

Erkrankungen des Hypophysenvorderlappens und des Hypothalamus

Für die deutsche Ausgabe Ayman Arafat

Der Hypophysenvorderlappen wird oft als „Hauptsteuerdrüse“ bezeichnet, da er zusammen mit dem Hypothalamus die umfangreichen Regelmechanismen vieler anderer endokriner Drüsen steuert. Der Hypophysenvorderlappen produziert sechs wichtige Hormone: (1) Prolaktin (PRL), (2) Wachstumshormon (GH), (3) Adrenokortikotropin (ACTH), (4) luteinisierendes Hormon (LH), (5) follikelstimulierendes Hormon (FSH) und (6) das thyreoideastimulierende Hormon (TSH; **Tab. 401e-1**). Die Hypophysenvorderlappenhormone werden pulsatil sezerniert, was die Stimulation durch eine Anzahl bestimmter hypothalamischer Releasing-Hormone widerspiegelt. Jedes dieser Hypophysenvorderlappenhormone bewirkt spezifische Antworten in den peripheren Zielgeweben. Die hormonellen Produkte dieser peripheren Drüsen wiederum haben eine Rückkopplungskontrolle auf Ebene des Hypothalamus und der Hypophyse, um die Hypophysenfunktion zu modulieren (**Abb. 401e-1**). Hypophysentumoren bewirken charakteristische Hormonüberschuss syndrome. Ein Hormonmangel kann angeboren oder erworben sein. Glücklicherweise gibt es effektive Therapien für verschiedene Überschuss- und Mangelsyndrome, aber dennoch entgehen sie oft einer richtigen Diagnosestellung. Hierdurch wird die Wichtigkeit unterstrichen, auch gering ausgeprägte klinische Manifestationen zu erkennen und die diagnostisch wegweisenden Laboruntersuchungen vorzunehmen. **Die Beschreibung der Störungen des Hypophysenhinterlappens bzw. der Neurohypophyse erfolgt in Kapitel 404.**

ANATOMIE UND EMBRYONALE ENTWICKLUNG

ANATOMIE

Die Hypophyse wiegt ungefähr 600 mg und befindet sich in der Sella turcica, ventral des Diaphragma sellae. Sie umfasst Vorder- und Hinterlappen, die sich anatomisch und funktionell voneinander unterscheiden. Die knöcherne Sella liegt benachbart zu Gefäß- und Nervenstrukturen, wie den Sinus cavernosi, den Hirnnerven und dem Chiasma opticum. Daher können expandierende intraselläre pathologische Prozesse zusätzlich zu ihren endokrinologischen Auswirkungen bedeutende zentrale Verdrängungserscheinungen bewirken.

Hypothalamische Nervenzellen synthetisieren spezifische Releasing- und Inhibiting-Hormone, die direkt in die Portalgefäße des Hypophysenstiels sezerniert werden. Die Blutversorgung der Hypophyse erfolgt aus den Arteriae hypophysiales superior et inferior (**Abb. 401e-2**). Der hypothalamisch-hypophysäre portale Plexus versorgt den Großteil des Hypophysenvorderlappens mit Blut und gewährleistet die zuverlässige Übertragung hypothalamischer peptidvermittelter Pulse ohne größere systemische Verdünnung. Folglich sind die Hypophysenzellen kurzen Spitzen der hypothalamischen Releasing-Hormone ausgesetzt und sezernieren ihrerseits ihre Hormone pulsatil (**Abb. 401e-3**).

Der Hypophysenhinterlappen wird von der A. hypophysialis inferior versorgt. Im Gegensatz zum Hypophysenvorderlappen wird der Hinterlappen direkt über den Hypophysenstiel von hypothalamischen Nervenendigungen innerviert (Tractus supraopticohypophysialis und Tractus tuberoinfundibularis; **Kap. 404**). Daher ist die Produktion von Vasopressin (antidiuretisches Hormon; ADH) und Oxytocin im Hypophysenhinterlappen besonders empfindlich gegenüber Nervenschädigungen, die den Hypophysenstiel oder Hypothalamus betreffen.

EMBRYONALE ENTWICKLUNG DER HYPOPHYSE

Die embryonale Differenzierung und Reifung der Zellen des Hypophysenvorderlappens wurden sehr detailliert aufgeklärt. Die Entwicklung der Hypophyse aus der Rathke-Tasche erfordert ein komplexes Zusammenspiel von spezifischen Transkriptionsfaktoren, die von pluripotenten Vorläuferzellen exprimiert werden, und Gradienten lokal produzierter Wachstumsfaktoren (**Tab. 401e-1**). Der Transkriptionsfaktor Prop-1 induziert in der Hypophyse die Entwicklung von Pit-1-spezifischen Zelllinien sowie von gonadotropen Zellen. Der Transkriptionsfaktor Pit-1 determiniert die zellspezifische Expressierung von Wachstumshormon, Prolaktin und thyreoideastimulierendem Hormon (TSH) in somatotropen, laktotropen und thyreotropen Zellen. Expressierende Zellen, die Pit-1 enthalten, einen hohen Anteil an Östrogenrezeptoren, wird bevorzugt Prolaktin produziert, während der thyreotrope embryonale Faktor (TEF) die Expression von TSH

TABELLE 401e-1 Hormonexpression und -regulation im Hypophysenvorderlappen

Zelle	Kortikotrop	Somatotrop	Laktotrop	Thyreotrop	Gonadotrop
Gewebespezifischer Transkriptionsfaktor	T-Pit	Prop-1, Pit-1	Prop-1, Pit-1	Prop-1, Pit-1, TEF	SF-1, DAX-1
Fetale Expression nach	6 Wochen	8 Wochen	12 Wochen	12 Wochen	12 Wochen
Hormon	POMC	GH	PRL	TSH	FSH, LH
Protein	Polypeptid	Polypeptid	Polypeptid	Glykoprotein- α -, β -Untereinheiten	Glykoprotein- α -, β -Untereinheiten
Aminosäuren	266 (ACTH 1–39)	191	199	211	210204
Stimulatoren	CRH, AVP, gp-130-Zytokine	GHRH, Ghrelin	Östrogen, TRH, VIP	TRH	GnRH, Aktivine, Östrogen
Inhibitoren	Glukokortikoide	Somatostatin, IGF-I	Dopamin	T ₃ , T ₄ , Dopamin, Somatostatin, Glukokortikoide	Geschlechtshormone, Inhibin
Zieldrüse	NNR	Leber, andere Gewebe	Mamma, andere Gewebe	Schilddrüse	Ovarien, Testes
Effekte	Steroidhormonproduktion	IGF-I-Produktion, Wachstumsinduktion, Insulinantagonismus	Milchproduktion	T ₄ -Synthese und -Sekretion	Geschlechtshormonproduktion, Follikelwachstum, Keimzellreifung
Normalbereich	ACTH 4–22 pg/l	< 0,5 μ g/l ^a	M < 15 μ g/l; F < 20 μ g/l	0,1–5 mU/l	M 5–20 IU/l, F (basal) 5–20 IU/l

^a Hormonsekretion, gemittelt über 24 Stunden.

Abkürzungen: F = Frauen; M = Männer; NNR = Nebennierenrinde. Weitere Abkürzungen siehe Text.

Quelle: Nach I Shimon, S Melmed, in P Conn, S Melmed (eds): Endocrinology: Basic and Clinical Principles. Totowa, NJ, Humana, 2005.

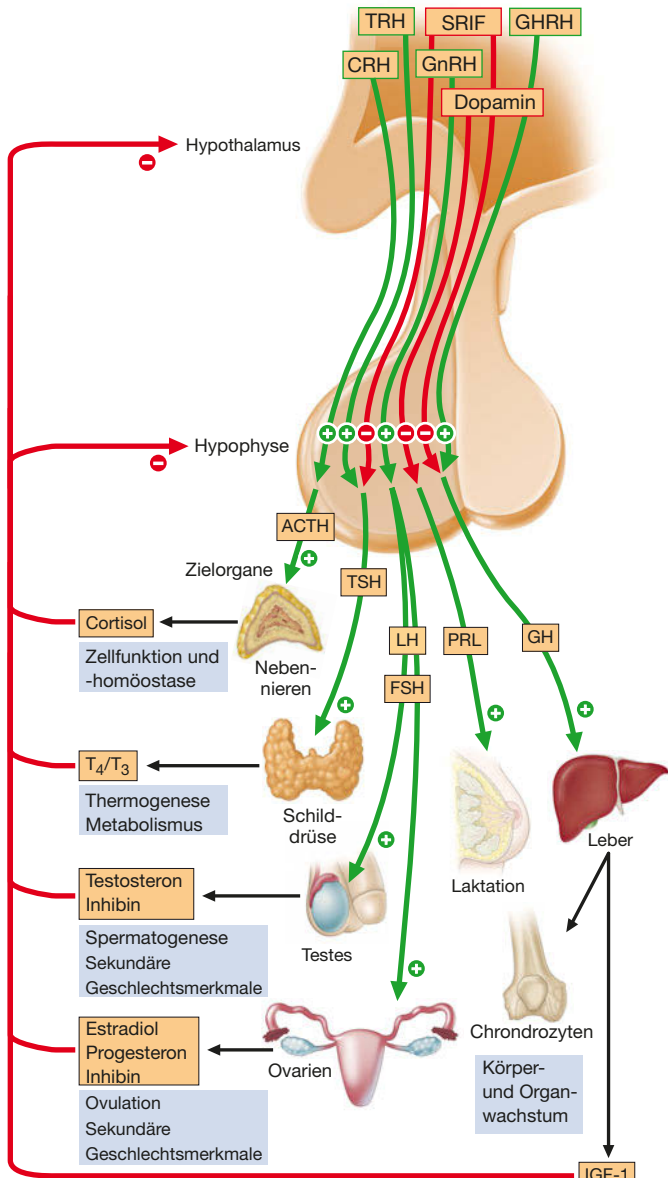


Abbildung 401e-1 Schematische Darstellung der Hypophysenachsen. Hypothalamische Hormone steuern Hormone im Hypophysenvorderlappen, welche wiederum die Sekretion der endokrinen Zielorgane bestimmen. Periphere Hormone steuern über einen Feedback-Mechanismus die hypothalamischen und hypophysären Hormone. Abkürzungen siehe Text.

induziert. Pit-1 bindet an genexpressionregulierende Elemente von Wachstumshormon, Prolaktin und TSH sowie an seinen eigenen Promotor und garantiert dadurch die selektive phänotypische Stabilität der Hypophyse. Die Entwicklung gonadotroper Zellen wird darüber hinaus von der zellspezifischen Expression der nukleären Rezeptoren steroidogener Faktor 1 (SF-1) und Dosage-sensitive Sex Reversal, Adrenal Hypoplasia Critical Region, on Chromosome X, Gene 1 (DAX-1) bestimmt. Die Entwicklung der kortikotropen Zellen, die das Proopiomelanocortin(POMC)-Gen exprimieren, erfordert den Transkriptionsfaktor T-Pit. Störungen der Hypophysenentwicklung durch Mutationen von Pit-1, Prop-1, SF-1, DAX-1 und T-Pit führen zu seltenen, entweder selektiven oder kombinierten Hormondefiziten der Hypophyse.

HORMONE DES HYPOPHYSENVORDERLAPPENS

Jedes der Hormone des Hypophysenvorderlappens unterliegt einem eigenen Kontrollmechanismus und weist bei normaler und entkoppelter Sekretion hochspezifische Merkmale auf.

PROLAKTIN Synthese

Prolaktin (PRL) besteht aus 198 Aminosäuren und hat ein Molekulargewicht von 21.500 Da. Es ähnelt in seiner Struktur dem Wachstumshormon und humanen Placental Lactogen (hPL). Dies ist durch die

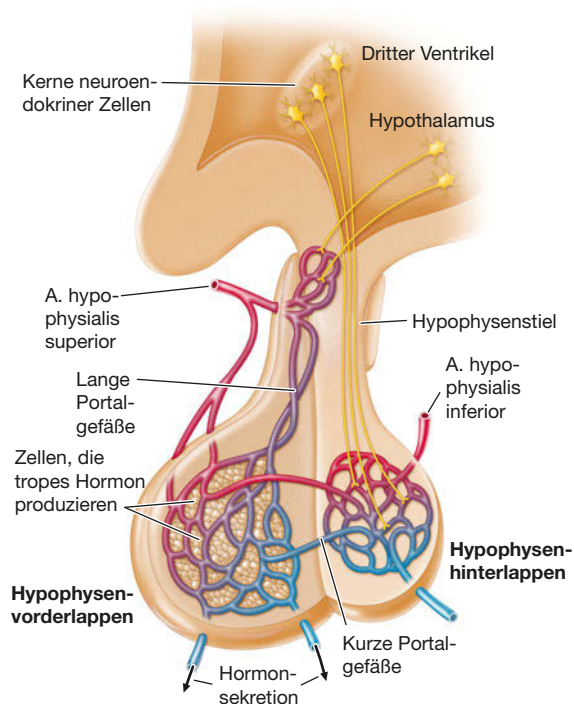


Abbildung 401e-2 Zeichnung der hypothalamisch-hypophysären Gefäßversorgung: Die Hypothalamuskern produzieren Hormone, die über die Portalgefäße die Zellen des Hypophysenvorderlappens erreichen und dort die Hormonsekretion steuern. Die Hormone des Hypophysenhinterlappens stammen direkt aus Nervenendigungen.

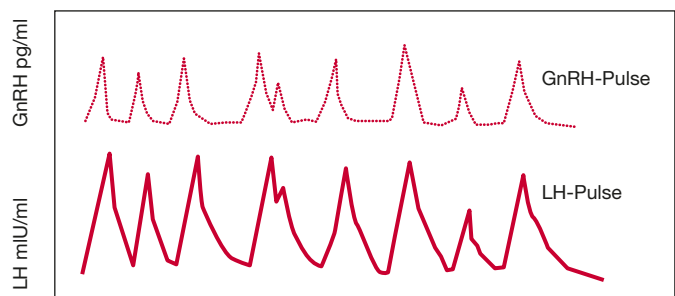


Abbildung 401e-3 Hypothalamische Gonadotropin-Releasing-Hormon(GnRH)-Pulse induzieren sekretorische Pulse des luteinisierenden Hormons (LH).

Duplikation und Divergenz aus einem gemeinsamen GH-PRL-hPL-Precursor-Gen zu erklären. Prolaktin wird in laktotropen Zellen synthetisiert, die etwa 20 % der Zellen im Hypophysenvorderlappen ausmachen. Die laktotropen und somatotropen Zellen stammen von einer gemeinsamen Vorläuferzelle ab. Entsteht ein Tumor aus einer solchen Vorläuferzelle, kann er sowohl Prolaktin als auch Wachstumshormon sezernieren. Eine ausgeprägte Hyperplasie der laktotropen Zellen entwickelt sich während der Schwangerschaft und besteht auch in den ersten Monaten der Laktation. Diese vorübergehenden Anpassungsvorgänge in der laktotropen Zellpopulation sind östrogeninduziert.

Sekretion

Die normalen Prolaktinserumspiegel beim Erwachsenen betragen bei Frauen 10–25 µg/l und bei Männern 10–20 µg/l. Die Prolaktinsekretion erfolgt pulsatil, wobei die höchsten Peaks während des REM-Schlafs auftreten. Die höchsten Prolaktinserumspiegel (bis zu 30 µg/l) treten zwischen 4 und 6 Uhr morgens auf. Die Serumhalbwertszeit von Prolaktin beträgt ungefähr 50 Minuten.

Prolaktin nimmt eine Sonderstellung unter den Hypophysenhormonen ein, da seine Sekretion hauptsächlich unter inhibitorischer hypothalamischer Kontrolle steht, durch die dopaminvermittelte Hemmung seiner Freisetzung. Dieser Regelmechanismus wird durch die Prolaktinhypersekretion belegt, die nach einer Durchtrennung des Hypophysenstiels oder durch raumfordernde Läsionen an der Schädelbasis auftritt.

Hypophysäre Dopamin-Typ-2(D₂)-Rezeptoren vermitteln die Prolaktinhemmung. Eine gezielte Ausschaltung des Gens, das für den murinen D₂-Rezeptor codiert, führt bei Mäusen zu Hyperprolaktinämie und Proliferation der laktotropen Zellen. Dopaminagonisten spielen eine zentrale Rolle bei der Behandlung hyperprolaktinämischer Störungen (siehe unten).

TRH (pyro Glu-His-Pro-NH₂) ist ein hypothalamisches Peptid, das innerhalb von 15–30 Minuten nach intravenöser Injektion Prolaktin freisetzt. Die physiologische Bedeutung von TRH für die Prolaktinregulation ist unklar, da es primär die Sekretion von TSH reguliert (Kap. 405). Auch *vasoaktives intestinales Peptid* (VIP) induziert die Prolaktinfreisetzung, während Glukokortikoide und Schilddrüsenhormone die Prolaktinsekretion schwach hemmen.

Die Prolaktinsekretion steigt nach körperlicher Anstrengung, Mahlzeiten, Geschlechtsverkehr, kleineren chirurgischen Eingriffen, Vollnarkose, Thoraxwandverletzungen, akutem Myokardinfarkt und anderen Formen einer akuten Stressbelastung an. Die Prolaktinspiegel erhöhen sich auch signifikant (~10-fach) während der Schwangerschaft und sinken schnell innerhalb von 2 Wochen nach der Entbindung. Beim Stillen bleiben die basalen Prolaktinspiegel zunächst erhöht; der Saugreiz erhöht reflektorisch für etwa 30–45 Minuten die Prolaktinspiegel. Der Saugreiz stimuliert neuronale afferente Bahnen im Hypothalamus, welche die Prolaktinfreisetzung induzieren. Im Laufe der Zeit nehmen die durch den Saugreiz vermittelten Reaktionen ab und die Prolaktinspiegel zwischen den Stillisitzungen normalisieren sich.

Wirkungsmechanismus

Der Prolaktinrezeptor gehört zur Familie der Typ-I-Zytokinrezeptoren, zu denen auch die GH- und Interleukin(IL)-6-Rezeptoren zählen. Nach Bindung von Prolaktin an den Rezeptor erfolgt eine Dimerisierung des Rezeptors und dadurch eine Aktivierung der intrazellulären Signalgebung. Diese umfasst die Janus-Kinase (JAK) und Komponenten der Signal-Transduction-and-Activators-of-Transcription(STAT)-Familie. Diese intrazellulären Botenstoffe erreichen den Zellkern und wirken als Transkriptionsfaktoren auf die Expression von Zielgenen. In der Brustdrüse proliferiert das lobuloalveoläre Epithel als Antwort auf Prolaktin plazentare Laktogene, Progesteron und lokale parakrine Wachstumsfaktoren.

Prolaktin induziert und erhält die Laktation, vermindert die Reproduktionsfunktion und unterdrückt das sexuelle Verlangen. Diese Funktionen zielen darauf ab sicherzustellen, dass die mütterliche Laktation erhalten bleibt und nicht durch eine Schwangerschaft unterbrochen wird. Prolaktin hemmt die Reproduktionsfunktion auf mehreren Ebenen: hypothalamisch durch Suppression der GnRH-Sekretion, hypophysär durch Hemmung der Gonadotropine und gonadal durch Verminderung der Steroidsynthese bei Frauen und Männern. In den Ovarien blockiert Prolaktin die Follikelentstehung und inhibiert die Aromataseaktivität in den Granulosazellen. Dies führt zu niedrigen Östrogenspiegeln und einem Ausfall der Ovulation. Prolaktin hat auch einen luteolytischen Effekt, der eine verkürzte oder inadäquate luteale Phase des Menstruationszyklus erzeugt. Bei Männern führt eine abgeschwächte LH-Sekretion zu niedrigen Testosteronspiegeln und verminderter Spermatogenese. Diese hormonellen Veränderungen vermindern die Libido und die Fertilität bei Patienten mit Hyperprolaktinämie.

■ WACHSTUMSHORMON

Synthese

Wachstumshormon (Growth Hormone, GH) ist das quantitativ dominierende Hypophysenvorderlappenhormon und die GH-sezierenden somatotropen Zellen machen bis zu 50 % der Zellpopulation des Hypophysenvorderlappens aus. Mammosomatotrope Zellen, die sowohl Prolaktin als auch Wachstumshormon sezernieren, können mit doppelten Immunfärbetechniken identifiziert werden. Die Entwicklung der somatotropen Zellen wird durch die Expression des zellspezifischen nukleären Transkriptionsfaktors Pit-1 reguliert. Fünf verschiedene Gene codieren für GH und verwandte Proteine. Das Hypophysen-GH-Gen (hGH-N) bildet zwei verschieden prozessierte Genprodukte, das 22 kDa GH (191 Aminosäuren) und in geringerer Menge ein 20 kDa GH-Molekül mit gleicher biologischer Aktivität. Die plazentaren Synzytiotrophoblasten exprimieren eine GH-Genvariante (hGH-V). Das verwandte menschliche Chorionsomatotropin (HCS) wird von verschiedenen Mitgliedern der Genfamilie gebildet.

Sekretion

Die Sekretion von Wachstumshormon (Growth Hormone, GH) wird von komplexen hypothalamischen und peripheren Faktoren kontrolliert. Growth Hormone Releasing Hormone (GHRH) ist ein 44 Aminosäuren umfassendes hypothalamisches Peptid, das die GH-Synthese und -Freisetzung stimuliert. Ghrelin, oder auch Octonoylated Gastric-derived Peptide, und synthetische Agonisten des GHRP-Rezeptors stimulieren GHRH und ebenso direkt die GH-Freisetzung. Somatostatin (Somatotropin-Release Inhibiting Factor, SRIF) wird in der medialen präoptischen Region des Hypothalamus synthetisiert und hemmt die GH-Sekretion. GHRH wird in diskreten Spikes sezerniert und bewirkt die pulsatile GH-Hormonsekretion, wohingegen SRIF für den konstanten basalen GH-Tonus verantwortlich ist. SRIF wird auch in vielen extrahypothalamischen Geweben exprimiert, einschließlich ZNS, Gastrointestinaltrakt und Pankreas. Im Pankreas hemmt es die Hormonsekretion der Inselzellen. IGF-I, das periphere Zielhormon von GH, bewirkt eine negative Rückkopplung auf die GH-Sekretion. Östrogen induziert GH, wohingegen ein Glukokortikoidexzess die GH-Freisetzung supprimiert.

Oberflächenrezeptoren auf den somatotropen Zellen regulieren die GH-Synthese und -Sekretion. Der GHRH-Rezeptor ist ein G-Proteingekoppelter Rezeptor (GPCR), der Signale über den intrazellulären cAMP-Signalweg weitergibt. Die Aktivierung dieses Rezeptors stimuliert die Proliferation der somatotropen Zellen und die Hormonproduktion. Inaktivierende Mutationen des GHRH-Rezeptors verursachen einen schweren Zwergwuchs (siehe unten). Ein unabhängiger anderer Oberflächenrezeptor für Ghrelin, ein aus dem Magen stammendes GH-Sekretolog, wird auch in Hypothalamus und Hypophyse exprimiert. Das Somatostatin bindet an fünf verschiedene Rezeptorsubtypen (SSTR1–5), die in verschiedenen Geweben vorhanden sind. SSTR2- und SSTR5-Subtypen unterdrücken überwiegend die GH- (und TSH-) Sekretion.

Die GH-Sekretion erfolgt pulsatil, wobei die höchsten Spiegel nachts, meist nach Einsetzen des Schlafes auftreten. Die GH-Sekretionsraten fallen im Alter deutlich, sodass die Hormonproduktion im mittleren Alter nur noch ungefähr 15 % der maximalen Syntheserate während der Pubertät ausmacht. Diese Veränderungen gehen parallel mit einem altersbezogenen Abfall der Skelettmuskelmasse einher. Die Wachstumshormonsekretion ist auch bei Adipositas reduziert, wobei die Spiegel von Insulin-like Growth Factor I (IGF-I) erhalten bleiben und an eine Sollwertverschiebung des Rückkopplungsmechanismus denken lassen. Erhöhte GH-Spiegel treten 1 Stunde nach Einsetzen von Tiefschlaf sowie nach Sport, körperlichem Stress, einem Trauma oder bei einer Sepsis auf. Die über 24 Stunden gemessene GH-Gesamtsekretion ist bei Frauen höher und steigt durch Östrogensatztherapie vermutlich aufgrund einer erhöhten peripheren GH-Resistenz an. Mit den klinisch üblichen Assays ist bei etwa 50 % der tagsüber gesammelten Stichproben von gesunden Probanden sowie bei den meisten adipösen oder älteren Personen kein GH-Hormon nachweisbar. Daher können GH-Einzelbestimmungen Patienten mit einem adulten GH-Mangel nicht von normalen Personen unterscheiden.

Die GH-Sekretion wird erheblich von Ernährungsfaktoren beeinflusst. Mittels neuerer ultrasensitiver GH-Assays (Sensitivität von 0,002 µg/l) kann durch eine Glukosebelastung eine GH-Suppression auf Werte unter 0,7 µg/l bei Frauen und unter 0,07 µg/l bei Männern erreicht werden. Eine erhöhte GH-Pulsfrequenz und -Amplitude treten bei chronischer Mangelernährung oder längerem Fasten auf. GH wird durch proteinreiche Mahlzeiten und durch L-Arginin stimuliert. Außerdem wird GH durch Dopamin und Apomorphin (ein Dopaminrezeptoragonisten) und eine α-adrenerge Signalübertragung stimuliert. Eine Blockade β-adrenerger Rezeptoren erhöht die basale GH-Sekretion und auch die GHRH- oder insulinstimulierte GH-Ausschüttung.

Wirkungsmechanismus

Das Muster der GH-Sekretion kann die Gewebereaktionen beeinflussen. Bei Männern wird eine höhere GH-Pulsatilität beobachtet, bei Frauen zeigt sich eine mehr kontinuierliche Sekretion. Dieser „sexuelle Dimorphismus der GH-Sekretion“ ist bei Ratten ausgeprägt vorhanden und auch bei Menschen mit sensitiven Untersuchungsmethoden nachweisbar. Diese Sekretionsmuster modulieren wahrscheinlich biologische Effekte wie das Längenwachstum und die Induktion von Leberenzymen.

Das periphere 70-kDa-große GH-Rezeptorprotein weist Strukturhologien mit der Superfamilie der Zytokine/Hämatoopoetine auf. Ein der extrazellulären Rezeptordomäne entsprechendes Fragment erzeugt ein lösliches GH-Bindungsprotein (GHBP), das mit dem zirkulierenden GH interagiert. Die Leber- und Knorpelzellen weisen die größte Dichte von GH-Rezeptoren auf. Die GH-Bindung an präformierte Rezeptor-Dimere induziert eine Signalkaskade über die Mitglieder der JAK/STAT-Familie. Die aktivierten STAT-Proteine translozieren zum Zellkern, wo sie die Expression der GH-regulierten Zielgene modulieren. GH-Analoga, die an den Rezeptor binden, aber keine Signalübertragung herbeiführen können, sind potente Antagonisten der GH-Wirkung. Ein solcher GH-Antagonist (Pegvisomant) ist zur Therapie der Akromegalie zugelassen worden.

GH induziert die Proteinsynthese sowie die Stickstoffretention und verschlechtert die Glukosetoleranz durch Antagonisierung der Insulinwirkung. GH stimuliert außerdem die Lipolyse, führt zu erhöhten zirkulierenden freien Fettsäuren, reduziert die omentale Fettmasse und erhöht die fettfreie Körpermasse. GH verstärkt die Natrium-, Kalium- und Wasserretention und erhöht die anorganischen Phosphat Spiegel. Das lineare Knochenwachstum ist das Ergebnis einer komplexen Hormon- und Wachstumsfaktorenwirkung, unter anderem von IGF-I. GH stimuliert die epiphysäre Differenzierung der Prächondrozyten. Diese Vorläuferzellen produzieren lokales IGF-I und sprechen zusätzlich auf Wachstumsfaktoren an.

Insulinartige Wachstumsfaktoren (Insulin-like Growth Factors, IGF)

Obwohl Growth Hormone (GH) auch direkte Effekte auf Zielgewebe hat, werden viele seiner physiologischen Wirkungen indirekt durch den insulinartigen Wachstumsfaktor I (Insulin-like Growth Factor I, IGF-I), ein potenter Wachstums- und Differenzierungsfaktor, vermittelt. Der größte Teil des zirkulierenden IGF-I ist hepatischen Ursprungs. Der IGF-I der peripheren Gewebe ruft lokale parakrine Effekte hervor, die sowohl abhängig als auch unabhängig von GH auftreten können. So bewirkt die GH-Gabe erhöhte zirkulierende IGF-I-Spiegel, zusätzlich aber auch eine erhöhte IGF-I-Expression in vielen verschiedenen peripheren Geweben.

IGF-I und -II werden von hochaffinen zirkulierenden IGF-Bindungsproteinen (IGFBP) gebunden, welche die IGF-Bioaktivität regulieren. Die Spiegel von IGFBP3 sind GH-abhängig und dienen als Hauptcarrierprotein für das zirkulierende IGF-I. Ein GH-Mangel und eine Mangelernährung sind mit niedrigen IGFBP3-Spiegeln assoziiert. IGFBP1 und -2 regulieren die lokale IGF-Wirkung im Gewebe, binden aber keine nennenswerten Mengen des zirkulierenden IGF-I.

Die Serum-IGF-I-Konzentrationen werden von verschiedenen physiologischen Faktoren nachhaltig beeinflusst. Die Spiegel steigen während der Pubertät an, erreichen einen Gipfel im Alter von etwa 16 Jahren und fallen sukzessive um mehr als 80 % während des Alterungsprozesses ab. Die IGF-I-Konzentrationen sind bei Frauen peripubertär etwas höher als bei Männern. Da GH der Hauptstimulus für die hepatische IGF-I-Synthese ist, reduziert eine veränderte GH-Synthese oder -Wirkung (z. B. bei Hypophyseninsuffizienz, GHRH-Rezeptordefekt oder GH-Rezeptordefekt) die IGF-I-Spiegel. Hypokalorische Zustände sind mit einer GH-Resistenz verbunden. Daher sind die IGF-I-Spiegel bei Kachexie, Unterernährung und Sepsis erniedrigt. Bei der aktiven Akromegalie sind die IGF-I-Spiegel regelmäßig erhöht und zeigen eine logarithmisch (GH-)lineare (IGF-I-)Beziehung mit der GH-Konzentration.

IGF-I-Physiologie IGF-I ist für die Behandlung von Patienten mit GH-Resistenzsyndromen zugelassen worden. Injiziertes IGF-I (100 µg/kg) induziert eine Hypoglykämie während niedrige IGF-I-Dosen die Insulinsensitivität bei Patienten mit schwerer Insulinresistenz und Diabetes mellitus verbessern. Bei kachektischen Personen erhöhen IGF-I-Infusionen (12 µg/kg/h) die Stickstoffretention und senken die Cholesterinspiegel. Über längere Zeit durchgeführte subkutane IGF-I-Injektionen zeigen einen anabolen Effekt mit erhöhter Proteinsynthese. Obwohl die Marker für die Knochenbildung durch IGF-I erhöht werden, wird wohl hauptsächlich der Knochenumbau durch IGF-I stimuliert.

Die Nebenwirkungen von IGF-I sind dosisabhängig. Eine akute Überdosierung kann reversible Nebenwirkungen, wie Hypoglykämie, Hypotonie, Flüssigkeitsretention, temporomandibuläre Kieferschmerzen und einen erhöhten intrakraniellen Druck, auslösen. Eine avaskuläre Hüftkopfnekrose wurde beschrieben. Ein chronischer IGF-I-Ex-

zess würde vermutlich Erscheinungen mit dem Bild einer Akromegalie hervorrufen.

■ ADRENOKORTIKOTROPES HORMON

(Siehe auch Kap. 406).

Synthese

Die das adrenokortikotrope Hormon (ACTH) sezernierenden kortikotropen Zellen machen etwa 20 % der Hypophysenzellpopulation aus. ACTH (39 Aminosäuren) stammt vom POMC-Vorläufer-Protein (266 Aminosäuren) ab, aus dem auch einige andere Peptide abgespalten werden, wie β -Lipotropin, β -Endorphin, α -Melanozyten-stimulierendes Hormon (MSH) und Corticotropin-like Intermediate Lobe Protein (CLIP). Das POMC-Gen wird stark durch Glukokortikoide supprimiert und durch CRH, Arginin-Vasopressin (AVP) und proinflammatorische Zytokine, wie IL-6 und leukämieinhibierender Faktor (LIF), induziert.

Corticotropin-Releasing Hormone (CRH), ein hypothalamisches Peptid aus 41 Aminosäuren, das sowohl im Nucleus paraventricularis als auch in höheren Gehirnzentren synthetisiert wird, ist das vorherrschende Stimulans der ACTH-Synthese und -Freisetzung. Der CRH-Rezeptor ist ein G-Protein-Coupled Receptor (GPCR), der auf den kortikotropen Zellen exprimiert wird und die POMC-Transkription steigert.

Sekretion

Die ACTH-Sekretion erfolgt pulsatil und unterliegt einem charakteristischen zirkadianen Rhythmus mit einem Peak um 6 Uhr morgens und einem Nadir um Mitternacht. Die adrenale Glukokortikoidsekretion, die durch ACTH gesteuert wird, folgt einem parallelen Tagesverlaufsmuster. Der zirkadiane ACTH-Rhythmus wird eher durch Variationen der sekretorischen Pulsamplitude als durch Änderungen der Pulsfrequenz festgelegt. Diesen endogenen Rhythmus überlagernd, werden die ACTH-Spiegel durch körperlichen und seelischen Stress, Anstrengung, akute Erkrankungen und eine insulininduzierte Hypoglykämie erhöht.

Die glukokortikoidvermittelte negative Rückkopplung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren(HPA-)Achse wird sowohl durch eine CRH-Suppression im Hypothalamus als auch durch eine direkte Verminderung der POMC-Genexpression und ACTH-Freisetzung in der Hypophyse vermittelt. Im Gegensatz dazu führt der Verlust der negativen Rückkopplung durch Cortisol, wie er bei der primären Nebennierenrindeninsuffizienz auftritt, zu extrem hohen ACTH-Spiegeln.

Akute entzündliche oder septische Ereignisse aktivieren die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse durch die integrierten Wirkungen proinflammatorischer Zytokine, bakterieller Toxine und neuronaler Signale. Die überlappende Kaskade ACTH-induzierender Zytokine, Tumor-Nekrose-Faktor (TNF), IL-1, -2 und -6 und leukämieinhibierender Faktor, aktiviert die Sekretion von CRH und AVP im Hypothalamus, die Expression des POMC-Gens in der Hypophyse und auch lokale parakrine hypophysäre Zytokine. Die resultierende Cortisolerhöhung unterdrückt die inflammatorische Antwort und sorgt für einen Schutz des Organismus. Zusätzlich bewirken Zytokine eine Resistenz der zentralen Glukokortikoidrezeptoren und vermindern dadurch die glukokortikoidvermittelte Suppression der HPA-Achse. Daher spiegelt die neuroendokrine Stressantwort das Endergebnis stark vernetzter Signale von Hypothalamus, Hypophyse, peripheren Hormonen und Zytokinen wider.

Wirkungsmechanismus

Die Hauptfunktion der HPA-Achse besteht darin, die Homöostase des Stoffwechsels aufrechtzuerhalten und die neuroendokrine Stressantwort zu vermitteln. ACTH induziert die kortikale Steroidbildung, indem es Proliferation und Funktion der Nebennierenrindenzellen aufrechterhält. Der ACTH-Rezeptor, auch als *Melanocortin-2-Rezeptor* bezeichnet, ist ein GPCR, der die Steroidbildung durch Stimulation der steroidbildenden Enzyme fördert (Kap. 406).

■ GONADOTROPINE: FSH UND LH

Synthese und Sekretion

Die gonadotropen Zellen machen ungefähr 10 % der Hypophysenvorderlappenzellen aus und produzieren zwei Gonadotropine – luteinisierendes Hormon (LH) und follikelstimulierendes Hormon (FSH).

Ebenso wie TSH und hCG sind LH und FSH Glykoprotein hormone aus α - und β -Untereinheiten. Die α -Untereinheit ist bei diesen Glykoprotein hormones gleich; die Spezifität wird durch die β -Untereinheiten vermittelt, die durch verschiedene Gene exprimiert werden.

Die Gonadotropinsynthese und -freisetzung werden dynamisch gesteuert. Dies trifft insbesondere bei Frauen zu, bei denen die Spiegel der Geschlechtshormone während des Menstruationszyklus erheblich variieren. Hypothalamisches Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH), ein Peptid aus zehn Aminosäuren, das in der präoptischen Region synthetisiert wird, reguliert die Synthese und Sekretion sowohl von LH als auch von FSH. Brain kisspeptin, ein Produkt des KISSI-Gens, steuert die hypothalamische GnRH-Freisetzung. GnRH wird alle 60–120 Minuten in Einzelpulsen sezerniert, die wiederum LH- und FSH-Pulse hervorrufen (**Abb. 401e-3**). Das pulsatile Sekretionsmuster von GnRH ist für seine Wirkung essenziell; die Pulse gewährleisten das gonadotrope Ansprechen, während eine kontinuierliche GnRH-Exposition eine Desensibilisierung der gonadotropen Zellen hervorrufen. Aufgrund dieses Phänomens werden lang wirksame GnRH-Agonisten eingesetzt, um bei Kindern mit Pubertas praecox und Männern mit Prostatakarzinomen (**Kap. 115**) die Gonadotropinspiegel zu supprimieren. Außerdem werden sie bei einigen ovulationsinduzierenden Protokollen zur Reduktion endogener Gonadotropine (**Kap. 412**) eingesetzt. Östrogene wirken auf den Ebenen von Hypothalamus und Hypophyse, um die Gonadotropinsekretion zu kontrollieren. Eine chronische Östrogenexposition wirkt inhibierend, während steigende Östrogenspiegel, wie sie präovulatorisch auftreten, eine positive Rückkopplung ausüben, um die Frequenz und Amplitude der Gonadotropinpulse zu erhöhen. Progesteron verlangsamt die GnRH-Pulsfrequenz, aber verstärkt die Gonadotropinantworten auf GnRH. Bei Männern tritt die Testosteron-Rückkopplung auch auf den Ebenen von Hypothalamus und Hypophyse auf und spiegelt teilweise die Konversion von Testosteron zu Östrogenen wider.

Obwohl GnRH der Hauptregulator der LH- und FSH-Sekretion ist, steht die FSH-Synthese auch unter gesonderter Kontrolle durch die gonadalen Peptide Inhibin und Aktivin, die zur Familie des Transforming Growth Factors β (TGF- β) gehören. Inhibin supprimiert selektiv FSH, während Aktivin die FSH-Synthese stimuliert (**Kap. 412**). Das Anti-Müller-Hormon (AMH) gehört ebenfalls in die Familie der Transforming Growth Factors (TGF- β) und spielt eine Rolle in der Regulation der gonadotropen Funktion.

Wirkungsmechanismus

Die Gonadotropine interagieren mit ihren jeweiligen GPCR, die in den Ovarien und Hoden exprimiert werden, und bewirken Entwicklung und Reifung der Keimzellen sowie die Synthese von Steroidhormonen. Bei Frauen reguliert FSH die Entwicklung der Follikel in den Ovarien und stimuliert die ovarielle Östrogenproduktion. LH vermittelt die Ovulation und den Erhalt des Corpus luteum. Bei Männern induziert LH die Synthese und Sekretion von Testosteron in den Leydig-Zellen und FSH stimuliert die Entwicklung der Tubuli seminiferi und steuert die Spermatogenese.

■ THYREOIDEASTIMULIERENDES HORMON

Synthese und Sekretion

Die das thyreoidestimulierende Hormon (TSH) sezernierenden thyreotropen Zellen machen 5 % der Zellpopulation des Hypophysenvorderlappens aus. TSH ist strukturverwandt mit LH und FSH. Es teilt mit diesen Hormonen eine gemeinsame α -Untereinheit, enthält jedoch eine spezifische TSH- β -Untereinheit. Thyreotropin-Releasing-Hormon (TRH) ist ein hypothalamisches Peptid aus drei Aminosäuren (Pyroglutamyl-Histidylprolinamid), das mittels eines GPCR die Synthese und Sekretion von TSH stimuliert und ebenfalls die laktotropen Zellen zur PRL-Sekretion anregt. Die TSH-Sekretion wird durch TRH stimuliert, während Schilddrüsenhormone, Dopamin, SRIF und Glukokortikoide TSH durch Herabsetzen der TRH-Induktion supprimieren.

Die thyreotropen Zellen werden stimuliert, wenn die negative Rückkopplung durch die Schilddrüsenhormone wegfällt. Daher sind Schädigungen der Schilddrüse, darunter die chirurgische Thyreoidektomie, die bestrahlungsinduzierte Hypothyreose, die chronische Thyreoiditis oder eine längere strumigene Exposition, mit erhöhtem TSH assoziiert. Eine lang anhaltende, unbehandelte Hypothyreose kann eine thyreotrope Hyperplasie und Hypophysenvergrößerung nach sich ziehen, die in der Magnetresonanztomografie sichtbar sein kann.

Wirkungsmechanismus

Thyreoidestimulierendes Hormon (TSH) wird in Pulsen sezerniert, dennoch sind die Ausschläge aufgrund der relativ niedrigen Pulsamplitude und der relativ langen Halbwertszeit von TSH im Vergleich zu anderen Hypophysenhormonen gering. Daher genügen Einzelbestimmungen von TSH, um seine zirkulierenden Spiegel zu erfassen. TSH bindet an einen GPCR auf den Follikelzellen der Schilddrüse und stimuliert so die Synthese und Freisetzung von Schilddrüsenhormonen (**Kap. 405**).

WEITERFÜHRENDE LITERATUR

- GARREL G, RACINE C, L'HOTE D et al: Anti-Müllerian hormone: a new actor of sexual dimorphism in pituitary gonadotrope activity before puberty. *Sci Rep* 6:23790, 2016
- HONG GK, PAYNE SC, JANE JA Jr: Anatomy, physiology, and laboratory evaluation of the pituitary gland. *Otolaryngol Clin North Am* 49 (1):21–32, 2016
- JAVED Z, QAMAR U, SATHYAPALAN T: The role of kisspeptin signalling in the hypothalamic-pituitary-gonadal axis – current perspective. *Endokrynol Pol* 66(6):534–47, 2015
- KEENAN DM, VELDHUIS JD: Pulsatility of hypothalamo-pituitary hormones: A challenge in quantification. *Physiology (Bethesda)* 31 (1):34–50, 2016