyreoglobulins**. Durch Anlagerung von Jodmolekülen und Umwandlungen entstehen daraus v. a. **Thyroxin** (mit 4 Jodatomen, also **Tetrajodthyronin** oder T_4) und in kleineren Mengen die biologisch wesentlich stärker wirksame Form, nämlich das **Trijodthyronin**, T_3 (mit 3 Jodatomen), die beide in den eingangs erwähnten Schilddrüsenfollikeln zwischengelagert werden. Der dort gespeicherte Vorrat an Schilddrüsenhormon ist in der Regel so groß, dass der Körper einige Monate ohne Jodzufuhr auskommen kann.

Bei Bedarf werden die Schilddrüsenhormone wieder aus den Follikeln in die Drüsenzellen aufgenommen und von dort diffundieren die T_3 - und T_4 -Moleküle in das Blut. Von etwa einem Drittel der T_4 -Moleküle wird außerhalb der Drüsenzellen ein Jodmolekül abgespalten, sie werden also in T_3 -Moleküle **umgewandelt**. Dies bedeutet, dass etwa 80–90% der biologisch wirksamsten Form des Schilddrüsenhormons, nämlich das T_3 , außerhalb der Schilddrüse (extrathyreoidal) entsteht.

☒ **Die Schilddrüsenfollikel sind Hormonspeicher. Die biologisch wirksame Form der Schilddrüsenhormone sind die T_3 -Moleküle, die größtenteils extrathyreoidal aus T_4 -Molekülen gebildet werden.**

Regulation der Schilddrüsenhormonproduktion

Der Regelkreis der Schilddrüsenhormonproduktion ist in **Abb. 7.11** skizziert. Die gesamten, eben geschilderten Vorgänge der Synthese, Vorratshaltung und Freisetzung von T_3 und T_4 unterliegen dem glandotropen Hypophysenvorderlappenhormon **Thyreidea-stimulierendes Hormon (TSH)**, auch **Thyreotropin** genannt (**Tab. 7.2**). Die TSH-produzierenden Drüsenzellen des HVL unterliegen wiederum der Kontrolle des hypothalamischen Releasing-Hormons **TRH** (Thyreotropin-Releasing-Hormon) (**Tab. 7.1** und **Abb. 7.11**).

Die Schilddrüsenhormone T_3 und T_4 **wirken negativ rückkoppelnd** sowohl auf den Hypothalamus wie auf die Hypophyse zurück (**Abb. 7.11**). Bei hohen Blutkonzentrationen von T_3 und T_4 ist daher die TSH-Sekretion minimal. Umgekehrt ist bei niedrigen Schilddrüsenhormonspiegeln im Blut die TSH-Sekretion sehr hoch.

TRH findet sich übrigens fast überall im Zentralnervensystem. Es greift in eine Vielzahl von Verhaltensfunktionen ein.

☒ **Hypothalamisches TRH setzt aus dem HVL das TSH frei, das aus den Follikeln T_3 und T_4 freisetzt. Deren Konzentrationsanstieg im Blut wirkt wiederum hemmend sowohl auf die TRH- wie auf die TSH-Freisetzung.**

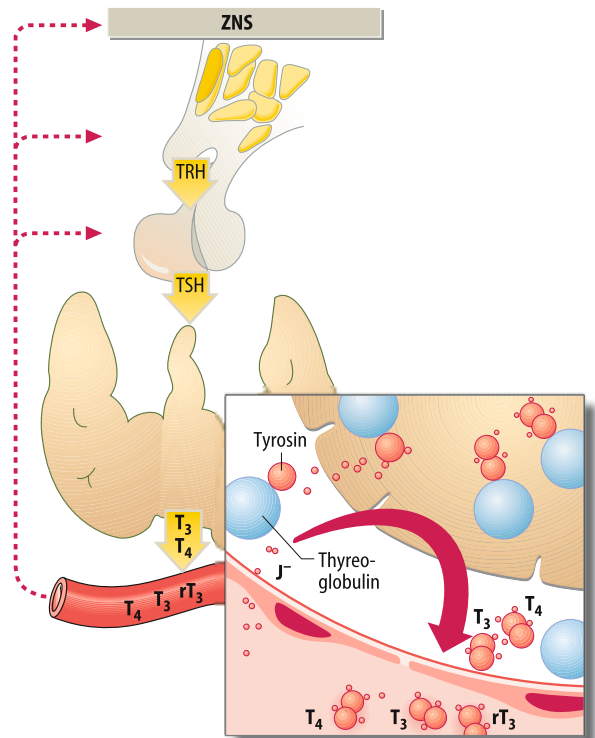


Abb. 7.11. Produktion, Speicherung, Freisetzung und Regulation der Schilddrüsenhormone. Oben ist der hypothalamo-hypophysio-thyreoidale Regelkreis gezeigt. Die Schilddrüsenhormone T_3 und T_4 wirken negativ rückkoppelnd sowohl auf den Hypothalamus wie auf die Hypophyse zurück (TRH, Thyreotropin-Releasing-Hormon; TSH, Thyreidea-stimulierendes Hormon). Im unteren Bildteil sind die Produktion der Schilddrüsenhormone, ihre Zwischenspeicherung im Kolloid in den Schilddrüsenfollikeln und ihre endgültige Freisetzung in das Blut gezeigt. Einzelheiten sind im Text erläutert. Neben dem T_3 wird im Blut ein biologisch unwirksames reversed T_3 (rT_3) gefunden

Wirkungen von T_3 und T_4

Die Hauptwirkung von T_3 und T_4 ist die Beeinflussung des Energieumsatzes, die auch **kalorische Wirkung** genannt wird. Bei Ausfall der Schilddrüsenhormone sinkt der Energieumsatz im Extremfall auf die Hälfte des Grundumsatzes ab (Definition Grundumsatz Abschn. 11.2.1). Durch Zufuhr von T_3 können Steigerungen des Grundumsatzes auf fast das Doppelte erreicht werden.

Um seine Effekte zu erzielen, bindet T_3/T_4 an Rezeptormoleküle im Zellkern, welche die Genexpression in den Zielzellen modulieren. Dadurch wird in allen Zellen die **Eiweißsynthese gesteigert**. Andererseits aktiviert T_3/T_4 mitochondriale Enzyme, was den **oxidativen Abbau von Kohlenhydraten und Fetten erhöht**. Alle 3 Grundnährstoffe sind somit an der thyreogenen Umsatzsteigerung beteiligt.

Die Schilddrüsenhormone sind weiterhin unerlässlich für ein normales **Knochenwachstum**. Beim Ausfall der Schilddrüsenfunktion im jugendlichen Alter bleibt daher das Wachstum zurück. Die embryonale und postnatale **Hirnreifung** und damit die **geistige Entwicklung** eines Kin-

des sind ebenfalls in kritischer Weise von der normalen Funktion des Schilddrüsensystems abhängig (► unten).

Σ **Das T_3/T_4 steigert den Energieumsatz in allen Zellen des Körpers (kalorische Wirkung). Geistige Entwicklung und körperliche Reifung sind embryonal und postnatal auf ein normal funktionierendes Schilddrüsensystem angewiesen.**

Störungen der Schilddrüsenfunktion

Unter einer **Hypothyreose** versteht man eine **Unterfunktion** der Schilddrüse, v. a. bei chronischem Jodmangel. Es bildet sich in der Regel eine starke Vergrößerung der Schilddrüse (**hypothyreotischer Kropf**) aus. Die Kropfbildung lässt sich aus ■ Abb. 7.11 leicht verständlich machen: Infolge der fehlenden oder ungenügenden Synthese von T_3 - und T_4 -Hormon entfällt die negative Rückkopplung auf Hypophyse und Hypothalamus, worauf im HVL ungehemmt TSH gebildet wird. Dies steigert zwar das Wachstum der Schilddrüse, führt aber nicht zu vermehrter Schilddrüsenhormonproduktion.

Das Fehlen von Schilddrüsenhormonen im frühen Kindesalter führt zu schwerer **körperlicher und geistiger Retardierung**, genannt **Kretinismus**. In utero wird ein Fetus, der nicht genügend Schilddrüsenhormone produziert, noch ausreichend von der Mutter versorgt. Das neugeborene Kind benötigt aber eine rasche Substitutionstherapie, um irreversiblen Hirnschäden, bis hin zur völligen geistigen Retardierung (Imbezillität) vorzubeugen.

Beim Erwachsenen ist die Hypothyreose durch Verlangsamung aller Stoffwechselvorgänge und damit einer **Verminderung der körperlichen und geistigen Aktivität** gekennzeichnet. Auffällig ist die **Myxödem** genannte teigige Verdickung der Haut. Alle Symptome sind durch Gabe von Schilddrüsenhormon reversibel.

Ein hyperthyreotisches Krankheitsbild stellt die **Basedow-Krankheit** dar. Neben ausgeprägten Stoffwechselsteigerungen (die den Patienten übererregt erscheinen lassen), wird bei vielen Patienten ein starkes Hervortreten der Augäpfel (**Exophthalmus**) beobachtet. Auch kann es zu einer kropfigen Vergrößerung der Schilddrüse (**Struma**) kommen. Therapeutisch kann die gesteigerte Hormonproduktion durch Gabe von Thyreostatika normalisiert werden.

Σ **Unter- und Überfunktionen der Schilddrüse gehören zu den häufigsten endokrinen Krankheitsbildern. Beim Erwachsenen sind die Folgen von Fehlfunktionen durch Therapie voll reversibel, beim Säugling kann es bei Unterfunktion zu irreversiblen Hirnschäden kommen.**

Box 7.4. Verhaltens- und Befindlichkeitsstörungen bei Fehlfunktionen des Schilddrüsensystems

Hyper- wie hypothyreotische Störungen können die Stimmungslage und die intellektuelle Leistungsfähigkeit beeinflussen, wobei in schweren Fällen tief greifende Verhaltensstörungen auftreten können, die einer melancholischen Depression und/oder einer Demenz ähneln. Mit einer Normalisierung der Schilddrüsenfunktion bilden sich auch diese psychischen Störungen in der Regel zurück. Umgekehrt sind depressive und manisch-depressive Erkrankungen oft von Störungen des Schilddrüsenhormonhaushaltes begleitet.

Diese Beobachtungen haben dazu geführt, Gaben von Schilddrüsenhormon als eine Zusatztherapie bei depressiven Erkrankungen einzusetzen. Dabei fand man in der Tat, dass T_3 -Verabreichung den Beginn der Wirkung von trizyklischen Antidepressiva beschleunigt und die Wirksamkeit dieser Medikamente verstärkt. Die hochdosierte Gabe von T_4 kann ebenfalls die Symptome und den Verlauf einer Depression verbessern und zwar besonders bei Frauen, die auf übliche Medikation nicht ansprechen (Kap. 26).

7.3.5 Hypothalamisches CRH, hypophysäres ACTH und die Nebennierenrindenhormone

Synthese, Speicherung und Freisetzung der Nebennierenrindenhormone

Die Nebennieren sind zwei kleine Drüsen, die den oberen Nierenpolen aufliegen. Jede wiegt beim Menschen etwa 4 g. Jede Nebenniere besteht aus zwei morphologisch und funktionell völlig unterschiedlichen Anteilen, nämlich der **Nebennierenrinde** und dem bereits im vorigen Kapitel behandelten **Nebennierenmark** (Abschn. 6.1.3).

Die **Nebennierenrinde (NNR)** hat einen dreischichtigen Aufbau. Jede Schicht bildet bevorzugt eine chemisch und funktionell zusammengehörige Gruppe von Hormonen aus, nämlich die äußere Schicht (Zona glomerulosa) v. a. **Mineralokortikoide**, die mittlere und zugleich breiteste Schicht (Zona fasciculata) hauptsächlich **Glukokortikoide** und die innerste Schicht (Zona reticularis) überwiegend männliche Geschlechtshormone oder **Androgene** (zu letzteren Abschn. 7.4.1).

Die Hormone der NNR sind Steroide (Abschn. 7.1.4). Ihre Synthese geht immer vom **Cholesterin** aus, das mit der Nahrung aufgenommen oder in der Leber synthetisiert wird. Die Speicherung der steroidalen NNR-Hormone erfolgt im Zytoplasma der Drüsenzellen (Abschn. 7.1.1), aus dem sie auch freigesetzt werden.

Der beim Menschen wichtigste Vertreter der **Mineralokortikoide** ist das **Aldosteron**. Es ist an der Harnbildung der

Nieren beteiligt, daher werden seine Wirkungen nicht hier, sondern in Abschn. 12.3.3 erörtert.

Der wichtigste Vertreter der **Glukokortikoide** ist das **Kortisol**. Glukokortikoide haben vielerlei Aufgaben im Stoffwechsel, im Immunsystem und beim Verhalten. Auf sie konzentrieren sich die nachfolgenden Erörterungen.

Σ Die NNR-Hormone sind aus dem Cholesterin in den Zellen der verschiedenen Schichten der NNR synthetisierte Steroide, die im Zytoplasma (nicht in Vesikeln!) gespeichert und aus diesem freigesetzt werden. Dies gilt für Mineralokortikoide, Glukokortikoide und Androgene.

Regulation der Glukokortikoidproduktion

Der Regelkreis der Glukokortikoidproduktion und -freisetzung ist am Beispiel des Kortisols in **Abb. 7.12a** skizziert. Die Kortisolfreisetzung wird von einem der vier glandotropen Hormone des HVL, nämlich dem **adrenokortikotropen Hormon, ACTH**, reguliert (**Tabelle 7.2**), das seinerseits der Kontrolle des hypophysären Releasing-Hormons **Kortikoliberin, CRH**, unterliegt (**Tabelle 7.1**, **Abb. 7.9**). In der Abbildung ist zu sehen, dass das freigesetzte Kortisol in Form einer negativen Rückkopplung **hemmend** auf die weitere Freisetzung von hypothalamischen CRH und hypophysären ACTH wirkt und damit den Regelkreis an diesen beiden Stellen schließt.

Die der zirkadianen Periodik (Kap. 22) folgenden **tagesrhythmischen Schwankungen des Kortisolspiegels** im Blut sind ebenfalls durch entsprechende Schwankungen der ACTH-Freisetzung verursacht (**Abb. 7.12b**). Diese wiederum sind wahrscheinlich durch die zirkadiane Periodik der CRH-produzierenden Neurohormonzellen des Hypothalamus bedingt. Die dabei beteiligten zentralen Neurotransmitter sind wahrscheinlich Noradrenalin (hemmende Wirkung auf CRH-Neurone) und Serotonin (5-HT, erregende Wirkung auf CRH-Neurone; **Abb. 8.8**).

Σ Hypothalamisches CRH setzt aus dem HVL das ACTH frei, das aus der NNR Glukokortikoide, besonders Kortisol, freisetzt. Dies wirkt wiederum rückkoppelnd hemmend sowohl auf die CRH- wie auf die ACTH-Freisetzung. Zusätzlich unterliegt die Sekretion von Kortisol auch tageszeitlichen Schwankungen.

Metabolische Wirkungen der Glukokortikoide, v. a. des Kortisols

Die Stoffwechselwirkungen der Glukokortikoide zielen auf die **Bereitstellung von Glukose bei erhöhtem Energiebedarf**. Zu diesem Zweck regen sie die **Glukoneogenese** in der Leber an (Umwandlung von Aminosäuren in Glukose), um beispielsweise beim Hungern nach Erschöpfen der Glykogenvorräte einen möglichst konstanten Blutzuckerspiegel aufrecht zu erhalten.

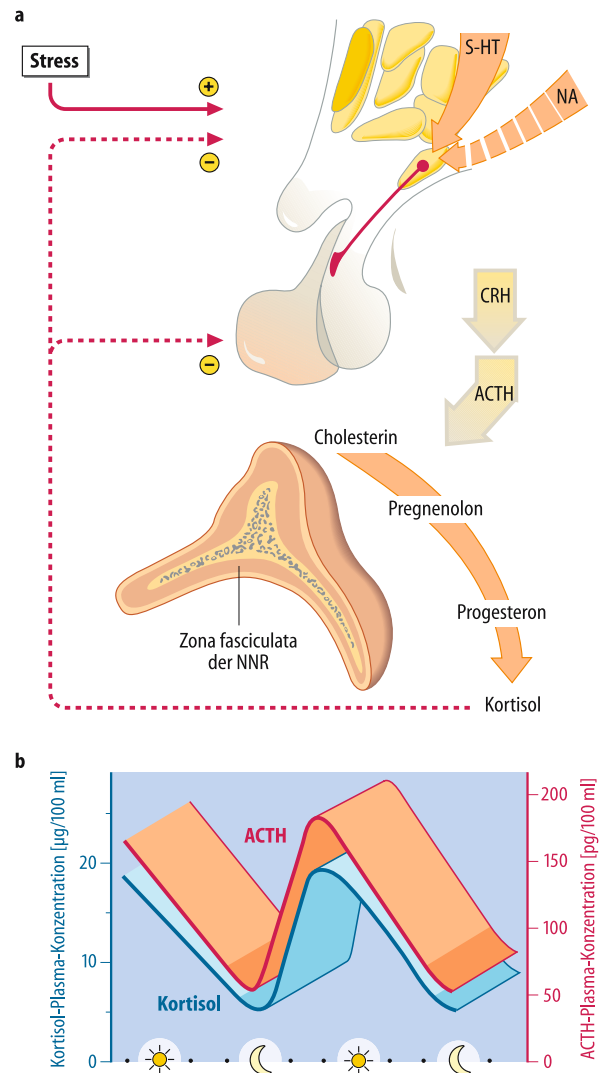


Abb. 7.12a, b. Regulation der Glukokortikoidfreisetzung am Beispiel des Kortisols und deren Abhängigkeit von der zirkadianen Periodik. a Hypothalamo-hypophysio-adrenaler Regelkreis. Die Kortikoide der Nebennierenrinde werden wie alle Steroidhormone aus Cholesterin gebildet, wobei das Pregnenolon die Ausgangssubstanz aller dort gebildeten Hormone ist. Das Kortisol wird in der Zona fasciculata synthetisiert. Die Regelung seiner Freisetzung über ACTH, das wiederum von CRH kontrolliert wird, ebenso wie die übergeordneten Einflüsse sind im Text erläutert. **b** Blutplasmakonzentrationen von ACTH und Kortisol beim Menschen im Tagesverlauf. Am Morgen ist die Konzentration beider Hormone am höchsten, um Mitternacht am tiefsten. Die Veränderungen des ACTH-Spiegels gehen denen des Kortisol voraus

Die für die Glukoneogenese notwendigen Aminosäuren werden durch Abbau von Körpereiweiß gewonnen (**eiweißkatabole** Wirkung). Kortisol aktiviert dabei auch die Freisetzung von Glyzerin und Fettsäuren aus den Fettvorräten des Körpers (**Lipolyse**), um weiteren Zellbrennstoff bereitzustellen. Das Kortisol wirkt also in die gleiche Richtung wie das Glukagon (Abschn. 7.2.1) und ist insoweit auch ein Gegenspieler des Insulins.

- Σ **Die Glukokortikoide dienen in erster Linie der Mobilisierung von Glukose bei erhöhtem Energiebedarf. Sie fördern dazu die Glukoneogenese und haben eine eiweißkatabole und lipolytische Wirkung.**

Immunologische Wirkungen der Glukokortikoide, v. a. des Kortisols

Kortisol in pharmakologischen, d. h. hohen Dosen, verursacht eine drastische Unterdrückung des Aufbaus und der Aktivität des lymphatischen Gewebes. Insgesamt werden dadurch die Abwehr körperfremder Eiweiße und damit die **Infektabwehr geschwächt**. Diese, im allgemeinen unerwünschte Wirkung, wird heute als eine Form der **immunsuppressiven Therapie** ausgenutzt, um bei Organtransplantationen eine Abstoßung des verpflanzten Gewebes zu verhindern.

In diesem Zusammenhang sind auch die **entzündungshemmenden (antiphlogistischen) Wirkungen** des Kortisols zu sehen. Die Gefäßerweiterung im Entzündungsgebiet (sichtbar an der Rötung) wird ebenso reduziert wie die lokale Schwellung (Ödembildung durch erhöhte Durchlässigkeit der Blutkapillärwände). Schließlich gehört zu den immunologischen Wirkungen des Kortisols auch seine **starke antiallergische Wirkung**, die im Wesentlichen darauf zurückzuführen ist, dass die Entzündungsreaktion, die durch die Antigen-Antikörper-Reaktion normalerweise ausgelöst wird (Abschn. 9.1.3), vom Kortisol unterdrückt wird.

- Σ **Die Glukokortikoide schwächen in hohen Dosen die Infektabwehr, was zur immunsuppressiven Therapie genutzt wird. Sie wirken außerdem antiphlogistisch (entzündungshemmend) und antiallergisch.**

Wirkungen der Glukokortikoide auf Nervensystem und Sinnesorgane

Die Glukokortikoide haben starke, aber im einzelnen schwer voraussagbare **Effekte auf das Nervensystem**. Insuffizienz der Nebennieren ist oft von einer Verlangsamung der EEG-Aktivität begleitet. Erhöhte Kortisolspiegel erniedrigen die Erregbarkeitsschwelle. Die **erhöhte Krampfbereitschaft** von Epilepsiepatienten **nach Kortisolzufuhr** ist möglicherweise auf diesen Mechanismus zurückzuführen. Hohe Dosen von Kortisol führen auch zu **Schlaflosigkeit**.

Bei vielen Patienten kommt es zu Beginn einer Kortisoltherapie zu **Euphorie**, während im Laufe einer Langzeittherapie psychische Störungen manifest werden können. **Depressionen** sind ein häufiges Problem (Kap. 8).

Membranrezeptoren für Kortisol kommen an vielen Stellen des Gehirns vor, ihre Funktionen sind sehr unterschiedlich und werden in den jeweiligen Kapiteln (z. B. Kap. 26) besprochen.

Einen erheblichen Einfluss haben die Glukokortikoide auch auf die **Funktion der Sinnesorgane**. Die Qualitätsunterscheidung, z. B. »süß« bei Zuckerlösung und »salzig«

bei Salzlösung, ist bei Nebennierenrindeninsuffizienz verschlechtert, d. h. es werden höhere Konzentrationen der Stoffe benötigt, wenn zwischen »süß« und »salzig« unterschieden werden soll. Vergleichbare Schwellenänderungen der Sinnesleistungen finden sich auch in anderen Modalitäten, so beim Geruch und beim Gehör (Kap. 18 und 19).

- Σ **Die Glukokortikoide haben vielfache Wirkungen auf das ZNS und die Sinnesorgane. Hohe therapeutische Dosen begünstigen die Krampfbereitschaft bei Epileptikern und führen oft zu Schlafstörungen und Depressionen.**

CRH, ACTH, Kortisol und Stress

Als Stress lässt sich jede Situation auffassen, die den Organismus aus seinem homöostatischen Gleichgewicht bringt. Zu diesen Situationen können unphysiologische Umstände zählen, wie extreme Hitze oder Kälte, aber auch eine Vielfalt unangenehmer und bedrohlicher Situationen. Daher ist es angesichts der oben geschilderten Stoffwechselwirkungen der Glukokortikoide nicht überraschend, dass **Stresssituationen aller Art** neben ihren vielen anderen Wirkungen zu einer Aktivierung des Hypothalamus führen, der daraufhin **vermehrt CRH freisetzt** (Abb. 7.12a, links oben).

Die erhöhte CRH-Freisetzung bewirkt in Folge eine **vermehrte Freisetzung von ACTH** und diese wiederum von **Kortisol** und anderen Glukokortikoiden. Der Regelkreis für diese NNR-Hormone wird also durch die stressbedingte vermehrte Freisetzung von CRH deutlich verstellt. Die dadurch induzierte ACTH-Freisetzung kann in starken Stresssituationen so intensiv sein, dass **mehr ACTH** im Blut auftaucht, als für eine **maximale Kortisolsekretion** notwendig ist. Die Zusammenhänge zwischen Stress und Stresshormonen wird ausführlich in Kap. 8 besprochen (für die Beteiligung des Nebennierenmarks Abschn. 6.1.3, für die Folgen von Über- und Unterproduktion der Gluko- und Mineralokortikoide Box 7.5).

- Σ **Stress verstellt den Glukokortikoid-Regelkreis auf höhere CRH-, ACTH- und Glukokortikoidproduktion und -freisetzung.**

7.4 Sexualhormone und die Regulation der Gonadenfunktion

7.4.1 Hypothalamisches GnRH, hypophysäres LH + FSH und die Sexualhormone

Männliche und weibliche Sexualhormone: Struktur, Vorkommen, Begriffsbestimmung

Die **Gonaden- oder Sexualhormone**, also die Hormone der männlichen und weiblichen Keimdrüsen (Hoden und Eierstöcke), sind **Steroide**. Sie werden alle aus dem Cholesterin

Box 7.5. Über- und Unterfunktionen der Nebennierenrinde

Erhöhte Kortisolspiegel, Cushing-Syndrom: Die wichtigsten klinischen Zeichen einer chronischen Steigerung des Kortisolspiegels sind: Fettsucht mit charakteristischer Fettverteilung (Stammfettsucht, Mondgesicht, **a** in der Abbildung), erhöhter Blutzuckerspiegel (prädiabetogene Stoffwechsellaage), vermehrter Eiweißabbau, Wasser- und Kochsalzretention (Ödembildung), Entkalkung der Knochen (Osteoporose), hoher Blutdruck (Hypertonie) und Depressionen sowie kognitive Störungen. Die erhöhte Kortisolfreisetzung kann Folge einer Geschwulst der Nebennierenrinde oder des HVL sein (»peripheres« bzw. »zentrales« Cushing-Syndrom).

Verminderte Kortisolspiegel, adrenogenitales Syndrom (Abschn. 25.4.4): Hier bewirkt ein genetischer Defekt, dass statt Kortisol ein Androgen in der Nebennierenrinde gebildet wird. Das Androgen wirkt bei Mädchen virilisierend und ruft bei Knaben eine vorzeitige Pubertät hervor. Durch die fehlende Rückkopplung wird vom HVL vermehrt ACTH freigesetzt, das die falsche Hormonsynthese der Nebennierenrinde nur noch weiter antreibt. Therapeutische Gaben von Kortisol unter-

brechen diesen Circulus vitiosus. Da aber vor und nach der Geburt eine Maskulinisierung des Gehirns erfolgte, haben periphere Kortisolgaben oft keinen Einfluss mehr auf die sexuelle Orientierung, die bei Frauen häufiger auf das weibliche Geschlecht gerichtet ist, unabhängig vom genetischen oder äußerlich sichtbaren Geschlecht.

Verminderte Aldosteronspiegel, Addison-Krankheit: Eine Verminderung aller Hormone der Nebennierenrinde kennzeichnet die Addison-Krankheit, bei der jedoch der Ausfall der Mineralokortikoide das Krankheitsbild beherrscht. Es kommt zu schweren Störungen im Salz-Wasser-Haushalt (Aufgaben des Aldosterons in Abschn. 12.3.3). Zusätzlich tritt eine vermehrte Hautpigmentierung (»Bräune«) der Haut auf (**b** in der Abbildung). Diese ist dadurch bedingt, dass bei der ACTH-Synthese ein Polypeptid »nebenher« entsteht, nämlich das Melanozyten-stimulierende Hormon, MSH. Da die ACTH-Freisetzung mangels hemmender Rückkopplung stark erhöht ist, wird auch vermehrt MSH freigesetzt. Dies bewirkt die verstärkte Pigmentierung der Haut, die, wie Abbildung **c** zeigt, durch Therapie wieder verschwindet.



synthetisiert, sind also in Herkunft und Struktur eng mit den Hormonen der Nebennierenrinde verwandt (Abschn. 7.3.5). Dies gilt auch für ihre intrazellulären Rezeptoren (Abschn. 7.1.3).

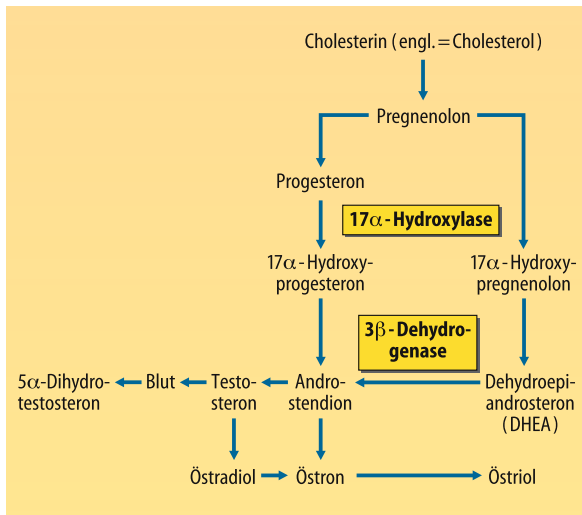
Die männlichen Sexualhormone werden **Androgene** genannt, die weiblichen **Östrogene** und **Gestagene**. Von beiden Geschlechtern werden **sowohl männliche als auch weibliche** Gonadenhormone gebildet, allerdings im jeweils anderen Geschlecht in vernachlässigbaren Mengen.

Von den Androgenen ist der wichtigste und hier ausschließlich erwähnte Vertreter das im Hoden produzierte **Testosteron**. Von den in den Eierstöcken produzierten Hormonen ist das wichtigste Östrogen das **Östradiol** und das

wichtigste Gestagen das **Progesteron**. Die enge chemische Verwandtschaft dieser Hormone illustriert **Abb. 7.13**.

Sexualhormone werden nicht nur in den Gonaden synthetisiert. So werden **Androgene in der Nebennierenrinde** produziert (beim Mann stammt 1/3 des Testosterons von dort, Abschn. 7.3.5) und während der Schwangerschaft bildet die **Plazenta** große Mengen von **Progesteron** (Abschn. 7.4.4).

Σ Die Sexualhormone sind aus Cholesterin gebildete Steroide. Wichtigster Vertreter der Androgene ist das Testosteron, wichtigstes Östrogen das Östradiol und wichtigstes Gestagen das Progesteron.



■ **Abb. 7.13. Synthesewege der gonadalen Steroidhormone.** Alle stammen vom Cholesterin ab und sind chemisch nahe verwandt. Gelb unterlegt sind die beiden wichtigsten Enzyme angegeben

Beteiligung von Hypothalamus und Hypophyse an der Regulation der Sexualhormone

Auch die Sexualhormone stehen bei Mann und Frau unter der Kontrolle des hypothalamisch-hypophysären Systems, das bereits im Abschn. 7.3 vorgestellt wurde. Im Hypothalamus wird das **Gonadotropin-Releasing Hormon, GnRH** (Synonym: Luteotropin-Releasing-Hormon, LHRH, und Gonadoliberin, ■ Tabelle 7.1), gebildet, das in der Hypophyse zwei Hormone freisetzt, nämlich das **Luteinisierende Hormon, LH**, und das **Follikel-stimulierende Hormon, FSH** (■ Tabelle 7.1).

Die unterschiedlichen Aufgaben von LH und FSH bei Mann und Frau werden in den nachfolgenden Abschnitten deutlich. Die von ihnen jeweils freigesetzten Sexualhormone koppeln in jedem Fall negativ auf Hypothalamus und Hypophyse zurück. Es gibt also sowohl **hypothalamo-hypophysäre-testikuläre** wie **hypothalamo-hypophysäre-ovarielle** geschlossene Regelkreise, wie sie auch bei den anderen im Abschn. 7.3 betrachteten Hormonen vorkommen.

Das **hypothalamische GnRH** wird bei Mann und Frau mehrfach pro Tag **in Pulsen** ausgeschüttet. Nur wenn die hypophysären Drüsenzellen in regelmäßigen, zeitlich gut koordinierten Abständen durch GnRH stimuliert werden, schütten sie normale Mengen von LH und FSH aus. Diese Tatsache lässt sich klinisch-therapeutisch zur **unblutigen und reversiblen Kastration** durch die Dauergabe von GnRH-Agonisten mit langer Wirkungsdauer nutzen, denn unter deren Anwendung kommt die hypophysäre LH- und FSH-Freisetzung zum Erliegen.

Σ Die Sexualhormone sind in hypothalamisch-hypophysäre Regelkreise eingebunden. Das pulsativ ausgeschüttete hypothalamische GnRH bewirkt im HVL die Freisetzung von LH und FSH, die ihrerseits die Sexualhormone freisetzen. Diese wiederum koppeln negativ auf Hypothalamus und Hypophyse zurück.

7.4.2 Produktion und Wirkungen der Androgene und die Spermatogenese

Hauptwirkungen des LH und des Testosterons beim Mann

Beim Mann hat das hypophysäre LH die Aufgabe, die **Leydig-Zwischenzellen** der Hoden zur Synthese von **Testosteron** (und anderen Androgenen) anzuregen. Dieses wird anschließend in das Blut abgegeben, über das es seine zahlreichen Zielzellen erreicht.

Diese Zielzellen des Testosteron schließen die bereits erwähnten GnRH- wie LH- und FSH-produzierenden Zellen in Hypothalamus bzw. Hypophyse ebenso ein wie **Prostata, Nebenhoden** und die **Anhangsdrüsen** zu den Samenausführungsgängen, die an der Reifung, Aufbewahrung und Ejakulation der Spermien beteiligt sind (► unten).

Darüber hinaus wirken die Androgene **eiweißanabol**, d. h. sie stimulieren die Eiweißsynthese. Deshalb ist der männliche Habitus in aller Regel größer (verstärkte Knochenbildung) und muskulöser ausgeprägt als der weibliche. Auch für den maskulinen Behaarungstyp sind die Androgene verantwortlich (für deren psychischen Wirkungen Kap. 8, für ihre Rolle beim Sexualverhalten Kap. 25).

Hauptwirkung des FSH beim Mann

Unter dem **Einfluss des FSH** und unter Beteiligung des im Hoden gebildeten Testosterons (► oben) erfolgt die **Spermatogenese**, also die Bildung der männlichen Samenzellen (Spermien) in den Samenkanälchen des Hodens. Es ist ein mehrstufiger, langsamer Prozess, der insgesamt etwa 70 Tage dauert.

Einmal ausgereift werden die Spermien in den Hoden gespeichert. Sie bleiben dort über Monate befruchtungsfähig. Bei der Ejakulation wird ihnen Flüssigkeit aus Samenblase, Prostata und mukösen Drüsen entlang der samenausführenden Gänge beigemischt.

Σ LH ist hauptverantwortlich für die Androgenproduktion in den Hoden, FSH und Androgene zusammen für die Spermatogenese. Die anabolen Wirkungen der Androgene, besonders des Testosterons, bedingen das maskuline Erscheinungsbild.

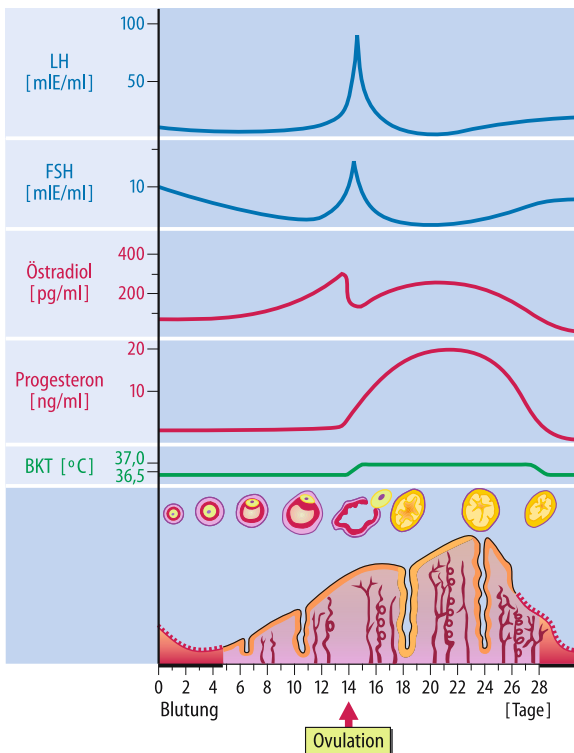


Abb. 7.14. Ablauf eines Menstruationszyklus. Ausführliche Erläuterung im Text. BKT Körperkerntemperatur

7.4.3 Östrogen- und Gestagenproduktion und der Menstruationszyklus

Erste Zyklusphase (Follikelphase, 1. bis 12. Tag)

Die beiden Eierstöcke (Ovarien) der Frau enthalten beim Eintritt der Pubertät je etwa 300 000 unreife Eier, die jedes von einer Hülle, dem **Follikel**, umgeben sind. Zu Beginn eines Zyklus beginnen einige Hundert von ihnen einen Reifeprozess, der sich aber nur bei einem zur Freisetzung des reifen Eies (Ovulation) vollendet. Während dieser **10- bis 14-tägigen Reifephase** produzieren die Follikel **Östradiol**, wobei der Östradiolspiegel stetig ansteigt (Abb. 7.14, dritte Kurve von oben).

In dieser Zeit wirkt das **Östradiol zweifach negativ rückkoppelnd** auf die LH- und FSH-Zellen der Hypophyse, einmal indem sie deren Freisetzung direkt hemmen und zum anderen indem sie die LH- und FSH-produzierenden Zellen unempfindlich für das hypothalamische GnRH machen. Als Folge werden in dieser Zeit diese Hormone kaum freigesetzt (Abb. 7.14 oben).

Zweite Zyklusphase (Ovulationsphase, 12. bis 15. Tag)

Um den 12. Zyklustag steigen die Östradiolspiegel schließlich stark. Dies lässt, aus bisher unklaren Gründen, die negativ hemmende Wirkung auf die LH- und FSH-Zellen in eine **positiv rückkoppelnde** umschlagen. Der LH-Gipfel

(oberste Kurve in Abb. 7.14) wird für die Auslösung des Follikelsprungs verantwortlich gemacht, der eine befruchtungsfähige Eizelle freisetzt (Ovulation).

Das **LH bewirkt weiterhin**, dass der Follikel schon kurz vor dem Eisprung beginnt, sich zum Gelbkörper (Corpus luteum) umzuwandeln (Luteinisierung). Im Gelbkörper wird – neben der Weiterproduktion von Östradiol – besonders nach dem Eisprung (dritte Zyklusphase) eine **zunehmende Synthese des Gestagens Progesteron** aufgenommen (Abb. 7.14, vierte Kurve von oben). Beide Hormone wirken jetzt wieder negativ rückkoppelnd auf die FSH- und LH-Zellen, sodass, wie zu sehen, deren Hormonausschüttungen absinken.

Σ In der ersten Zyklusphase (1. bis 12. Tag) reift ein Follikel heran, der zunehmend Östradiol produziert. In der 2. Zyklusphase (13. bis 15. Tag) wird das befruchtbare Ei aus dem Follikel freigesetzt, dieser wandelt sich zum Corpus luteum und beginnt mit der Progesteronproduktion.

Dritte Zyklusphase (Lutealphase, 16. bis 28. Tag)

Während der beiden ersten Zyklusphasen wird die Uterusschleimhaut (Endometrium) unter dem Einfluss der Östrogene und des Progesterons für die Einnistung eines befruchteten Eies vorbereitet. Die Schleimhaut wird zunächst wesentlich dicker (**Proliferationsstadium**) und es bilden sich in ihr anschließend Drüsen aus (**Sekretionsphase**).

Erfolgt keine Befruchtung (Abschn. 7.4.4) so beendet das Corpus luteum nach etwa 14 Tagen seine Hormonproduktion (Luteolyse). Das Endometrium geht zugrunde, wird abgestoßen und schließlich in die Vagina ausgeschwemmt: Es kommt zur **Menstruationsblutung**. Mit deren Beginn startet auch wieder die erste Zyklusphase neu.

Mit der Ovulation erhöht sich abrupt der Progesteronspiegel im Blut. Dies führt zu einem **Anstieg der basalen Körpertemperatur** um ca. 0,5°C (thermogenetischer Effekt des Progesteron, unterste Kurve in Abb. 7.14). Dieser Temperaturanstieg kann zur **Konzeptionskontrolle** (Vermeiden bzw. Optimieren der Befruchtungschancen) genutzt werden (Box 7.7).

Σ Östradiol und danach Progesteron bereiten die Uterusschleimhaut auf die Eieinnistung vor (Proliferations- gefolgt von Sekretionsphase). Bleibt diese in der 3. Zyklusphase aus, wird die Schleimhaut etwa 14 Tage nach der Ovulation abgestoßen.

7.4.4 Befruchtung, Schwangerschaft, Geburt, sexuelle Differenzierung

Befruchtung im Eileiter, Einnistung im Uterus

Die Befruchtung des reifen Eies erfolgt normalerweise im **Eileiter** (Tube), der den Eierstock mit dem Uterus verbindet.

Box 7.6. Zyklusstörungen: Amenorrhö (Ausbleiben der Monatsblutung) und prämenstruelles Syndrom

Ein Ausbleiben der Monatsblutung ist häufig durch psychologische Einflüsse auf den steilen Anstieg der LH-Produktion im Zyklus bedingt. Psychische Belastung kann durch Unterdrückung oder Abschwächung des LH-Anstiegs sowohl Eisprung als auch Monatsblutung verhindern. Auch bei **Anorexie** fehlt der LH-Anstieg, häufig bedingt durch den Nahrungsmangel. Neben der psychologisch oder ernährungsbedingten Amenorrhö kann diese auch durch Krankheiten (z. B. Tumor) mit einem Ausfall der pulsilen GnRH-Ausschüttung verursacht sein. Wenn die Ausschüttungsfrequenz unregelmäßig und nicht im vorgegebenen Rhythmus erfolgt, bleiben Follikelreifung und Ovulation aus.

Die Ursachen des **prämenstruellen Syndroms**, bei dem einige Tage vor der Menstruation Depressivität, Reizbarkeit und erhöhte Aggressivität bei einem gewissen Prozentsatz der Frauen auftreten, sind unklar. Psychologische Faktoren (Antizipation der Menstruation) sind hier untrennbar mit den hormonellen verbunden.

Das befruchtete Ei, jetzt **Trophoblast** genannt, wandert in den nächsten 6–8 Tagen in den Uterus und bettet sich dort ein. Dieser Prozess heißt **Nidation**. Schon vor der Nidation hat sich die befruchtete Eizelle bereits mehrfach geteilt.

Nach der Nidation beginnt der Trophoblast mit der Produktion eines Hormons, des **Choriongonadotropins, HCG**, das wie das LH wirkt, und daher den Gelbkörper, anders als ohne Befruchtung (3. Zyklusphase), zur **weiteren Produktion und Sekretion von Progesteron** stimuliert. Damit wird die Abstoßung des Endometriums verhindert und **die Menstruationsblutung bleibt aus** – was häufig das erste Zeichen einer Schwangerschaft ist.

Schwangerschaftsverlauf

Zur Versorgung des rasch wachsenden Embryos bildet sich die **Plazenta** (der Mutterkuchen) aus, der von mütterlichem wie kindlichem Blut durchflossen wird. Durch die **Plazentaschranke**, eine dünne Gewebeschicht zwischen beiden, werden Sauerstoff und Nährstoffe zum Embryo und Kohlendioxid und Stoffwechselendprodukte in das mütterliche Blut teils durch Diffusion, teils durch aktiven Transport befördert.

Normalerweise **dauert eine Schwangerschaft 10 Menstruationszyklen, also 280 Tage oder 40 Wochen**. Bereits in den ersten 8 Wochen bildet sich der Embryo mit Kopf, Augen und Extremitäten mit Händen und Füßen aus. Nach 12 Wochen ist der ab dem 61. Schwangerschaftstag **Fetus** genannte Embryo etwa 10 cm lang, nach 20 Wochen 25 cm und zum Geburtstermin etwa 53 cm.

Box 7.7. Orale Kontrazeption

Durch die Verabreichung von synthetischen Östrogen- und Gestagenagonisten wird ein schwangerschaftsähnlicher Zustand erzeugt, indem durch diese beiden Agonisten wie bei der Schwangerschaft im Hypothalamus der GnRH-Pulsgenerator gehemmt und in der Hypophyse die Antwortbereitschaft auf GnRH reduziert wird. Dadurch bleibt der Reifungsvorgang der Follikel aus. Grundsätzlich unterscheiden sich die diversen oralen Kontrazeptiva nicht voneinander, die Minipille besteht allerdings nur aus einem Gestagen, d. h. es wird der Zustand nach dem Eisprung nachgebildet. Mit Mehrphasenpräparaten werden lediglich zyklusähnlichere Zustände angestrebt.

Da die Östrogene die Blutgerinnung fördern und damit Thrombosen begünstigen, ist bei entsprechend vorbelasteten Patientinnen auf dieses Risiko zu achten.

Das **Herz** beginnt in der 4. Woche zu schlagen und alsbald funktioniert der **fetale Kreislauf** vollständig. Über die **Nabelschnur** ist dieser mit der Plazenta verbunden. Nach dem 4. Monat entsprechen die Organe des Fetus dem des späteren Neugeborenen, die übrige Zeit bis zur Geburt dient der Ausreifung und Differenzierung.

Geburt und neonatale Umstellungen

Bei der normalen Geburt wird der Fetus mit dem Kopf voraus aus dem Uterus durch die Scheide ausgepresst. Aus immer noch nicht völlig bekannten Gründen beginnt die **Wehentätigkeit**, also Uteruskontraktionen, etwa mit dem 280. Schwangerschaftstag. Unter anderem ist daran das **HHL-Hormon Oxytozin** beteiligt (Abschn. 7.3.2), aber auch andere wehenauslösende Hormone wie die Prostaglandine. Nach dem Kind wird anschließend noch die Plazenta ausgetrieben und damit ist der Geburtsvorgang beendet.

Mit der Geburt bricht die Versorgung des Kindes mit Sauerstoff und Nährstoffen über die Plazenta ab. In relativ raschen Umstellungsreaktionen muss sich das Neugeborene an die **Lungenatmung** und an die **orale Nährstoffzufuhr** anpassen (Abschn. 7.3.2 und 7.3.3 über die Rolle von Oxytozin und Prolaktin für die Ernährung mit Muttermilch).

Σ **Wird ein Ei befruchtet, bleibt dank des Choriongonadotropins die Menstruationsblutung aus. Im Laufe der 40-wöchigen Schwangerschaft wird aus dem Trophoblasten ein lebensfähiges Neugeborenes, das bis zur Geburt über die Plazenta ernährt wird.**

Sexuelle Differenzierung bei und nach der Befruchtung

Bei der Befruchtung vereinigt sich eine weibliche Eizelle (Ovum) mit einer Samenzelle (Spermie). Alle Eizellen weisen ein X-Chromosom auf, die Samenzellen entweder

ein X- oder Y-Chromosom. Nur wenn sich eine Samenzelle mit einem Y-Chromosom mit einer Eizelle vereint, kann ein **männlicher Organismus (XY)** entstehen, in allen anderen Fällen entsteht ein weiblicher.

Bis zur 8. Schwangerschaftswoche ist das Schwangerschaftsprodukt bisexuell. Erst danach bilden sich die Vorläufer der inneren und äußeren Sexualorgane getrennt für beide Geschlechter unter dem Einfluss der **Sexualhormone**. Bei Vorhandensein des XY-Komplements bilden sich in der 7. und 8. Schwangerschaftswoche Vorstufen der Hoden (Testes).

Die von den Testes produzierten **Androgene** sind anschließend für die Differenzierung zum männlichen Organismus entscheidend. Ohne ausreichende Androgenproduktion entwickeln sich äußerlich weibliche Geschlechtsorgane (»Eva-Prinzip« über »Adam-Prinzip«). **Abb. 7.15** zeigt die Entwicklung der äußeren Genitalien (primäre Geschlechtsmerkmale, Abschn. 25.4.2 und 25.4.3).

Einfluss der Sexualhormone auf das Gehirn

Geschlechtsspezifisches Verhalten wird zu einem erheblichen Teil vom Aufbau unterschiedlicher ZNS-Strukturen unter Hormoneinfluss determiniert. Besonders in der pränatalen Entwicklungsperiode wirken die Androgene auch auf das ZNS und formen die geschlechtsspezifischen Unterschiede v. a. im **Hypothalamus** und **limbischen System**. Damit legen sie auch die Grundlage für späteres geschlechtstypisches Verhalten und den **sexuellen Status** (hetero-, homo- oder bisexuell, Kap. 25).

Ein entscheidender Unterschied in der Struktur des Hypothalamus (speziell des **Nucleus präopticus**) ist die Ausbildung von Zellsystemen, die ab der Pubertät beim **weiblichen Geschlecht** zu der oben beschriebenen typischen zyklischen (beim Menschen meist 28-tägigen) Aktivität der **gonadotropen Hormone** des Hypophysenvorderlappens (luteinisierendes Hormon, LH, und Follikel-stimulierendes Hormon, FSH) führen. Das **männliche Gehirn** dagegen weist ein stabiles Niveau der LH-Ausschüttung auf.

Σ Vereinigt sich eine Y-Chromosom-Samenzelle mit einer Eizelle entsteht ein männlicher Organismus (XY), sonst ein weiblicher (XX). Die hormonal gesteuerte sexuelle Differenzierung männlicher und weiblicher Feten, auch ihrer Gehirne, setzt etwa ab der 8. Schwangerschaftswoche ein.

7.4.5 Pubertät und Menopause

Endokrinologie der männlichen Pubertät

Die Pubertät, also die **Reifung zur Fortpflanzungsfähigkeit**, setzt beim Jungen zwischen 9–11 Jahren damit ein, dass die hypothalamischen **GnRH-Drüsenzellen** beginnen, aktiv zu werden. Zunächst erfolgt die pulsative Freisetzung von GnRH (Abschn. 7.3.3) nur in den ersten 3 Nacht-

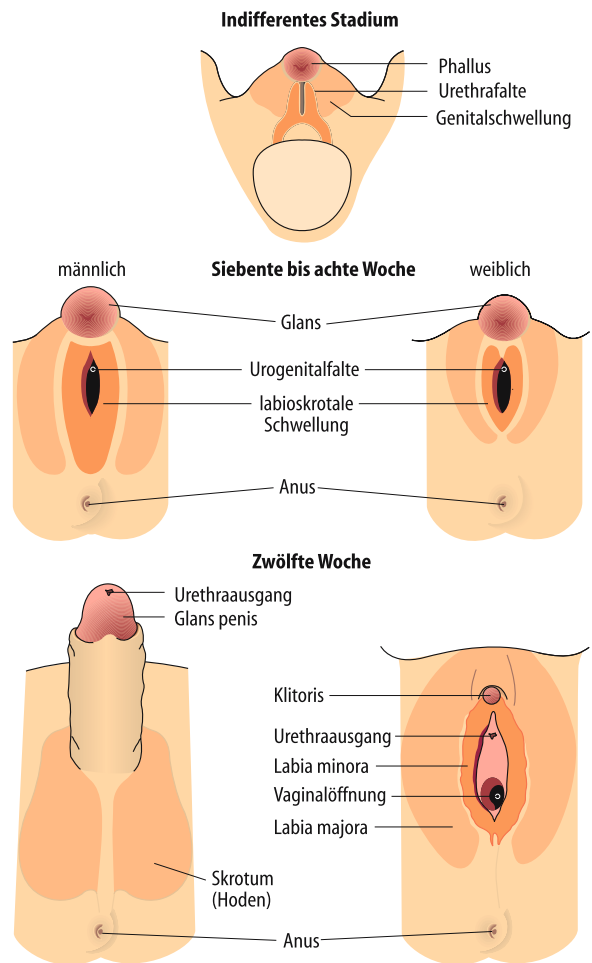


Abb. 7.15. Entwicklung der äußeren Genitalien bei Mann und Frau. Bis zur siebenten, achten Schwangerschaftswoche ist der sich entwickelnde Organismus nicht nach dem Geschlecht differenzierbar. Danach bilden sich Vorstufen der Sexualorgane, die unter Androgeneinfluss männliche Sexualorgane bilden. Im weiblichen Fetus schließt sich die Urogenitalfalte nicht und es bilden sich die Labia minora und die Labia majora. Der Genitalhügel (Glans) formt die Klitoris. Beim Mann schließt sich die Urogenitalfalte, aus der labioskrotalen Schwellung entwickelt sich das Skrotum und aus dem Genitalhügel der Penis

stunden während des Tiefschlafs (Kap. 8 und 23), später auch tagsüber. Dies bewirkt die Freisetzung von LH und FSH, ersteres, wie oben beschrieben (Abschn. 7.4.1), fördert die Androgenproduktion, letzteres die Spermatogenese.

Die **Androgene maskulinisieren** den Jungen psychisch und somatisch. Ihre eiweißanabole Wirkung (Abschn. 7.4.2) bewirkt das Längenwachstum und den Aufbau der Muskulatur. Androgenbedingt ist auch das **Tieferwerden der Stimme** durch das Wachstum des Kehlkopfes, bei dem die Stimmbänder länger werden und der **männliche Behaarungstyp**.

Manche sekundären Geschlechtsorgane können z. T. auch im späteren Leben unter dem Einfluss der Sexualhormone verändert werden: Männer unter (z. B. therapeutischem) Östrogeneinfluss entwickeln Brüste, die Stimm-

lage bleibt aber tief, weil sich die Larynx nicht mehr verkleinert.

Als **Hermaphroditen** bezeichnen wir Personen, bei denen es durch einen Defekt in der Entwicklung zu externen und/oder internen Geschlechtsorganen kommt, deren Geschlecht unklar ist.

Endokrinologie der weiblichen Pubertät

Die zwischen dem 8. und 10. Lebensjahr beginnende weibliche Pubertät wird ebenfalls durch die beginnende pulsatile Tätigkeit der GnRH-Neurone angestoßen. Tritt diese schließlich nicht nur im Schlaf, sondern auch tagsüber auf, beginnen die Menstruationszyklen (Abschn. 7.4.3), die zunächst noch ohne völlige Eireife, also **anovulatorisch** ablaufen können und erst spätpubertär vollständig werden.

Die **Östrogene** sind **schwächer eiweißanabol** als die Androgene, entsprechend milder fällt der Wachstumsschub der jungen Frau gegenüber dem Mann aus. Die Ausbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale (Brüste, breitere Hüften) geschieht zu dieser Zeit ebenfalls unter dem Einfluss der Östrogene.

Σ **Pubertät setzt bei beiden Geschlechtern mit der Aufnahme der pulsativen Aktivität der GnRH-, LH- und FSH-(Neuro-)Drüsenzellen ein. Die resultierenden Androgene maskulinisieren und die Östrogene feminisieren die Knaben bzw. Mädchen.**

Menopause und Postmenopause

Die Menstruationszyklusaktivität hört auf, sobald in den Eierstöcken der Vorrat an Follikeln erschöpft ist. Dieser Zeitpunkt wird **Menopause** genannt. Danach ist die Frau im postmenopausalen Zustand. Damit fällt die rückkoppelnde Wirkung der von den reifenden Follikeln gebildeten

Östrogenen zu den hypothalamischen (GnRH-) und hypophysären (LH- und FSH-Drüsenzellen) aus, die weiterhin und eher verstärkt pulsativ aktiv bleiben.

Diese pulsative Aktivität ist für die **klimakterischen Beschwerden** verantwortlich. So kann es mit jeder LH-Episode zu **Hitzewallungen mit Herzklopfen** kommen, weil die großen Mengen an LH im Hypothalamus zur Miterregung der dort liegenden kreislaufregulierenden Neurone und damit zur Vasodilation der Hautblutgefäße und Herzfrequenzsteigerung (Tachykardie) führen.

Box 7.8. Hormonsubstitutionstherapie in der Postmenopause

Östrogene lindern sehr effektiv klimakterische Beschwerden wie die Hitzewallungen und sie beugen der Osteoporose vor. Diesem deutlichen Gewinn an Lebensqualität steht, v. a. bei jahrelanger Einnahme, eine leichte Erhöhung des Brustkrebs-, Thrombose- und Herzinfarkt- bzw. Hirnschlagrisikos gegenüber, so dass nach Abwägen der Vor- und Nachteile diese Therapie nicht länger als 2–3 Jahre durchgeführt werden soll.

Der **Ausfall der leicht eiweißanabolen Östrogene** ist auch für den Abbau von Knochenmatrix, also die häufig bei älteren Frauen beobachtete **Osteoporose** verantwortlich. Der Östrogenmangel bedingt auch die **leichte Virilisierung** der postmenopausalen Frau, da sich dadurch die in der Nebennierenrinde gebildeten Androgene etwas stärker bemerkbar machen können.

Σ **Mit Erschöpfung des Follikelvorrats in den Ovarien setzt bei der Frau die Menopause ein, die von Östrogenmangelerscheinungen begleitet ist.**

Zusammenfassung

Hormone sind von Drüsenzellen produzierte (primäre) **Botenstoffe**, die ihre Signale teils

- an weit entfernte Stellen im Körper, teils
- in unmittelbare Umgebung (parakrin), teils
- auf sich selbst zurück (autokrin) senden.

Um von einem Hormon angesprochen zu werden, muss die Körperzelle einen entsprechenden Rezeptor besitzen, mit dem sich das Hormon verbindet, um seine Nachricht zu überbringen. Diese **Hormonrezeptoren** liegen entweder

- in der Zellmembran oder
- im Zytoplasma der Zelle oder
- im Zellkern.

Nach ihrer **chemischen Struktur** gehören die Hormone 2 großen Substanzklassen an, nämlich

- fettunlösliche Hormone aus Aminosäuren (die Mehrzahl aller Hormone) und
- fettlösliche (lipophile) Hormone (Steroide), die vom Cholesterin oder der Arachidonsäure abstammen.

Hormone sind meist **Teile von Regelkreisen**, die über negative Rückkopplungen Störgrößen kompensieren.

Die **Langerhans-Inselzellen** des Pankreas sind Drüsenzellen, von denen

- die A-Zellen das Hormon **Glukagon**,
- die B-Zellen das Hormon **Insulin** und
- die D-Zellen das Hormon **Somatostatin** produzieren und freisetzen.





Insulin und **Glukagon** sind in einen Regelkreis eingebunden, der den **Blutzuckerspiegel konstant** hält, wobei Insulin den Zuckerspiegel senkt und Glukagon ihn erhöht. **Mangel** oder **mangelnde Wirksamkeit von Insulin** führt zu überhöhten Zuckerspiegeln mit vielfältigen Symptomen und Folgen. Die beiden Haupt-Diabetes-Formen sind:

- **Typ-1-Diabetes mellitus** mit völligem Ausfall der B-Zellen und absolutem, nur durch Insulingaben therapierbarem Insulinmangel und
- **Typ-2-Diabetes mellitus** »Altersdiabetes«, bei dem je nach Schweregrad die Insulinwirkung mehr oder weniger versagt und die Therapie sich daher auf Diät und orale Antidiabetika beschränken kann.

Das hypothalamisch-hypophysäre Hormonsystem umfasst

- 8 (Neuro)hormone des Hypothalamus,
- 2 Hormone des Hypophysenhinterlappens, HHL (der Neurohypophyse) und
- 6 Hormone des Hypophysenvorderlappens, HVL (der Adenohypophyse),

die in mehr oder weniger komplexen Regelkreisen eine Vielzahl von Körperfunktionen regeln. ■ Tabelle 7.1 und 7.2 geben einen Überblick über die **glandotropen** und **nichtglandotropen** Hormone dieses Systems und ihre **Zielorgane**.

Als Hauptwirkungen der **direkt auf Erfolgsorgane** wirkenden HHL- und HVL-Hormone sind festzuhalten:

- **HHL-Hormon ADH** (Antidiuretisches Hormon, Adiuretin): Hemmt die Wasserausscheidung in der Niere

- **HHL-Hormon Oxytozin**: Löst den Milchejektionsreflex aus
- **HVL-Hormon Prolaktin**: Regelt die Milchsynthese
- **HVL-Hormon Somatotropin** (Wachstumshormon): unabdingbar für normale kindliche Entwicklung

Die anderen HVL-Hormone sind in **Regelkreise** eingebunden, **die weitere Drüsen einschließen**. Es handelt sich um:

- **Regelkreis für die Schilddrüse**: An der Regelung der Freisetzung der Schilddrüsenhormone T3 und T4 sind das hypothalamische TRH und das hypophysäre TSH beteiligt;
- **Regelkreise für die Nebennierenrinde, NNR**: Hypothalamisches CRH und hypophysäres ACTH regeln die Freisetzung der NNR-Hormone, nämlich der Gluko- und Mineralokortikoide mit ihren mannigfaltigen Wirkungen;
- **Regelkreise für die Sexualdrüsen**: Hypothalamisches GnRH und hypophysäres LH und FSH regeln die Tätigkeit der Sexualdrüsen mit deren Hormonen, den Androgenen (besonders Testosteron), Östrogenen (besonders Östradiol) und den Gestagenen (besonders Progesteron), in der für Männer und Frauen jeweils charakteristischen Weise.

Die **Tätigkeit der Sexualdrüsen bestimmt bei der Frau** alle Lebensabschnitte von der Geburt über die **Pubertät**, die Zeit der Geschlechtsreife mit ihren **Ovulationszyklen** und die **Menopause** mit der postmenopausalen Zeit danach.

Für den Mann gilt vergleichbares, doch ist der Ablauf nach Abschluss der Pubertät wesentlich gleichförmiger.

Literatur

- Allolio B, Schulte HM (1996) Praktische Endokrinologie. Urban & Schwarzenberg, München Wien Baltimore
- Conn PM, Freeman ME (1999) Neuroendocrinology in Physiology and Medicine. Humana Press, Totowa, New Jersey
- Greenspan FS, Strewler GJ (1997) Basic & Clinical Endocrinology, 5th edn. Appleton & Lange
- Henderson VW (1999) Hormone Therapy and the Brain. A clinical perspective on the role of estrogen. The Parthenon Publishing Group, New York London
- Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS (eds) (2003) Williams Textbook of Endocrinology, Saunders, Philadelphia
- Leidenberger FA (1998) Klinische Endokrinologie für Frauenärzte. Springer, Berlin, Heidelberg New York
- Nieschlag E, Behre HM (Hrsg) (2000) Andrologie. Grundlagen und Klinik der reproduktiven Gesundheit des Mannes. Springer, Berlin Heidelberg, New York