

## EIGENSCHAFTEN DER HORMONE

Hormone können in sechs Haupttypen eingeteilt werden: (1) *Aminosäurederivate*, wie Dopamin, Katecholamine und Schilddrüsenhormone, (2) *kleinere Neuropeptide*, wie das Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH), das Thyreotropin-Releasing-Hormon (TRH), Somatostatin und Vasopressin, (3) *große Proteine*, wie Insulin, luteinisierendes Hormon (LH) und Parathormon (PTH), (4) *Steroidhormone*, wie Cortisol und Östrogen, die aus Cholesterinvorstufen synthetisiert werden, (5) *Vitaminderivate*, wie Retinoide (Vitamin A) und Vitamin-D<sub>3</sub>-Hormon, und (6) *Fettsäurederivate* wie Prostaglandine und Eicosanoide. Zahlreiche der meist lokal wirkenden *Peptid-Wachstumsfaktoren* wirken wie Hormone. In der Regel wirken Aminosäurederivate, Peptidhormone und Eicosanoide über eine Interaktion mit Membranrezeptoren der Zelloberflächen. Steroide, Schilddrüsenhormone, Vitamin D<sub>3</sub> und Retinoide sind fettlöslich und interagieren mit Kernrezeptoren, wobei viele auch mit Membranrezeptoren und intrazellulären Signalproteinen interagieren. Diese Gruppierung erwies sich jedoch als zu vereinfachend, wie die Beispiele der nukleären Schilddrüsenhormonwirkung und der nicht nukleären Steroidhormoneffekte zeigen.

## HORMON- UND REZEPTORFAMILIEN

Viele Hormone und Rezeptoren können anhand ihrer strukturellen Gemeinsamkeiten und evolutionären Abstammung in Familien eingeteilt werden (Tab. 400e-1). Die Evolution dieser verschiedenen Familien ließ sehr unterschiedliche, aber hochselektive Signalwege für Hormone entstehen. Die Kenntnis dieser Beziehungen erlaubt die Übertragung von Informationen über ein Hormon oder einen Rezeptor einer jeweiligen Familie auf andere Mitglieder dieser Familie.

TABELLE 400e-1 Membran-Rezeptor-Familien und Signalübertragungswege

Rezeptoren	Effektoren	Signalübertragungswege
<b>G-Protein-gekoppelte 7-Transmembran-Rezeptoren (GPCR)</b>		
β-adrenerg, LH/CG, FSH, TSH	G <sub>s</sub> α, Adenylatzyklase	Stimulation der cAMP-Produktion, Proteinkinase A
Glukagon, PTH/PTHrP, ACTH, MSH, GHRH, CRH	Kalziumkanäle	Calmodulin, kalziumabhängige Kinasen
α-adrenerg, Somatostatin	G <sub>i</sub> α	Hemmung der cAMP-Produktion Aktivierung von Kalium- und Kalziumkanälen
TRH, GnRH	G <sub>q</sub> , G <sub>11</sub>	Phospholipase C, Diacylglycerol, IP <sub>3</sub> , Proteinkinase C, spannungsunabhängige Kalziumkanäle
<b>Rezeptortyrosinkinasen</b>		
Insulin, IGF-I	Tyrosinkinasen, IRS	MAP-Kinasen, PI-3-Kinase, AKT
EGF, NGF	Tyrosinkinasen, ras	Raf, MAP-Kinasen, RSK
<b>Zytokinrezeptor-gekoppelte Kinasen</b>		
GH, PRL, EPO	JAK, Tyrosinkinasen	STAT, MAP-Kinase, PI-3-Kinase, IRS-1
<b>Serinkinasen</b>		
Activin, TGF-β, MIS	Serinkinasen	Smads

**Abkürzungen:** IP<sub>3</sub> = Inositoltriphosphat; IRS = Insulinrezeptorsubstrate; MAP = Mitogenaktiviertes Protein; MSH = melanozytenstimulierendes Hormon; NGF = Nervenwachstumsfaktor; PI = Phosphatidylinositol; RSK = ribosomale S6-Kinase; TGF-β = transformierender Wachstumsfaktor β. Alle anderen Abkürzungen siehe Text. Wichtig ist, dass die meisten Rezeptoren mit mehreren Effektoren interagieren und Netzwerke von Signalwegen aktivieren.

Die Familie der Glykoproteohormone besteht aus dem thyreoidea-stimulierenden Hormon (TSH), dem follikelstimulierenden Hormon (FSH), dem luteinisierenden Hormon (LH) und dem humanen Choriongonadotropin (hCG) und macht solche Gemeinsamkeiten deutlich. Die Glykoproteohormone sind nicht kovalent verbundene Heterodimere mit gemeinsamer α-Untereinheit. Die β-Untereinheiten sind verschieden und vermitteln spezifische biologische Wirkungen. Der dreidimensionale Aufbau der β-Untereinheiten ist gleich und spiegelt die Lage der konservierten Disulfidbrücken wider, welche die Proteinkonformation festigen. Durch das Klonen der β-Untereinheiten unterschiedlicher Spezies konnte gezeigt werden, dass diese Hormonfamilie von einem gemeinsamen Urprotein (GPA2/GPB5) abstammt, das vermutlich durch Genduplikation und nachfolgende Divergenz neue biologische Funktionen erlangt hat, wie durch hCG deutlich wird, das nur bei Primaten durch LHβ-Genduplikation vorkommt. GPA2/GPB5 ist in der Evolution von Invertebraten in allen Tieren bis zum Menschen hochkonserviert exprimiert, wobei dessen Hormonfunktion noch unbekannt ist.

In dem Ausmaß, in dem sich die Hormonfamilien vergrößert und diversifiziert haben, mussten sich auch ihre Rezeptoren weiterentwickeln, um neue biologische Funktionsweisen zu ermöglichen. So hat sich für jedes der Glykoproteohormone ein eigener GPCR entwickelt, außer für hCG der Primaten, das über den gemeinsam genutzten LH/CG-Rezeptor wirkt. Diese Rezeptoren ähneln sich strukturell und sind jeweils an den G<sub>s</sub>α-Signalweg gekoppelt. Jedoch bestehen nur minimale Überschneidungen bezüglich der Hormonbindung. So bindet TSH mit hoher Spezifität an den TSH-Rezeptor und interagiert nur geringfügig mit den LH- und FSH-Rezeptoren. Trotzdem kann es zu minimalen physiologischen Auswirkungen durch die hormonelle Kreuzreaktivität mit anderen Rezeptoren kommen. Die im Rahmen einer Schwangerschaft im ersten Trimenon auftretenden, ausgesprochen hohen hCG-Spiegel stimulieren auch den TSH-Rezeptor und erhöhen die Schilddrüsenhormonspiegel, was zu einer kompensatorischen TSH-Senkung führt. Der TSH-Rezeptor kann auch durch TSH stimulierende Autoantikörper (TRAK) aktiviert werden, die Hyperthyreosen von Typ M. Basedow auslösen.

Insulin, insulinähnlicher Wachstumsfaktor (IGF) I und IGF-II haben strukturelle Gemeinsamkeiten, die am offensichtlichsten werden, wenn man die Vorläufermoleküle miteinander vergleicht. Im Gegensatz zur ausgeprägten Spezifität der Glykoproteohormone gibt es zwischen den Mitgliedern der Insulin/IGF-Familie eine mäßige Interaktion („cross-talk“). Hohe Konzentrationen des IGF-II-Vorläufermoleküls, die von bestimmten Tumoren produziert werden (z. B. Sarkomen), können unter anderem durch Bindung an die Insulin- und IGF-I-Rezeptoren eine Hypoglykämie auslösen (Kap. 424). Auch Insulin bindet in hohen Konzentrationen an den IGF-Rezeptor, was möglicherweise zu einigen der klinischen Symptome von Krankheiten mit chronischer Hyperinsulinämie beiträgt.

Ein weiteres wichtiges Beispiel für eine Rezeptorkreuzreaktivität wurde zwischen Parathormon (PTH) und dem Parathormon-related Peptid (PTHrP) beobachtet (Kap. 424). Parathormon wird von den Nebenschilddrüsen produziert, während zahlreiche Tumoren hohe PTHrP-Spiegel erzeugen, wie sie auch während des Wachstums vorkommen (Kap. 121). Diese Hormone weisen an ihren aminoterminalen Enden ähnliche Aminosäuresequenzen auf und binden an den gleichen Parathormonrezeptor (PTHr1), der in Knochen und Niere exprimiert wird. Daher können bei Überproduktion eines dieser Hormone eine Hyperkalzämie und Hypophosphatämie auftreten, sodass die Abgrenzung eines Hyperparathyreoidismus von einer malignen Hyperkalzämie allein mittels Hormonanalysen im Serum schwierig ist. Inzwischen stehen sensitive und spezifische PTH- und PTHrP-Assays zur Verfügung, welche diese beiden Hormonformen und damit die Krankheitsbilder deutlicher voneinander abgrenzen können.

Anhand der spezifischen DNS-Bindungsstellen kann die Kernrezeptorfamilie in Typ-1-Rezeptoren (Glukokortikoid-, Mineralokortikoid-, Androgen-, Östrogen- und Progesteronrezeptoren), die Ste-

roide binden, und Typ-2-Rezeptoren (Schilddrüsenhormon-, Vitamin-D- und Retinolsäurerezeptor, Peroxisome Proliferator Activated Receptor), die Schilddrüsenhormone, Vitamin-D<sub>3</sub>-Hormon, Retinsäure und Lipidderivate binden, unterteilt werden. Bestimmte Funktionsdomänen im Kernrezeptor, wie die Zinkfinger-DNS-Bindungsstelle, sind in hohem Maße konserviert. Charakteristische Unterschiede in der Aminosäuresequenz in dieser Domäne machen jedoch die Spezifität für die DNS-Sequenz aus. Die Hormonbindungsstellen sind noch stärker unterschiedlich und bieten damit eine große Mannigfaltigkeit für ein breites Spektrum von Molekülen mit niedrigem Molekulargewicht, die an diese verschiedenen Kernrezeptoren binden können. Mit wenigen Ausnahmen ist die Hormonbindung hochspezifisch für einen bestimmten Kernrezeptortyp. Eine Ausnahme bilden die nah verwandten Glukokortikoid- und Mineralokortikoidrezeptoren. Da der Mineralokortikoidrezeptor mit hoher Affinität auch Glukokortikoide bindet, werden Glukokortikoide durch ein Enzym (11 $\beta$ -OH-Steroiddehydrogenase 2) in den Tubuluszellen der Niere inaktiviert, sodass ein selektives Ansprechen auf weit niedriger konzentrierte Mineralokortikoide, wie Aldosteron, ermöglicht wird. Bei sehr hohen Glukokortikoidkonzentrationen, wie beim Cushing-Syndrom, ist der Glukokortikoidabbauweg gesättigt, sodass exzessive Cortisolspiegel zu spezifischen Mineralokortikoideffekten (Natriumretention, Kaliumverlust) führen. Dieses Phänomen ist in besonderer Ausprägung bei ektopter ACTH-Produktion zu beobachten (Kap. 406). Ein anderes Beispiel für eine weniger ausgeprägte Ligandenspezifität eines Kernrezeptors liegt beim Östrogenrezeptor vor. Er kann zahlreiche Stoffe binden, die nur eine geringe Strukturähnlichkeit zum hochaffinen Liganden Estradiol aufweisen. Diese Eigenart des Östrogenrezeptors ermöglicht eine Aktivierung durch so genannte „Umweltöstrogene“, wie Resveratrol, Genistein, Octylphenol und andere aromatische Kohlenwasserstoffe. Andererseits bietet dieser Mangel an Spezifität die Möglichkeit, eine bemerkenswerte Zahl von klinisch einsetzbaren Antagonisten (z. B. Tamoxifen) und selektive Östrogenrezeptor-Modulatoren (SERM), wie Raloxifen, zu synthetisieren. Die Verbindungen erzeugen definierte Konformationen, die die Interaktion des Rezeptors mit Komponenten des Transkriptionsapparats verändern und dadurch eine spezifische Wirkung hervorrufen.

#### ■ HORMONSYNTHESE UND -PROZESSIERUNG

Die Synthese von Peptidhormonen und ihren Rezeptoren erfolgt auf dem klassischen Weg der Genexpression: Transkription  $\rightarrow$  mRNA  $\rightarrow$  Protein  $\rightarrow$  posttranslationale Proteinprozessierung  $\rightarrow$  intrazelluläre Sortierung der Proteine, gefolgt von Membranintegration oder Sekretion (Kap. 82).

Viele Proteohormone sind Bestandteil größerer Vorläuferpolypeptide, die proteolytisch gespalten werden, um daraus die biologisch aktiven Hormone freizusetzen, wie Proopiomelanocortin (POMC)  $\rightarrow$  ACTH; Proglukagon  $\rightarrow$  Glukagon; Proinsulin  $\rightarrow$  Insulin; pro-PTH  $\rightarrow$  PTH und andere. In vielen Fällen, wie bei POMC und Proglukagon, werden aus den Vorstufen mehrere verschiedene biologisch aktive Peptide gebildet. Dies lässt den Schluss zu, dass Hormonvorstufen typischerweise inaktiv sind und die Aktivierung durch gewebespezifische Prohormonkonvertasen (PC) eine zusätzliche Ebene der regulatorischen Kontrolle ermöglicht. Prohormonaktivierung gibt es nicht nur bei Peptidhormonen, sondern auch für mehrere Steroide (Testosteron  $\rightarrow$  Dihydrotestosteron), die Schilddrüsenhormone (T<sub>4</sub>  $\rightarrow$  T<sub>3</sub>) sowie die meisten niedermolekularen Hormonliganden (Konzept der „Präzeptorkontrolle der Ligandenverfügbarkeit“: pre-receptor control of ligand availability). Ebenso kann es zur regulierten, zellspezifischen Inaktivierung von Hormonvorläufern oder aktiven Hormonformen kommen, wie für Thyroxin in vielen Geweben während der Entwicklung beschrieben (T<sub>4</sub>  $\rightarrow$  reverse-T<sub>3</sub>) oder für Cortisol oben erwähnt.

Die Prozessierung der Proteohormonvorstufen ist eng an intrazellulär ablaufende Sortiervorgänge geknüpft. So werden Proteine zu den passenden Vesikeln und Enzymen transportiert, wo sie in verschiedenen Schritten gespalten und gefaltet werden und danach in sekretorischen Vesikeln gespeichert werden. Die zur Sekretion bestimmten Hormone werden unter der Kontrolle einer aminoterminalen Signalsequenz durch das endoplasmatische Retikulum transportiert, die danach abgespalten wird. Zelloberflächenrezeptoren werden durch kurze Segmente hydrophober Aminosäuren in die Membran eingebaut (z. B. die 7-Transmembranhelices der GPCR) und verbleiben dort eingebettet innerhalb der Lipiddoppelschicht. Während des

Transportes durch den Golgi-Apparat und das endoplasmatische Retikulum unterliegen Hormone und Rezeptoren wiederum zahlreichen posttranslationalen chemischen Veränderungen, wie Glykosylierung und Phosphorylierung, wodurch die Proteinkonformation verändert, die Halbwertszeit beeinflusst und die biologische Aktivität modifiziert werden kann.

Die Synthese der meisten Steroidhormone basiert auf Veränderungen der Grundstruktur ihres Vorläufers, des Cholesterins. Zur Synthese von Testosteron (Kap. 411), Estradiol (Kap. 412), Cortisol (Kap. 406), Vitamin-D<sub>3</sub>-Hormon (Kap. 423) und hormonell aktiver Gallensäuren sind zahlreiche enzymatisch regulierte Reaktionen erforderlich. Diese Vielzahl von Syntheseschritten macht die Steroidogenese für genetische und erworbene Störungen anfällig.

Obwohl endokrin relevante Gene ähnliche regulatorische DNS-Elemente enthalten, wie sie in vielen anderen Genen gefunden wurden, erfordert ihre feinregulierte Kontrolle durch andere Hormone auch die Anwesenheit entsprechender spezifischer hormonresponsiver Elemente. So wird die Expression der TSH-Gene direkt durch Schilddrüsenhormone unterdrückt, die über Schilddrüsenhormonrezeptoren (TR) – Mitglieder der Kernrezeptorfamilie – wirken. Die Genexpression von steroidproduzierenden Enzymen bedarf spezifischer Transkriptionsfaktoren, wie des Steroidogenen Faktors 1 (SF-1), der gemeinsam mit Signalen wirkt, die durch die glandotrophen Hormone (z. B. ACTH oder LH) vermittelt werden. Einige Proteohormone werden überwiegend auf der Stufe der Translationseffizienz reguliert. So wird die Insulinbiosynthese, obwohl sie eine kontinuierliche Gentranskription erfordert, vorwiegend auf der Stufe der Translation und Sekretion durch erhöhte Spiegel von Glukose oder Aminosäuren reguliert.

#### ■ HORMONSEKRETION, -TRANSPORT UND -ABBAU

Die Hormonkonzentrationen werden durch ihre Bildungsrate und Plasmahalbwertszeit bestimmt. Nach der Proteinsynthese und Prozessierung werden Peptidhormone (wie GnRH, Insulin, GH) in sekretorischen Granula gespeichert. Die reifen Granula werden in die Nähe der Plasmamembran gebracht zur bevorstehenden Freisetzung ihres Inhalts in den Blutkreislauf. Meist ist der Stimulus der Hormonsekretion ein Releasingfaktor, ein nerval oder humorales Signal, welches einen schnellen Anstieg der intrazellulären Kalziumkonzentration induziert. Dies wiederum führt zu einer Fusion der Sekretionsgranula mit der Plasmamembran und Freisetzung des Inhalts in den Extrazellulärraum und den Blutstrom. Im Gegensatz dazu diffundieren die hydrophoben Steroidhormone gleich nach ihrer Synthese in den Blutkreislauf, weswegen ihre Sekretionsrate annähernd der Syntheserate entspricht. ACTH und LH induzieren die Steroidogenese durch die Stimulation der Aktivierung des Steroidogenen Acute Regulatory Protein (StAR), welches am Transport von Cholesterin in das Mitochondrium beteiligt ist. Parallel dazu werden andere die Steroidhormonproduktion limitierende Syntheseschritte stimuliert (z. B. das Cholesterinseitenketten spaltende Enzym CYP<sub>17</sub> oder CYP11A1).

Der Transport und der Abbau von Hormonen gibt die Geschwindigkeit vor, mit der ein Hormonsignal abnimmt. Einige Hormonsignale sind nur kurzlebig (z. B. Somatostatin), wohingegen andere länger andauern (z. B. TSH). Weil Somatostatin in fast jedem Gewebe wirkt, erlaubt seine kurze Halbwertszeit eine lokale Kontrolle seiner Konzentration und Wirkung. Für die Erzeugung lang wirksamer, therapeutisch nutzbarer Somatostatinanaloga (z. B. Octreotid) waren Änderungen in der Struktur erforderlich, die den Abbau verzögern (Kap. 403). Andererseits sind die Effekte von TSH hochspezifisch für die Schilddrüse. Seine lange Halbwertszeit sorgt für einen relativ konstanten Serumspiegel, obwohl TSH pulsatil sezerniert wird und einen Tag-Nacht-Rhythmus aufweist.

Das Verständnis der unterschiedlichen Hormonhalbwertszeiten ist wichtig, um annähernd physiologische Serumkonzentrationen bei der Hormonersatztherapie zu erreichen. Die Häufigkeit der Dosierung sowie der Zeitraum, um ein Steady State zu erreichen, hängen stark von den Hormonabbauraten ab. So hat T<sub>4</sub> eine Plasmahalbwertszeit von sieben Tagen. Demzufolge ist eine mehr als einmonatige Gabe notwendig, um einen neuen Steady State zu erreichen, aber einmalige Tagesdosen sind ausreichend, um konstante Hormonkonzentrationen zu erlangen. T<sub>3</sub> dagegen hat eine Plasmahalbwertszeit von einem Tag. Seine Verabreichung ist durch einen dynamischen Serumspiegel geprägt, sodass es zwei- bis dreimal täglich gegeben werden müsste, um konstante Plasmakonzentrationen zu erreichen und unerwünschte

Spitzenwerte zu vermeiden. Auch synthetische Glukokortikoide variieren deutlich in ihren Halbwertszeiten. Die stabileren, wie Dexamethason, lösen eine deutlichere Suppression der hypothalamisch-hypophysär-adrenalen Achse (HPA) aus. Die meisten Proteohormone (wie ACTH, GH, PRL, PTH, LH) haben kurze Halbwertszeiten (< 20 min). Dadurch ergeben sich steile Serumpeaks für die pulsatile Sekretion und Abnahme der Serumkonzentrationen durch Abbau. Die einzige Möglichkeit, ein Profil der Frequenz der Pulse und der Amplitude der Freisetzung dieser Hormone zu ermitteln, besteht in der Messung der Hormonkonzentrationen in häufig gesammelten Blutproben (alle 10 min) über einen längeren Zeitraum (8–24 h). Weil dies im normalen Klinikalltag nicht praktikabel ist, können alternativ drei oder vier Blutproben in 30-Minuten-Intervallen abgenommen und gepoolt oder ein breiter Normalbereich zugrunde gelegt werden. Ein rascher Hormonabbau ist für den klinischen Gebrauch besser zu handhaben. Die kurze Halbwertszeit von Parathormon erlaubt es, durch eine intraoperative Parathormonbestimmung eine erfolgreiche Adenomentfernung zu bestätigen. Dies ist teilweise von diagnostischem Wert, um eine multizentrische Erkrankung, z. B. mehrerer Epithelkörperchen oder bei Nebenschilddrüsenhyperplasie, wie sie bei der MEN oder der Niereninsuffizienz vorkommt, zu erfassen.

Viele Hormone zirkulieren gebunden an Plasmatransferproteine, die überwiegend von der Leber sezerniert werden: (1)  $T_4$  und  $T_3$  binden an thyroxinbindendes Globulin (TBG), Albumin und Transthyretin (TTR, früher thyroxinbindendes Präalbumin TBPA genannt), (2) Cortisol bindet an cortisolbindendes Globulin (CBG), (3) Androgene und Östrogene binden an sexualhormonbindendes Globulin (SHBG), auch als testosteronebindendes Globulin (TeBG) bekannt, (4) Vitamin-D-Hormone, sowohl die Vorstufe Calcidiol als auch das aktive Hormon Calcitriol werden im Blut durch das Vitamin-D-bindende Protein (VDBP) transportiert, (5) IGF-I und -II binden an multiple IGF-bindende Proteine (IGFBP), (6) GH interagiert mit GH-bindendem Protein (GHBP), einem im Blutkreislauf zirkulierenden Fragment der extrazellulären GH-Rezeptordomäne, und (7) Aktivin bindet an Follistatin. Diese Interaktionen gewährleisten ein gewisses Hormonreservoir, beugen andererseits einem schnellen Abbau ungebundener Hormone vor, schränken den Zugang des Hormons zu gewissen Kompartimenten ein (z. B. IGFBP), modulieren die ungebundene oder „freie“ Hormonkonzentration und vermindern die renale Elimination. Obwohl eine Vielzahl von Störungen der Plasmatransferproteine identifiziert werden konnten, haben die meisten nur eine geringe klinische Tragweite, sieht man von den diagnostischen Problemen für die Hormonbestimmungen ab. So kann ein TBG-Mangel den Gesamtschilddrüsenhormonspiegel reduzieren, wobei die Konzentration an freiem  $T_4$  und  $T_3$  normal bleibt. Lebererkrankungen und bestimmte Arzneimittel können darüber hinaus die Transferproteine beeinflussen (z. B. erhöht Östrogen das TBG), ferner ist eine Verdrängung von den Transportproteinen möglich (z. B. verdrängen Acetylsalicylsäure und sein Metabolit Salicylat  $T_4$  von TBG). Generell können nur freie Hormone an ihre Rezeptoren binden und eine biologische Antwort hervorrufen. Kurzzeitige Störungen der Serumtransferproteinkonzentration verändern die Konzentrationen der freien Hormone, was wiederum Kompensationsvorgänge durch Feedbackmechanismen induziert. SHBG-Schwankungen bei Frauen sind eine Ausnahme dieses Selbstkorrekturmechanismus. Wenn SHBG z. B. durch eine Insulinresistenz oder einen Androgenexzess absinkt, steigt die freie Testosteronkonzentration an, und es kann zum Hirsutismus kommen (Kap. 68). Die ansteigende freie Testosteronkonzentration ruft keine adäquate negative Rückkoppelung hervor, weil Östrogen und nicht Testosteron der primäre Regulator der Reproduktionsachse der Frau ist.

Eine weitere Ausnahme von der freien Hormonhypothese betrifft Megalin und verwandte Proteine, Mitglieder der LDL-Rezeptorfamilie, die als Endozytoserezeptoren für die transferproteingebundenen, von Vitaminen abgeleiteten Hormone Vitamin A (Retinoide) und  $D_3$  sowie die SHBG-gebundenen Androgene und Estrogene fungieren. Nach der Internalisierung werden die Transferproteine in Lysosomen abgebaut, wobei ihre gebundenen Liganden in der Zelle freigesetzt werden. Für die geladenen Schilddrüsenhormone wurden vor kurzem verschiedene zellspezifisch exprimierte Membrantransporter identifiziert.

Der Abbau von Hormonen spielt oft bei der Regulation der lokalen Konzentrationen eine wichtige Rolle. Wie bereits erwähnt, inaktiviert die  $11\beta$ -Hydroxysteroiddehydrogenase 2 in den Tubuluszellen der

Niere Glukokortikoide und verhindert so deren Wirkung auf den Mineralokortikoidrezeptor. Die Schilddrüsenhormon-Deiodasen DIO1 und DIO2 aktivieren  $T_4$  zu  $T_3$  und das Isoenzym DIO3 inaktiviert  $T_4$  und  $T_3$ . Während der Entwicklung verhindert der Abbau von Retinsäure durch das Enzym Cyp26b1, dass die primordialen Keimzellen im Hoden des männlichen Kindes in die Meiose eintreten, wie es bei den weiblichen Eizellen im Ovar schon der Fall ist.

### REZEPTORVERMITTELTE HORMONWIRKUNGEN

Hormonrezeptoren werden in zwei Hauptklassen unterteilt: membranständige und nukleäre. *Membranrezeptoren* binden überwiegend Peptidhormone und Katecholamine. *Nukleäre Rezeptoren* binden kleine Moleküle, die über Diffusion oder spezifische Transporter durch die Zellmembran gelangen, wie Steroide, Vitamin-D<sub>3</sub>-Hormon oder Schilddrüsenhormone. Unabhängig von der Rezeptor- und Ligandenklasse gelten einige fundamentale Prinzipien für die Liganden-Rezeptor-Interaktionen. Die Hormone binden spezifisch und hochaffin an die Rezeptoren in Bereichen, die den auch zeitlich dynamischen Schwankungen der zirkulierenden Hormonkonzentrationen entsprechen. Niedrige Konzentrationen von freien Hormonen (normalerweise  $10^{-12}$  bis  $10^{-9}$  Mol) assoziieren und dissoziieren schnell von Rezeptoren in einer bimolekularen Reaktion. Damit stellt die Besetzung des Rezeptors zu einem bestimmten Zeitpunkt eine Funktion aus der Hormonkonzentration und der Rezeptoraffinität für dieses Hormon dar. Die Rezeptordichte variiert deutlich in den verschiedenen Zielgeweben, was einer der wichtigsten Faktoren für die zellspezifische Antwort auf die zirkulierenden Hormonkonzentrationen ist. So sind ACTH-Rezeptoren fast ausschließlich in der Nebennierenrinde lokalisiert und FSH-Rezeptoren werden nur in den Gonaden gefunden. Im Gegensatz dazu sind Insulin- und Schilddrüsenhormonrezeptoren weit verbreitet und reflektieren damit das Erfordernis für metabolische Antworten in allen diesen Geweben.

### MEMBRANREZEPTOREN

Membranrezeptoren von Hormonen können in mehrere Hauptgruppen eingeteilt werden: (1) 7-Transmembran-G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (GPCR), (2) Tyrosinkinaserzeptoren, (3) Zytokinrezeptoren und (4) Serinkinaserzeptoren (Abb. 400e-1). Die 7-Transmembran-GPCR binden eine beachtliche Anzahl von Hormonen, die große Proteine umfassen (z. B. LH, PTH), aber auch kleine Peptide (z. B. TRH, Somatostatin), Katecholamine (Adrenalin, Dopamin) und sogar Mineralstoffe (z. B. Kalzium). Die extrazellulären Bestandteile der GPCR variieren deutlich in ihrer Größe und sind die Hauptbindungsstellen für hochmolekulare Hormone. Die transmembranösen Bereiche bestehen aus sieben  $\alpha$ -helikalen hydrophoben Domänen, welche die Lipiddoppelmembran überspannen. Wie einige Ionenkanäle arrangieren sich diese Helices kreisförmig und bilden damit eine hydrophobe Tasche, in die verschiedene kleine Liganden hineinpassen. Die Hormonbindung induziert Konformationsänderungen, welche wiederum auf die intrazellulären Domänen übertragen werden, an denen die G-Proteine andocken.

Die umfangreiche Familie der *G-Proteine*, so genannt, weil sie die Guaninnukleotide (GTP, GDP) binden, bietet eine große Vielfalt für die Kopplung von Rezeptoren an unterschiedliche Signalübertragungswege. G-Proteine bilden einen heterotrimeren Komplex aus verschiedenen  $\alpha$ - und  $\beta\gamma$ -Untereinheiten. Die  $\alpha$ -Untereinheit enthält die Guaninnukleotid-Bindungsstelle und hydrolysiert GTP zu GDP. Die  $\beta\gamma$ -Untereinheiten sind fest aneinander gebunden und modulieren die Aktivität der  $\alpha$ -Untereinheit, wobei sie ebenso ihre eigene Effektorwirkung vermitteln. Die G-Proteinaktivität wird durch einen Zyklus gesteuert, welcher die GTP-Hydrolyse und dynamische Interaktionen zwischen  $\alpha$ - und  $\beta\gamma$ -Untereinheiten beinhaltet. Durch Bindung des Hormons an den Rezeptor wird eine GDP-Dissoziation ausgelöst, sodass Ga an GTP bindet und sich vom  $\beta\gamma$ -Komplex abspalten kann. Unter diesen Bedingungen wird die Ga-Untereinheit aktiviert und vermittelt eine Signalübertragung durch verschiedene Enzyme, wie die Adenylatzyklase oder die Phospholipase C. Die hydrolytische Spaltung von GTP zu GDP führt zur neuerlichen Bindung von Ga an die  $\beta\gamma$ -Untereinheiten und stellt den inaktiven Zustand wieder her. Wie unten beschrieben, führen Mutationen der G-Proteine oder der Rezeptoren, welche wiederum die Interaktionen mit den G-Proteinen verändern, zu zahlreichen Endokrinopathien. G-Proteine interagieren mit anderen Zellproteinen, wie Kinasen, Ionenkanälen, G-Protein-gekoppelten Rezeptorkinasen (GRKs) und Arrestinen, die für die Sig-

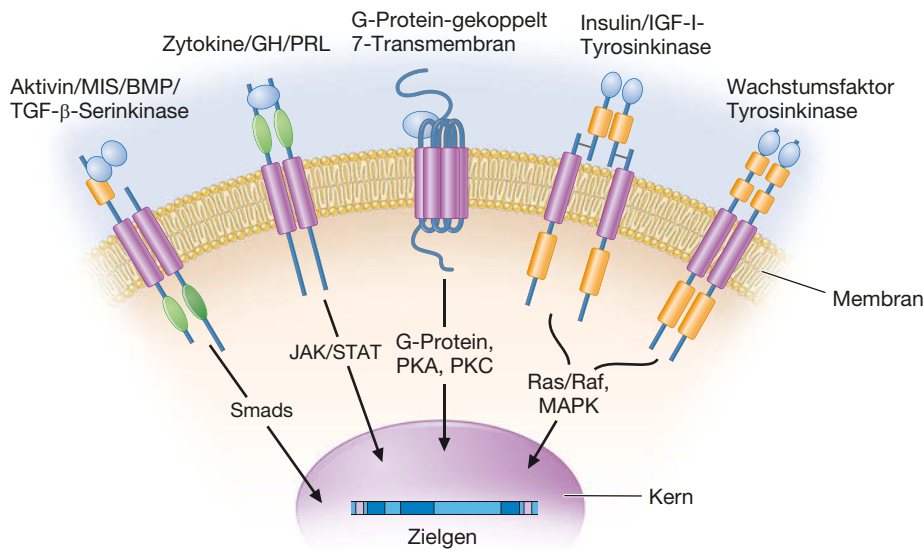


Abbildung 400e-1 Membranrezeptorsignalübertragung. Abkürzungen siehe Text.

nalübertragung sowie für Desensitivierung und Recycling von Rezeptoren zuständig sind.

Die *Tyrosinkinase*rezeptoren übertragen Signale für Insulin und eine Vielzahl von Wachstumsfaktoren, wie IGF-I, epidermalen Wachstumsfaktor (EGF), nervalen Wachstumsfaktor, Platelet-derived-Wachstumsfaktor und Fibroblasten-Wachstumsfaktor. Die cysteinreiche extrazelluläre Ligandenbindungsstelle enthält Wachstumsfaktorbindungsdomänen. Nach der Ligandenbindung unterliegt diese Art der Rezeptoren einer Autophosphorylierung, die Wechselwirkungen mit einem intrazellulären Adaptorprotein, wie Shc (Substrat für eine aktivierte Tyrosinkinase) und Insulinrezeptorsubstrat 1 bis 4, hervorruft. Im Fall des Insulinrezeptors werden mehrere Kinasen aktiviert, einschließlich der Raf-Ras-MAPK- und der Akt/Proteinkinase-B-Signalwege. Tyrosinkinase-rezeptoren spielen eine wichtige Rolle bei Zellwachstum und -differenzierung sowie im Intermediärstoffwechsel.

Die GH- und PRL-Rezeptoren gehören zur *Zytokinrezeptorfamilie*. Analog zu den Tyrosinkinase-rezeptoren führt die Ligandenbindung zu einer Rezeptorwechselwirkung mit intrazellulären Kinasen – hier den Janus-Kinasen (JAK), die Mitglieder der Proteinfamilie mit dem Namen „Signaltransduktion und Aktivator der Transkription“ (STAT) phosphorylieren, oder mit anderen Signalwegen (RAS, PI3-K, MAPK). Die aktivierten STAT-Proteine wandern als Dimere in den Zellkern und modulieren als phosphorylierte Transkriptionsfaktoren die Expression ihrer Zielgene.

Die *Serinkinase*rezeptoren vermitteln die Wirkungen von Aktiven, des Transforming Growth Factors  $\beta$ , der Müller-inhibierenden Substanz (MIS, auch als Anti-Müller-Hormon, AMH, bekannt) und der knochenmorphogenen Proteine (BMP). Die Rezeptoren dieser (meist heterodimeren, aus Typ-I- und -II-Untereinheiten bestehenden) Familie geben Signale durch „*smad*“ genannte Proteine weiter (einer Fusion der Begriffe für die verwandten Gene aus *Caenorhabditis elegans*, „*sm*“ [klein] und *Drosophila*, „*mad*“). Wie die STAT-Proteine spielen die Smad-Proteine eine duale Rolle, indem sie die Rezeptorsignale weitergeben und selbst als Transkriptionsfaktoren im Kern dienen. Die vielfältigen Aufgaben dieser Wachstumsfaktoren machen es notwendig, dass sie in erster Linie ortsgelunden (parakrin oder autokrin) wirken. Bindungsproteine, wie Follistatin (welches Activin oder andere Mitglieder dieser Gruppe bindet), inaktivieren diese Wachstumsfaktoren und begrenzen ihre Ausbreitung.

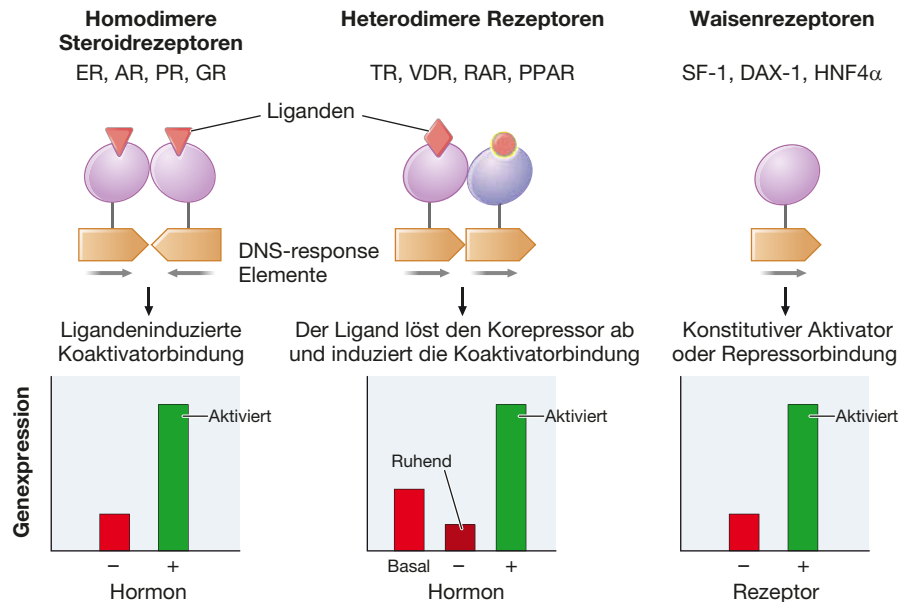
## ■ NUKLEÄRE REZEPTOREN

Die Familie der (Zell-)Kernrezeptoren ist auf bis zu 100 Mitglieder angewachsen. Beim Menschen gibt es dafür 48 Gene. Viele der Rezeptoren werden noch als „Waisen“-Rezeptoren klassifiziert, da ihre Liganden, falls sie überhaupt existieren, noch identifiziert werden müssen (Abb. 400e-2). Ansonsten werden die meisten der Kernrezeptoren im Hinblick auf die spezielle Natur ihrer Liganden eingeteilt. Obwohl alle Kernrezeptoren schließlich im Sinne einer vermehrten oder ver-

minderten Gentranskription wirken, sind einige (z. B. der Glukokortikoidrezeptor) vorwiegend im Zytoplasma lokalisiert, während andere (z. B. der  $T_3$ -Rezeptor) überwiegend im Zellkern angesiedelt sind. Nach der Ligandenbindung wandern die im Zytoplasma lokalisierten Rezeptoren in den Zellkern. Es mehren sich die Hinweise, dass bestimmte „Kern“-Rezeptoren (z. B. Glukokortikoid-, Östrogen- und Schilddrüsenhormonrezeptoren) Signaltransduktionswege an der Zellmembran oder im Zytoplasma aktivieren oder reprimieren können, was einen der Mechanismen des Cross-Talks (Verknüpfung) zwischen Membran- und Kernrezeptoren darstellt.

Die Strukturen der Zellkernrezeptoren wurden intensiv erforscht, unter anderem mithilfe der Röntgenkristallografie. Die DNS-Bindungsdomäne aus zwei Zinkfingern bindet spezifisch an DNS-Erkennungssequenzen der Zielgene. Die meisten Zellkernrezeptoren binden als Dimer an die DNS. Folglich erkennt jedes Monomer ein individuelles DNS-Sequenzmotiv, das als „half-site“ bezeichnet wird. Die Steroidrezeptoren, einschließlich der Glukokortikoid-, Östrogen-, Progesteron- und Androgenrezeptoren, binden als Homodimer an die DNS (Typ-I-Rezeptoren). Übereinstimmend mit dieser zweifachen Symmetrie sind ihre DNS-Erkennungsstellen wie ein Palindrom angeordnet. Die Schilddrüsenhormon-, Retinoid-, PPAR- und Vitamin- $D_3$ -Rezeptoren binden die DNS bevorzugt als Heterodimer in Kombination mit Retinoid-X-Rezeptoren (RXR) (Typ-II-Rezeptoren). Ihre DNS-half-sites sind überwiegend als direkte Wiederholung der Sequenzmotive angeordnet.

Die carboxyterminale Hormonbindungsdomäne der Rezeptoren vermittelt die Transkriptionskontrolle. Bei den Typ-II-Rezeptoren, wie  $T_3$ -Rezeptor (TR) und Retinoidrezeptor (RAR), binden Korepressorproteine in Abwesenheit eines Liganden an den Kernrezeptor und unterdrücken die Gentranskription. Die Hormonbindung führt zu Konformationsänderungen, löst die Freisetzung von Korepressoren aus und rekrutiert Koaktivatoren, die wiederum die Transkription deprimieren und/oder stimulieren. Auf diese Weise können die Rezeptoren erhebliche Veränderungen der Genaktivität herbeiführen. Bestimmte Krankheiten sind mit einer fehlerhaften Regulation dieser Ereignisse verbunden. So verhindern Mutationen von  $T_3$ -Rezeptoren die Dissoziation der Korepressoren, wodurch eine autosomal dominant vererbte Hormonresistenz entsteht (Kap. 405). Bei der Promyelozytenleukämie erzeugt eine Fusion von RAR $\alpha$  mit anderen Kernproteinen eine anomale Abschaltung bestimmter Gene und verhindert so eine normale Zelldifferenzierung. Die Behandlung mit Retinsäure hebt diese Repression auf und ermöglicht eine Zelldifferenzierung sowie eine Apoptose. Die meisten Typ-1-Steroidrezeptoren interagieren nur schwach mit Korepressoren, allerdings vermittelt die Ligandenbindung Wechselwirkungen mit zahlreichen Koaktivatoren. Die Röntgenkristallografie zeigt, dass verschiedene SERM bestimmte Östrogenrezeptorkonformationen induzieren und stabilisieren. Die gewebespezifischen Antworten, die durch diese Stoffe in Mamma, Knochen und



**Abbildung 400e-2 Kernrezeptor-Signalübertragung.** AR = Androgenrezeptor; DAX = dosisabhängige Geschlechtsumwandlung, angeborene Nebennierenhypoplasie, X-chromosomal; ER = Östrogenrezeptor; GR = Glukokortikoidrezeptor; HNF4 $\alpha$  = hepatischer nukleärer Faktor 4 $\alpha$ ; PPAR = Peroxisomenproliferator-aktivierter Rezeptor; PR = Progesteronrezeptor; RAR = Retinoidrezeptor; SF-1 = steroidogener Faktor-1; TR = Schilddrüsenhormonrezeptor; VDR = Vitamin-D<sub>3</sub>-Rezeptor.

Uterus verursacht werden, entsprechen den unterschiedlichen Interaktionen mit den Koaktivatoren. Der Rezeptor-Koaktivator-Komplex stimuliert die Gentranskription durch mehrere Signalwege, wie (1) die Rekrutierung von Enzymen (Histon-Acetyltransferase), welche die Chromatinstruktur modifizieren, (2) Interaktionen mit zusätzlichen Transkriptionsfaktoren auf dem Zielgen und (3) direkte Interaktion mit Komponenten des generellen Transkriptionsapparates, um die Rate der von der RNS-Polymerase II vermittelten Transkription zu erhöhen. Untersuchungen der von Kernrezeptoren vermittelten Transkription haben ergeben, dass es sich dabei um sehr dynamische Vorgänge handelt, mit recht schneller (z. B. 30–60 Minuten) periodischer Bindung, Umorganisation und Dissoziation der Transkriptionskomplexe an den betreffenden Zielgenen.

#### HORMONFUNKTIONEN

Die Funktionen der jeweiligen Hormone werden detailliert in den nachfolgenden Kapiteln beschrieben. Trotzdem es sinnvoll zu veranschaulichen, wie die meisten biologischen Antworten die Integration verschiedener Stoffwechselwege erfordern. Die physiologischen Hormonwirkungen können in drei Bereiche unterteilt werden, (1) Wachstum und Zelldifferenzierung, (2) Aufrechterhaltung der Homöostase verschiedener Körperfunktionen, (3) Reproduktion.

#### WACHSTUM

Zahlreiche Hormone und Nahrungsfaktoren vermitteln das komplexe Phänomen des Wachstums (Kap. 401e). Kleinwuchs kann durch Wachstumshormonmangel, Hypothyreose, Cushing-Syndrom, Pubertas praecox, Mangelernährung, eine chronische Erkrankung entstehen oder durch genetische Aberrationen, welche die Epiphysenwachstumsfuge beeinflussen (z. B. FGFR3- oder SHOX-Mutationen), entstehen. Viele Faktoren (wie GH, IGF-1, Schilddrüsenhormone) stimulieren das Wachstum, andere wiederum (Sexualsteroiden) führen zum frühzeitigen Epiphysenfugenschluss. Das Verständnis dieser Hormonwechselwirkungen ist entscheidend für Diagnose und Behandlung von Wachstumsstörungen. So kann die verzögerte Einwirkung hoher Konzentrationen von Geschlechtshormonen die Wirksamkeit einer Wachstumshormonbehandlung steigern.

#### AUFRECHTERHALTUNG DER HOMÖOSTASE

Obwohl eigentlich alle Hormone die Homöostase verschiedener Körperfunktionen beeinflussen, sind als wichtigste Vertreter folgende zu nennen:

1. Schilddrüsenhormone kontrollieren mehr als 25 % des Grundumsatzes in den meisten Geweben.
2. Cortisol übt neben den eigenen direkten Effekten eine permissive, d. h., vermittelnde Wirkung für viele andere Hormone aus.
3. Parathormon reguliert die Kalzium- und Phosphatkonzentrationen.

4. Vasopressin reguliert die Serumosmolarität über die renale Wasserdiurese.
5. Mineralokortikoide kontrollieren das intravasale Volumen sowie die Serumelektrolytkonzentrationen (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>).
6. Insulin hält die normale postprandiale und Nüchternblutzuckerkonzentration (Euglykämie) aufrecht.

Die Abwehr einer Hypoglykämie gibt ein eindrucksvolles Beispiel für das Zusammenwirken der Hormone (Kap. 420). Durch die beim Fasten sinkende Blutglukosekonzentration wird die Insulinsekretion unterdrückt, dadurch nimmt die Glukoseaufnahme in die Zellen ab und die Glykogenolyse, Lipolyse, Proteolyse und Glukoneogenese werden angekurbelt, um Energiequellen zu mobilisieren. Bei einer Hypoglykämie (meistens durch Gabe von Insulin oder Sulfonylharnstoffen) zeigt sich eine kombinierte Antwort gegenregulatorischer Hormone. Glukagon und Adrenalin stimulieren rasch die Glykogenolyse und Glukoneogenese, wohingegen GH und Cortisol über mehrere Stunden wirken, um die Blutzuckerkonzentration wieder anzuheben und die Insulinwirkung zu antagonisieren.

Obwohl die Wasserdiurese primär durch Vasopressin kontrolliert wird, sind auch Cortisol und T<sub>3</sub> für die Umsetzung der Vasopressinantwort in den renalen Tubuszellen notwendig (Kap. 404). Parathormon und Vitamin D wirken voneinander abhängig bei der Regelung des Kalziumstoffwechsels (Kap. 423). Parathormon stimuliert die renale Synthese von 1,25-Dihydroxy-Cholecalciferol (Calcitriol), welches die Kalziumabsorption im Gastrointestinaltrakt fördert und die Parathormonwirkung am Knochen erhöht. Eine erhöhte Kalziumkonzentration beeinflusst gemeinsam mit 1,25-Dihydroxy-Cholecalciferol die Parathormonsekretion negativ und bewahrt damit das Kalziumgleichgewicht.

Abhängig vom Ausmaß der Stresseinwirkung, dem akuten oder chronischen Auftreten, werden viele endokrine und Zytokinsignalwege für eine angemessene physiologische Antwort aktiviert. Bei schwerem akutem Stress, wie einem Trauma oder Schock, wird das sympathische Nervensystem aktiviert und Katecholamine werden ausgeschüttet, was zu einer erhöhten kardialen Auswurfleistung und einer Anspannung der Skelettmuskulatur führt. Katecholamine erhöhen zudem den arteriellen Mitteldruck und stimulieren die Glukoseproduktion. Viele stressinduzierte Vorgänge laufen im Hypothalamus zusammen und stimulieren mehrere Hormone, wie Vasopressin und Corticotropin Releasing Hormone (CRH). Diese Hormone erhöhen gemeinsam mit Zytokinen (Tumor-Nekrose-Faktor  $\alpha$ , IL-2, IL-6) die ACTH- und GH-Produktion. ACTH stimuliert die Nebennierenrinde zur vermehrten Cortisolproduktion, was wiederum die Aufrechterhaltung des Blutdrucks und die Unterdrückung von Entzündungsreaktionen begünstigt. Ein erhöhtes Vasopressin wirkt auch im Sinne einer vermehrten renalen Retention freien Wassers.

REPRODUKTION

Die verschiedenen Stufen der Fortpflanzung beinhalten (1) die Festlegung des Geschlechts während der fetalen Entwicklung (Kap. 410), (2) die Geschlechtsreife während der Pubertät (Kap. 411 und Kap. 412), (3) Konzeption, Schwangerschaft, Laktation und Aufziehen der Kinder (Kap. 412) und (4) Sistieren der Reproduktionsfähigkeit in der Menopause (Kap. 413). Jede dieser Entwicklungsstufen erfordert ein fein abgestimmtes Zusammenspiel zahlreicher Hormone, ein Phänomen, das durch die dynamischen Hormonveränderungen veranschaulicht wird, die während jedes 28-tägigen Menstruationszyklus ablaufen. In der frühen Follikelphase stimuliert die pulsatile Sekretion von LH und FSH die Follikelreifung im Ovar. Dies führt zu einem allmählichen Anstieg von Östrogen und Progesteron im Serum, was zur erhöhten Sensitivität der Hypophyse auf GnRH führt. In der Kombination mit einer schnelleren pulsatilen GnRH-Sekretion wird ein steiler LH-Anstieg ausgelöst und der reife Follikel springt. Inhibin, ein Protein der Granulosazellen, verstärkt das Wachstum des dominanten Follikels und übt einen negativen Feedbackmechanismus auf die Hypophyse aus. Dadurch wird die FSH-Produktion selektiv unterdrückt, ohne LH zu beeinflussen. Wachstumsfaktoren, wie EGF und IGF-I, modulieren die Antwort des Follikels auf Gonadotropine. VEGF (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor) und Prostaglandine sind an der Vaskularisation und dem Follikelsprung beteiligt.

Während der Schwangerschaft bereitet die ansteigende Prolaktinproduktion in Kombination mit Steroiden aus der Plazenta (z. B. Östrogen und Progesteron) die Brust auf die Laktation vor. Östrogene induzieren dort die Produktion von Progesteronrezeptoren und ermöglichen so ein verstärktes Ansprechen auf Progesteron. Neben diesen und anderen Hormonen, die zur Entwicklung der Laktation beitragen, vermitteln das Nervensystem und Oxytocin über einen Saugreiz den Milcheinschuss.

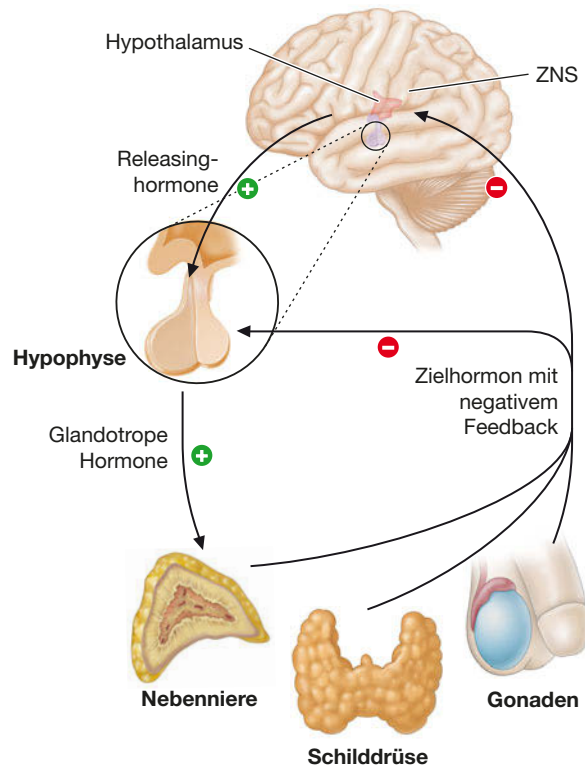


Abbildung 400e-3 Feedback-Steuerung der endokrinen Achsen. ZNS = Zentralnervensystem.

HORMONELLE FEEDBACK-REGULATIONSSYSTEME

Die negative und positive Feedback-Steuerung ist eine grundlegende Eigenschaft des endokrinen Systems. Jede der hypothalamisch-hypophysären Hormonachsen wird durch eine negative Rückkopplung gesteuert, einen Vorgang, der die Hormonspiegel in einem relativ engen Konzentrationsbereich hält (Kap. 401e). Beispiele der negativen Hypothalamus-Hypophysen-Rückkopplung sind (1) Schilddrüsenhormone auf die TRH-TSH-Achse, (2) Cortisol auf die CRH-ACTH-Achse, (3) Sexualhormone auf die GnRH-LH/FSH-Achse und (4) IGF-I auf die GHRH-GH-Achse (Abb. 400e-3). Diese Regulationskreisläufe enthalten sowohl positive (z. B. TRH, TSH) als auch negative Elemente (z. B. T<sub>4</sub>, T<sub>3</sub>), wodurch eine Feineinstellung der Hormonspiegel ermöglicht wird. So löst eine geringe Reduktion der Schilddrüsenhormonspiegel einen schnellen Anstieg der TRH- und TSH-Sekretion aus, woraus sich wiederum eine Schilddrüsenstimulation mit erhöhter Hormonproduktion ergibt. Sobald die Schilddrüsenhormone das normale Niveau erreicht haben, unterdrücken sie wiederum TRH und TSH, sodass sich ein neues Gleichgewicht einstellt. Eine Feedbackregulation existiert auch bei endokrinen Systemen, die unabhängig von der Hypophyse ablaufen, wie die Kalziumrückkopplung auf Parathormon, die Hemmung der Insulinfreisetzung durch Glukose und das Leptinfeedback auf den Hypothalamus. Ein detailliertes Verständnis der Feedbackregulation ermöglicht wichtige Einblicke in den Ablauf zahlreicher endokrinologischer Testverfahren (siehe unten).

Auch eine positive Rückkopplung existiert, wobei die Mechanismen nicht gut geklärt sind. Ein wichtiges Beispiel ist die östrogenvermittelte Stimulation des LH-Anstiegs in der Mitte des Zyklus. Obwohl chronisch erniedrigte Östrogenspiegel inhibitorisch wirken, stimulieren langsam über einen kritischen Schwellenwert hinaus ansteigende und für mehrere Stunden anhaltende Östrogenwerte die LH-Sekretion. Dieser für einen hormonellen Rhythmus beispielhafte Effekt (siehe unten) beinhaltet die Aktivierung des hypothalamischen GnRH-Pulsgenerators, vermittelt durch das übergeordnete östrogensensitive Kisspeptinsystem. Hinzu kommt, dass östrogenstimulierte gonadotrope Zellen der Adenohypophyse außerordentlich empfindlich auf GnRH sind, was zur verstärkten LH-Freisetzung führt.

PARAKRINE UND AUTOKRINE REGULATION

Die oben erwähnten Beispiele einer durch Feedback vermittelten Kontrolle beinhalten die klassischen endokrinen Stoffwechselfvorgänge. Dabei werden Hormone von einer Drüse freigesetzt und wirken

glandotrop an einer anderen, entfernten Zieldrüse über die Blutbahn. Allerdings sind auch lokale Regulationssysteme, die meist Wachstumsfaktoren oder lokal aus Vorläufern gebildete Hormonformen beinhalten, zunehmend erforscht. Die parakrine Regulation bezieht sich auf Faktoren, die von einer Zelle freigesetzt werden und auf eine benachbarte Zelle im selben Gewebe wirken. So inhibiert die Somatostatinsekretion aus den δ-Zellen der Pankreasinsel die Ausschüttung von Insulin aus den nahe gelegenen β-Zellen. Die autokrine Regulation beschreibt die Wirkung eines Faktors auf dieselbe Zelle, in der er gebildet wurde. IGF-I wirkt auf viele Zellen, die ihn produziert haben, einschließlich Chondrozyten, Brustdrüsenepithelzellen und Gonadenzellen. Anders als andere endokrine Vorgänge sind parakrine und autokrine Regulationen schwierig zu dokumentieren, da die lokalen Wachstumsfaktorkonzentrationen nicht direkt gemessen werden können. Hormonelle para- und autokrine Regulation haben wichtige Funktionen während der Entwicklung, Geweberegeneration und im Gehirn bei der Kommunikation zwischen Neuronen und nicht neuronalen Zellen, z. B. Gliazellen.

Auch die anatomischen Zusammenhänge des Drüsensystems beeinflussen die hormonellen Einwirkungen. Die Anordnung der Inselzellen verbessert deren interzelluläre Kommunikation; das hypothalamisch-hypophysäre Gefäßsystem setzt die Hypophyse hohen Konzentrationen hypothalamischer Releasing-Faktoren aus; die samenbildenden Tubuluszellen des Hodens sind hohen Testosteronspiegeln ausgesetzt, die von den dazwischen liegenden Leydig-Zellen gebildet werden, die Bauchspeicheldrüse erhält die Nährstoffinformation zur Hormonsekretion aus dem Gastrointestinaltrakt und durch lokale Peptidhormone (Inkretine) und die Leber ist das erste Ziel der Insulinwirkung, weil die Portalvene das Pankreas drainiert.

HORMONELLE RHYTHMEN

Die oben beschriebenen Feedbackkontrollsysteme überlagern hormonelle Rhythmen, die der Anpassung an die Umwelt dienen. Saisonale Veränderungen, die tägliche Wiederkehr des Tageslichtes, von Schlaf, Mahlzeiten, Signalen der gastrointestinalen Mikrobiota und Stress sind Beispiele der vielfältigen Umgebungseinflüsse, welche die rhythmische Hormonfreisetzung beeinflussen. Der Menstruationszyklus wiederholt sich durchschnittlich alle 28 Tage, was der Zeit der Follikelreife und des Eisprungs entspricht (Kap. 412). Eigentlich sind alle Hypophysenhormone auf den Schlaf und einen zirkadianen Zyklus ausgerichtet, woraus sich reproduzierbare Muster ergeben, die sich nahezu alle 24 Stunden wiederholen. So weist die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse charakteristische in den frühen Mor-

genstunden auftretende Spitzenwerte der ACTH- und Cortisolproduktion auf, es folgt ein Nadir an Nachmittag und Abend. Die Kenntnis dieser rhythmischen Abläufe ist für endokrinologische Tests und die Behandlung von Patienten wichtig. Patienten mit Cushing-Syndrom haben charakteristischerweise erhöhte mitternächtliche Cortisolspiegel im Vergleich zu normalen Individuen (Kap. 406), während ihr morgendlicher Cortisolspiegel, der bei Gesunden der höchste Tageswert ist, vergleichbar hoch ist. Deswegen kann die HPA-Achse durch Glukokortikoide, die zur Nacht gegeben werden, stärker supprimiert werden, da der frühmorgendliche ACTH-Anstieg unterdrückt wird. Durch die Kenntnis dieser Rhythmik wird man in einer Ersatztherapie höhere Glukokortikoiddosen am Morgen als am Nachmittag verabreichen. Störungen im Schlafrhythmus können die hormonellen Steuerungsmechanismen beeinflussen. So verursacht Schlafentzug eine leichte Insulinresistenz, Heißhunger und Hypertonie, die zumindest kurzfristig noch reversibel sind. Es gibt immer mehr Belege dafür, dass zirkadiane Signalwege nicht nur den Schlaf-Wach-Zyklus steuern, sondern bei fast allen Zelltypen eine wichtige Rolle spielen. So verändert die gewebespezifische Deletion von Uhrgenen Rhythmus und Ausmaß der Genexpression sowie die metabolischen Reaktionen in Leber, Fettgewebe und anderen Geweben.

Andere endokrinologische Abläufe spielen sich rhythmisch in einem wesentlich schnelleren Zeitfenster ab. Viele Peptidhormone werden in diskreten Ausschüttungen (peaks) alle paar Stunden sezerniert. LH und FSH werden ausschließlich auf eine pulsatile Freisetzung von GnRH hin ausgeschüttet. Die intermittierenden GnRH-Spitzen sind notwendig, um die Hypophysensensitivität zu erhalten, wohingegen eine kontinuierliche Exposition gegenüber GnRH die Hypophyse unempfindlich macht. Aufgrund dieser Eigenschaft der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse (HPG) können lang wirkende GnRH-Agonisten zur Behandlung der zentral verursachten Pubertas praecox und zur Senkung der Testosteronspiegel beim Prostatakarzinom eingesetzt werden. Es ist wichtig, sich die pulsatile Sekretion und das rhythmische Bildungsmuster der Hormone zu vergegenwärtigen, um die gemessenen Serumhormonspiegel den Normalwerten zuzuordnen. Für einige Hormone wurden integrale Parameter als diagnostische Marker entwickelt, um die Fluktuationen mancher Hormonspie-

gel zu umgehen. So wird Cortisol im 24-Stunden-Sammelurin bestimmt, IGF-I gilt als biologischer Marker der GH-Wirkung, und HbA<sub>1c</sub> ist ein geeigneter Indikator für die Durchschnittsblutglukose der letzten Wochen bis Monate.

Oft müssen endokrinologische Messwerte in Zusammenschau mit anderen hormonellen oder metabolischen Parametern und Endpunkten der Hormonwirkung interpretiert werden. So ist Parathormon typischerweise in Kombination mit der Serumkalziumkonzentration zu bewerten. Ein hoher Serumkalziumspiegel in Verbindung mit einem erhöhten Parathormon legt die Diagnose eines Hyperparathyreoidismus nahe, während ein erniedrigtes Parathormon in dieser Situation eher durch eine Tumorhyperkalzämie oder eine anderweitig bedingte Kalziumerhöhung im Serum verursacht wird. In ähnlicher Weise sollte TSH als Ausdruck eines reduzierten negativen Feedbackmechanismus erhöht sein, wenn die T<sub>4</sub>- und T<sub>3</sub>-Konzentrationen niedrig sind. Ist dies nicht der Fall, müssen andere Störungen in der Hormonachse abgeklärt werden, wie eine sekundäre Hypothyreose durch einen Defekt im Bereich der Hypophyse.

#### WEITERFÜHRENDE LITERATUR

BRÜSER A, SCHULZ A, ROTHMUND S, RICKEN A, CALEBIRO D, KLEINAU G, SCHÖNEBERG T: The activation mechanism of glycoprotein hormone receptors with implications in the cause and therapy of endocrine diseases. *J Biol Chem* 291(2):508–20, 2016

ENDOTEXT: <http://www.endotext.org/>

SOWER SA, DECATUR WA, HAUSKEN KN et al: Emergence of an ancestral glycoprotein hormone in the pituitary of the sea lamprey, a basal vertebrate. *Endocrinology* 156(8):3026–37, 2015

THOMPSON MD, HENDY GN, PERCY ME, BICHET DG, COLE DE: G protein-coupled receptor mutations and human genetic disease. *Methods Mol Biol* 1175:153–87, 2014

THYROID DISEASE MANAGER: <http://www.thyroidmanager.org/>

YEN PM: Classical nuclear hormone receptor activity as a mediator of complex biological responses: a look at health and disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 29(4):517–28, 2015