

9.1 Wie kann man die Hormone definieren und klassifizieren?

Hormone sind in sehr geringer Konzentration wirkende Signalstoffe, die vom Organismus selbst, häufig in sogenannten endokrinen Drüsen, gebildet werden und ihr mit spezifischen Rezeptoren ausgestattetes Erfolgsorgan auf dem Blutweg (humoral) erreichen.

Nach dem Ort ihrer Bildung bzw. Wirkung kann man unterscheiden:

- Glanduläre Hormone (in speziellen Drüsen gebildet)
- Glandotrope Hormone (auf endokrine Drüsen wirkend)
- Gewebshormone (in unspezifischen Zellverbänden entstanden)
- Cytokine; s. 9.30.

Die **chemischen Strukturen** werden bei der Einteilung berücksichtigt:

- Proteo- oder Peptidhormone
- Steroidhormone
- Umwandlungsprodukte von Aminosäuren und Fettsäuren.

Zur Therapie einzusetzende Hormone können in vielen Fällen durch chemische Synthese, biochemische Verfahren (z. B. manipulierte Bakterien) oder durch Isolierung aus tierischen Organen gewonnen werden.

Die grundsätzlich geforderte schnelle **Beendigung der Hormonwirkung** wird erreicht durch:

- Abkopplung vom Rezeptor
- chemischen Abbau (z. B. Proteolyse des Insulins)
- Biotransformation (z. B. Glucuronidierung)
- Inaktivierung der „second messenger“ (s. 9.4–9.7).

9.2 Was weiß man über die Hormon-Wirkung am Zielorgan?

Eine plötzlich erhöhte Hormonkonzentration erreicht als Signal mit dem Blutstrom schnell alle Zellen des Organismus. Nur wenige der Hormone können die äußere Zellmembran der Zielzelle durchdringen. Das gelingt nur den lipophilen Steroidhormonen und den Schilddrüsenhormonen T_3 und T_4 . Diese Hormone werden in ihren Zielzellen von spezifischen zytoplasmatischen Rezeptorproteinen gebunden und in den Zellkern geleitet. Die Hormon-Rezeptor-Komplexe bewirken dort die Aktivierung oder Hemmung spezifischer Gene. Das Hormon verläßt später wieder die Zelle, der Rezeptor verbleibt im Zytosol.

Die anderen Hormone – Proteine ebenso wie die kleinen modifizierten Aminosäuren – können die Zellwand der Zielzellen nicht durchdringen. Sie finden auf den Zelloberflächen im Zielorgan spezifische Rezeptorproteine. Kommen diese in Bindung mit ihrem spezifischen Liganden, so machen sie eine Konformationsänderung durch, die dann im Zellinneren eine spezifische Reaktion auslöst: im Zellinneren wird dadurch ein „second messenger“ freigesetzt, der dann eine enzymatische Reaktion auslöst.

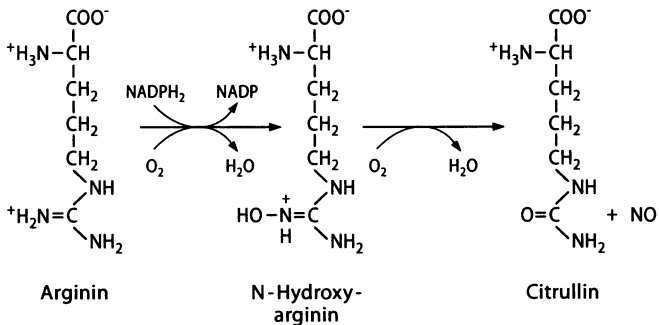
Als „second messenger“ konnten bisher identifiziert werden:

- cyclo-AMP cAMP siehe 9.4
- cyclo-GMP cGMP siehe 9.4
- Inosit-trisphosphat IP_3 siehe 9.5
- Diacyl-glycerin DAG siehe 9.5
- Calcium-Calmodulin siehe 9.6

9.3 Wie und wozu bildet der Organismus Stickstoffmonoxid?

Nachdem im Rahmen der Hormonforschung schon etliche kleine Moleküle (Katecholamine, Steroide, biogene Amine) identifiziert worden waren, kamen in den letzten Jahren mit den Eikosanoiden und den Second Messengern weitere kleinmolekulare Wirkstoffe hinzu.

Einer der neuesten und kleinsten Mediatoren ist ein gasförmiges Radikal, das aufgrund seiner biologischen Wirkung als EDRF (endothelium derived relaxing factor) schon lange gesucht war. Es handelt sich um das Molekül NO, Stickstoffoxid, das sich durch oxidative Abspaltung (benötigt werden molekularer Sauerstoff, NADPH und Tetrahydrobiopterin) aus Arginin bildet:



Wegen seiner Elektronenverteilung kann das NO-Molekül als Radikal bezeichnet werden; es ist nur für wenige Sekunden beständig.

Aufgaben findet das Stickstoffoxid als Signalsubstanz im Gefäß- und Nervensystem. Es wird von den Endothelzellen gebildet und führt über eine Vasodilatation zu einem Blutdruckabfall im Bereich der glatten Muskulatur. Im Zentralnervensystem findet es, anders als die Neurotransmitter, keinen wandständigen Rezeptor, sondern dringt in die postsynaptische Zelle ein; hier kommt es zu einem Anstieg an cGMP. Auch auf dem Gebiet der unspezifischen Abwehr scheint NO eine Rolle zu spielen, und zwar als Kampfstoff der Makrophagen. Die NO-Synthase der letztgenannten Zellen unterscheidet sich von den konstitutiven NO-Synthasen des Gefäß- und Nervensystems durch ihre Calcium-Unabhängigkeit und durch Induzierbarkeit.

9.4 Was haben die G-Proteine mit cyclo-AMP zu tun?

Cyclisches 3,5-Adenosin-monophosphat, cAMP, wird aus ATP durch eine membranständige Adenylatcyclase intrazellulär gebildet. Es bewirkt als „second messenger“ die Aktivierung einer Proteinkinase und über diese dann die Stoffwechseleffekte vieler Hormone, die den „first messenger“ darstellen. Durch eine Phosphodiesterase wird der Signalstoff cAMP schnell hydrolysiert; das entstehende 5'-AMP ist unwirksam. Coffein hemmt die Phosphodiesterase und kann so zu einer verlängerten Hormonwirkung führen.

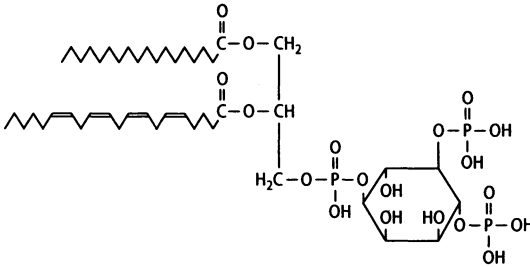
Seit 40 Jahren gilt cAMP als „der klassische second messenger“, über den die Stoffwechseleffekte vieler Hormone (z. B. Catecholamine, Glukagon, Parathyrin, Calcitonin, Adiuretin) vermittelt werden.

Die Suche nach weiteren „zweiten Boten“ blieb lange erfolglos. Ein aus GTP gebildetes cGMP spielt nur eine untergeordnete Rolle, z. B. bei der Wirkung des natriuretischen Hormons (s. 9.11). Wichtige neuentdeckte Signalstoffe sind unter 9.2 aufgeführt.

Neu sind auch die GTP bzw. GDP bindenden **G-Proteine**, die zur Aktivierung (G_s -Proteine; s = stimulating) oder Hemmung (G_i -Proteine; i = inhibiting) der Adenylatcyclase (oder einer Phospholipase C; s. 9.5) führen können. Diese G-Proteine bestehen aus zwei Untereinheiten und enthalten im Ruhezustand GDP gebunden. Ligandenbindung an den Hormonrezeptor führt zur Abdissoziation der hemmenden β -Untereinheit. Die freie α -Untereinheit bindet dann ein GTP und steigert (G_s) bzw. hemmt (G_i) die Aktivität der Adenylatcyclase. Mit der anschließenden Spaltung des GTP tritt die hemmende β -Untereinheit wieder an das GDP- α -Protein und beendet so die modulatorische Wirkung der α -Untereinheit.

9.5 Was hat Phosphatidylinosit mit Hormonen zu tun?

Das Glycerinphosphatid Phosphatidylinosit ist als komplexes Lipid schon lange bekannt; seine amphipathische Struktur läßt in ihm einen idealen Membranbaustein vermuten. Dort findet man es auch, und zwar häufig in einer phosphorylierten Form als Phosphatidylinosit-4,5-bisphosphat, was zur Abkürzung PIP₂ geführt hat.



Diese Substanz ist neuerdings höchst interessant für die Signalübermittlung in Zellen. PIP₂ kann nämlich durch eine Phospholipase zwischen dem Glycerin und dem „ersten“ Phosphat unter Freisetzung von Diacylglycerin (DAG) und Inosit-1,4,5-trisphosphat (IP₃) gespalten werden: damit entstehen zwei second messenger!

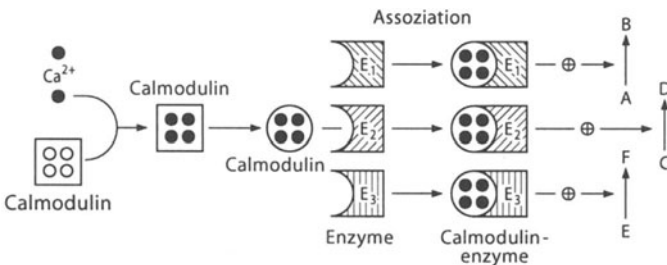
Wenn der spezifische Ligand (Hormon, Neurotransmitter usw.) an den Rezeptor auf der Zelloberfläche gebunden wird, so führt das zur Aktivierung eines G-Proteins (s. 9.4), das aber hier nicht die Adenylatcyclase, sondern eine Phospholipase C stimuliert. Das entstehende IP₃ bewirkt eine Ca⁺⁺-Freisetzung aus den Speichern im endoplasmatischen Retikulum. Die Calciumionen binden an Calmodulin und aktivieren so Calmodulin-abhängige Enzyme (s. 9.6), außerdem wird aber durch DAG und Ca⁺⁺ eine Proteinkinase C aktiviert, die Enzyme an spezifischen Serin- oder Threoninseitenketten phosphoryliert und damit aktiviert. Solche Zielproteine sind der Insulinrezeptor, Glucose-transporter, die HMG-CoA-Reduktase oder Cytochrom P₄₅₀. Signalstoffe, die ihre Wirkung über PIP₂ entfalten, sind Vasopressin, Acetylcholin, TRH und Growth factors.

9.6 Was wissen Sie über das Calmodulin?

Calciumionen sind schon lange als Aktivatoren biologischer Prozesse bekannt. Für den Ablauf der Blutgerinnung ist Calcium essentiell und wird dort als „Faktor IV“ bezeichnet. Seine Bedeutung für die Muskelkontraktion wurde in neuerer Zeit aufgeklärt: hier verhindert das Calcium-bindende Protein Troponin die Wechselwirkung zwischen Aktin und Myosin. Erst bei der Anlagerung von Ca^{++} an die TnC genannte Untereinheit ändert sich die Troponinkonformation so, daß die Hemmwirkung wegfällt: es kommt zur Kontraktion.

Ein dem Troponin sehr ähnlich gebauter Calciumrezeptor wurde kürzlich in allen Körperzellen nachgewiesen: es ist das vier Calcium-Bindungsstellen tragende Calmodulin vom Mol.gew. 16.700.

Der intrazelluläre Calciumspiegel ist hormongesteuert: bei der Hormonbindung an dessen extrazellulären Rezeptor strömen Calcium-Ionen durch den rezeptorgekoppelten Ionenkanal in die Zelle und besetzen dort die 4 Bindungsstellen am Calmodulin, das sich nun, mit veränderter Konformation, an Calmodulin-abhängige Enzyme anlagert und deren Aktivität in Gang bringt.



(nach Löffler G., Petrides PE (1988) Physiologische Chemie; 4. Auflage Springer, Berlin Heidelberg New York)

9.7 Geben Sie ein Beispiel für einen hormonellen Regelkreis

Einige der endokrinen Drüsen des Menschen können ihr Hormon nur bilden und freisetzen, wenn der **Hypophysenvorderlappen (HVL)** ein entsprechendes Signal sendet, d. h. das spezifische **glandotrope Hormon** freisetzt (s. 9.22). In den letzten Jahren hat man gelernt, daß die Sekretion der glandotropen HVL-Hormone wiederum selbst von einem entsprechenden Signal aus dem **Hypothalamus** abhängig ist. Hier werden HVL-stimulierende Releasing Hormone bzw. HVL-hemmende Inhibine gebildet und zur Hypophyse geleitet.

Die beiden genannten cerebralen Schaltzentralen stehen über eine **negative Rückkopplung** (negative feedback) mit der peripheren Hormondrüse in Kontakt. Ein Beispiel: die Schilddrüse hat, stimuliert durch das Thyreoida-stimulierende Hormon (TSH) der Hypophyse, Thyroxin an das Blut abgegeben. Diese zirkuliert nun mit dem Blutstrom durch alle Organe, kommt auch zum Hypothalamus und zur Hypophyse, wo es als Signal verstanden wird „Genügend Schilddrüsenhormon vorhanden“. Die Folge: der Hypothalamus und die Hypophyse geben kein Thyreotropin releasing hormon bzw. TSH mehr frei, woraufhin die Schilddrüse auch ihre Hormonabgabe einstellt. Sind die im Blut zirkulierenden Schilddrüsenhormone verbraucht bzw. inaktiviert, so fällt die genannte Sperre weg: es gibt wieder TRH und TSH, die Schilddrüse wird wieder aktiv.

9.8 Welche jodhaltigen Hormone der Schilddrüse kennen Sie?

Die Schilddrüse, etwa 25 g schwer, weist einen hohen Jodgehalt auf: von 50 mg Gesamtjod des Körpers finden sich hier 15 mg.

Jodid wird aus dem Blut durch einen aktiven Transport-Prozeß in die Schilddrüse gebracht. Hier wird es durch „Jodase“ enzymatisch zu molekularem J_2 oxidiert, das dann proteingebundene Tyrosinreste in Nachbarschaft zur Phenolgruppe jodiert. So entsteht 3,5-Dijodtyrosin neben etwas 3-Jodtyrosin. In einer komplizierten Reaktion lösen sich einige jodierte Phenolringe von ihrer im Proteinverband verbleibenden Aminosäure und werden auf den Sauerstoff anderer Dijodtyrosine übertragen: dabei entstehen, als Peptid im Thyreoglobulin fixiert, Thyroxin (T_4) und Trijodthyronin (T_3). Signale von der Hypophyse führen dann zur Hormonabgabe in das Blut.

Durch **Thyreostatika** kann die Thyroxinsynthese gehemmt werden: Salze (Perchlorat, Rhodanid) hemmen die Jodidanreicherung in der Schilddrüse, Thiouracil oder Thioharnstoff die Jodase.

Der tägliche Jodbedarf des Menschen liegt bei 150 µg. Da in vielen (Berg)Regionen der Welt das aufgenommene Trinkwasser diese Menge nicht enthält, wird heute „Jodsalz“ ($NaCl$ mit 10 mg $NaJO_3$ pro kg) zur Verwendung in Haushalten und Großküchen zum Salzen empfohlen.

Jodmangel führt zur weit verbreiteten **Hypothyreose**; diese äußert sich beim Embryo und Neugeborenen in körperlicher und geistiger Minderentwicklung: **Kretinismus**. Patienten, bei denen der Hormonmangel erst im Erwachsenenalter eintritt, erkranken an folgendem Symptomenkomplex: Struma (reaktive Schilddrüsenhypertrophie), enge Lidspalte, schleimige Einlagerungen im Unterhautgewebe (Myxödem), Bradykardie, geistige Trägheit.

Eine **Hyperthyreose** mit Überproduktion der Hormone wurde als Morbus Basedow beschrieben: Struma, Exophthalmus, Tachykardie, Abmagerung durch Grundumsatzerhöhung und nervöse Übererregbarkeit sind die Hauptsymptome. Thyroxin erhöht die Ansprechbarkeit der Gewebe auf Catcholamine und wirkt in der Atmungskette als Entkoppler.

9.9 Was ist Parathormon oder Parathyrin?

Die Nebenschilddrüsen, insgesamt 2 bis 6 Stück, sitzen paarig auf der Rückseite der Schilddrüse und haben ein Gesamtgewicht von unter 0,2 Gramm. Da sie ein für die Calcium-Homöostase wichtiges Hormon bilden, sind sie trotz ihrer Kleinheit lebenswichtig.

Das von ihnen synthetisierte Parathyrin ist ein Protein aus 84 Aminosäuren, das über ein Prä-prohormon und ein Prohormon gebildet wird.

Seine wichtigsten Stoffwechselwirkungen sind ein Anstieg des Blutcalciumspiegels und eine durch gesteigerte renale Phosphatausscheidung bedingte Abnahme der Blutphosphatkonzentration. Der Calciumanstieg kommt zustande durch eine Aktivierung der Osteoklasten und durch vermehrte Umwandlung von Calciferol in 1,25-Dihydroxycholecalciferol (DHCC) (siehe 11.12) und die dadurch vermehrte Ca^{++} -Resorption aus dem Darm.

Eine Parathyrin-Überproduktion geht einher mit erhöhtem Plasma- Ca^{++} . Durch die überaktiven Osteoklasten bilden sich Cysten in den Röhrenknochen, gefolgt von häufigen Frakturen; in der Niere kommt es zur Bildung von Calciumphosphatsteinen.

Ein Mangel an Parathyrin bedingt erniedrigtes Plasma- Ca^{++} (normal 2,5 mmol/L). Fällt der Wert unter 1,6 mM, so kommt es zum tetanischen Syndrom, das zu einer Dauerkontraktur bestimmter Muskelgebiete führen kann (z. B. „Geburtshelfer-Hände“); die Augenlinse bildet den grauen Star.

Ein Ausfall der Parathyrinbildung kann nicht leicht therapiert werden, da eine Synthese des großen Proteins zu aufwendig wäre; wegen der Kleinheit des Organs kommt eine industrielle Produktion von Tierhormonen nicht in Frage. Bei der industriellen Vitamin D_2 -Produktion fällt ein Steroid Dihydrotachysterin an, das wir Parathyrin wirkt und als AT 10 therapeutisch eingesetzt werden kann.

9.10 Was wissen Sie über das Hormon Calcitonin?

Calcitonin ist ein aus 32 Aminosäuren aufgebautes und aus einem Vorläuferprotein (136 AS) freigesetztes **Peptidhormon**, das als Thyreocalcitonin (TCT) in den parafollikulären C-Zellen der **Schilddrüse** gebildet wird. Möglicherweise synthetisieren auch die Nebenschilddrüsen dieses Hormon.

Calcitonin senkt das ionisierte Calcium im Blutplasma, ist also ein **Antagonist des Parathyrins**.

Das aus Lachsen isolierbare TCT hat eine etwas andere Primärstruktur als humanes TCT, ist aber beim Menschen 20- bis 40mal wirksamer. Es kommt, ebenso wie synthetisiertes TCT, zum therapeutischen Einsatz.

Die calciumsenkende Wirkung des TCT kommt durch Aktivierung der Osteoblasten zustande.

9.11 Was wissen Sie vom natriuretischen Herz-Hormon?

Das natriuretische Herzormon (**Atriopeptin** oder ANF = atrialer natriuretischer Faktor) wird in den Vorhöfen des menschlichen Herzens gebildet und gespeichert. Seine Freisetzung erfolgt bei Vorhofdehnung (z. B. bei Blutvolumen-Zunahme): aus den 34 N-terminalen Aminosäuren entstehen mehrere unterschiedlich große ANFs.

Die **Wirkung** dieses „neuen“ Hormons umfaßt (1) eine Förderung der Na^+ - und der Wasserausscheidung, (2) eine Hemmung der hypothalamischen Adiuretinbildung, (3) eine zum Blutdruckabfall führende Entspannung der glatten Muskulatur, (4) eine Hemmung der Reninbildung in der Niere (s. 9.15) und (5) eine gehemmte Na^+ -Rückresorption bei erhöhter glomerulärer Filtrationsrate (GFR). Der zelluläre Mechanismus umfaßt eine Erhöhung von cGMP. Man kann zusammenfassend sagen: ANF ist ein Antagonist von Aldosteron und Adiuretin.

9.12 Was wissen Sie vom die Blutbildung stimulierenden Hormon Erythropoietin?

Erythropoietin (EPO) ist ein vorwiegend in der Niere (zu 10 bis 15 % in der Leber) gebildetes Glykoprotein, das aus 166 Aminosäuren und größeren Oligosaccharid-Anteilen besteht. Gebildet wird es als Antwort auf eine Hypoxie. Die Hormonwirkung erfolgt, cAMP vermittelt, im Knochenmark: als Folge kommt es zu einer Vermehrung von Erythrozyten und Retikulozyten. Diesen Effekt benutzen Leistungssportler und Fußballer, indem sie vor ihrem Wettkampf ein Trainingslager in großer Höhe aufsuchen und so die Sauerstoffbindungskapazität ihres Blutes verbessern.

Wegen seines niedrigen Molekulargewichts passiert das Hormon die Glomerulummembran und ist nur für wenige Stunden wirksam. Patienten, die mit der künstlichen Niere behandelt werden, verlieren bei dieser extrakorporalen Dialyse ihr EPO und werden dadurch anämisch. Für diese Patienten ist es sehr hilfreich, daß EPO heute gentechnisch hergestellt und therapeutisch eingesetzt werden kann. Das durch manipulierte Bakterien produzierte Polypeptid (Molekulargewicht ca. 19.000) ist Kohlenhydrat-frei, aber auch wirksam. Die gentechnische Herstellung des EPO in Kulturen tierischer Zellen liefert das zuckerhaltige Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von 34.000.

9.13 Was versteht man unter den Catecholaminen?

Catecholamin ist eine aus dem Englischen übernommene Bezeichnung für biologische Wirkstoffe, die sich vom Tyrosin ableiten. Im Deutschen wird o-Diphenol als Brenzkatechin, im Englischen als catechol bezeichnet. Da die jetzt hier angesprochenen Wirkstoffe alle diese Struktur und außerdem ein Amin in der Seitenkette enthalten, spricht man von Catecholaminen. Während Phenole mit FeCl_3 eine intensive Rotviolett-färbung ergeben, zeigen die Catechol-Derivate eine intensive Grünfärbung. Diese Farbreaktion war bei der Wirkstoffisolierung sehr wichtig, und schon 1904 konnte das von der Pharmaindustrie aufgeklärte und synthetisierte Adrenalin auf den Markt gebracht werden.

Die vom Phenylalanin ausgehende **Biosynthese** verläuft über Tyrosin und Dopa; durch Decarboxylierung entsteht daraus Dopamin, dessen Hydroxylierung Noradrenalin und zusätzliche N-Methylierung Adrenalin ergibt. Als Catecholamine werden das Nebennierenmarkshormon Adrenalin und die Transmitter Noradrenalin und Dopamin zusammengefaßt.

Adrenalin ist das typische **Streß-Hormon**: neben Effekten auf den Kreislauf (Herzfrequenz \uparrow , Herzminutenvolumen \uparrow , Coronardurchblutung \uparrow , Blutdruck \uparrow) kommt es zur Mobilisierung von Energiereserven (Glykogenabbau \uparrow , Lipolyse \uparrow): all das sind gute Voraussetzungen für die Streßantwort gemäß „fright, flight or fight“.

Die **Inaktivierung** freigesetzter Catecholamine erfolgt im Nervensystem weitgehend durch Wiederaufnahme (Re-uptake) in das präsynaptische Neuron; größere Hormonmengen können aber auch durch chemische Modifizierung mittels der Enzyme MAO, AO und COMT erfolgen; hierbei erscheint Vanillinmandelsäure als Endprodukt im Harn.

Bei der im Alter verbreiteten Parkinson-Krankheit wurde Dopaminmangel im Gehirn nachgewiesen; daraus ergab sich eine Therapie: da man den Neurotransmitter Dopamin nicht über die Blut-Hirnschranke hinweg bekommt, hat man eine erfolgreiche Therapie mit L-Dopa eingeleitet; diese kann ins Gehirn gelangen und wird dort in Dopamin umgewandelt.

9.14 Was bewirken die Glucocorticoide?

In der Nebennierenrinde werden, ausgehend vom Cholesterin, zahlreiche (50!) lipidlösliche Steroidhormone gebildet, die sich in 4 Hauptklassen einteilen lassen: männliche und weibliche Sexualhormone, Mineralcorticoide und Glucocorticoide. Die Glucocorticoid-Freisetzung aus der Nebenniere steht unter der Kontrolle eines Hormons des Hypophysenvorderlappens, genannt ACTH (s. 9.22).

In den chemischen Formeln erkennt man die Corticoide an ihrer am C-17 stehenden $\text{HOCH}_2\text{-CO}$ -Seitenkette, außerdem tragen sie an den Positionen 3 und 11 des Sterangerüsts Sauerstoffs substituenten. Die beiden wichtigen Vertreter sind das Cortisol und das Corticosteron, die mit einer Tagesmenge von zusammen 20 mg produziert werden.

Bei den Stoffwechselwirkungen der Glucocorticoide stehen ein Proteinabbau und eine gesteigerte Gluconeogenese im Vordergrund. Im Blut kommt es zum Anstieg der freien Aminosäuren und der Glucose (evtl. Steroiddiabetes!); im Harn wird vermehrt Harnstoff ausgeschieden (\rightarrow negative N-Bilanz).

Ausgeprägt ist (1) der **entzündungshemmende** Effekt der Glucocorticoide, den man therapeutisch bei Rheuma, Allergie und Insektenstichen einsetzt, und (2) eine **Immunsuppression**, die man nach Organtransplantationen ausnutzt. Die Hemmung der Lymphozytenbildung ist für die Therapie bestimmter Leukämieformen von Interesse.

Die Produktion der Glucocorticoide unterliegt einem **24 h-Rhythmus**: gegen 18 h beginnt ein starker Anstieg der Blutkonzentration, der bis in die frühen Morgenstunden anhält; tagsüber erfolgt dann ein stetiger Abfall bis 18 h. Dieser diurnale Rhythmus ist mitverantwortlich für die Umstellungsschwierigkeiten beim Übergang von Tag- und Nachtarbeit und bei Reisen über lange West-Ost-Distanzen, bei denen sich der Tagesbeginn um Stunden verschiebt.

Ein Glucocorticoid-Überangebot, häufig während einer Cortisontherapie iatrogen ausgelöst, führt zu einem typischen Erscheinungsbild, das von **Cushing** genau beschrieben wurde. Hauptsymptome sind: Stammfettsucht, Vollmondgesicht, Stiernacken, Striae.

9.15 Was wissen Sie von den Mineralcorticoiden?

Viele Nebennierenhormone, auch die „Glucocorticoid“ genannten Substanzen, haben einen Einfluß auf die Na^+/K^+ -Verteilung im Körper. Am stärksten ausgeprägt ist dieser Effekt beim Aldosteron. Diese C_{21} -Verbindung, die in Tagesmengen von nur 0,3 mg produziert wird, ist lebenswichtig. Bei Ausfall beider Nebennieren (Morbus Addison) kann der Körper nicht genügend Na^+ zurückhalten; ohne Hormonsubstitution kommt es u. a. zur Exsikkose, Hypertonie, Gewichtsverlust, bronzeartiger Verfärbung der Haut, zur Vergreisung und schließlich zum Tod.

Die Struktur des Aldosteron ist etwas ungewöhnlich: am Sterangerüst hat sich ein zusätzlicher Fünfring dadurch gebildet, daß die C-19-Methylgruppe zum Aldehyd oxidiert wurde und mit der Alkoholgruppe am C-11 ein inneres Halbacetal ausbildete.

Die Freisetzung des Aldosteron aus der NNR erfolgt nicht in Abhängigkeit vom HVL-Hormon ACTH (wie bei den Glucocorticoiden), sondern über den Renin-Angiotensin-Mechanismus. Eine in der Niere iuxta-glomerulär freigesetzte Proteinase, Renin genannt, setzt aus einem α_2 -Globulin des Blutplasmas („Angiotensionogen“) ein Dekapeptid „Angiotensin I“ frei, das durch ACE (angiotensin converting enzyme) 2 Aminosäuren verliert und zum „Angiotensin II“ wird. Dieses Oktapeptid ist die am stärksten vasokonstriktorisch wirkende Substanz; bei Hypertonie setzt man deshalb ACE-Hemmer therapeutisch ein. Angiotensin II bewirkt in der NNR die Freisetzung von Aldosteron, wird dann aber sehr schnell durch eine Angiotensinase abgebaut.

Die Aldosteronwirkung erfolgt vorwiegend am distalen Nierentubulus, wo Na^+ im Austausch gegen K^+ oder H^+ vermehrt rückresorbiert wird. Bei übermäßiger Na^+ -Retention kommt es zum „Kochsalzödem“.

9.16 Was können Sie über das Insulin berichten?

Insulin ist ein von den B-Zellen der Langerhansschen Inseln im Pankreas gebildetes Proteohormon. Insulin ist das Hormon des anabolen Stoffwechsels: durch Glucoseumwandlung in Glykogen bzw. -umbau in Fettsäuren werden die Energiedepots aufgefüllt.

Die Entdeckung des Insulins gelang erst relativ spät (1921), weil zuvor die in Pankreashomogenaten immer hochaktiven Proteasen das Proteohormon zerstört hatten. Die Proteinase sind inaktiv, wenn man die Extraktion bei saurem pH vornimmt.

Bei der Biosynthese des Insulins werden zuerst Prä-proinsulin (107 AS) und Proinsulin (81 AS) gebildet; durch begrenzte Proteolyse mit Herausspaltung eines „C-Peptids“ entsteht dann Insulin, das in einer Menge von etwa 15 mg im Pankreas gespeichert ist. Die Struktur des Insulins von Mensch und vielen Tieren besteht damit aus 2 Peptidketten (A und B mit insgesamt 51 Aminosäuren; A und B sind durch Disulfidbrücken miteinander verbunden.) Eine chemische Synthese der A-Kette (21 AS) und der B-Kette (30 AS) ist möglich; die Verknüpfung zum aktiven Hormon verläuft wegen der 6 aktiven Thiolgruppen nur mit extrem schlechter Ausbeute. Humaninsulin wird heute durch genetisch manipulierte Bakterien industriell hergestellt. Therapeutisch sind aber noch aus Tierpankreas isolierte Insulinpräparate im Einsatz.

Insulin bindet an einen spezifischen Membranrezeptor; die dadurch aktivierte intrazelluläre Signalkette ist erst teilweise aufgeklärt. Es kommt zur Phosphorylierung spezifischer Tyrosinreste an verschiedenen Proteinen. Stoffwechseleffekte des Insulins sind gesteigerte Substrataufnahme (Glucose, Aminosäuren) in Muskulatur und Fettgewebe (hier auch Fettspeicherung). In Muskel, Leber und Fettgewebe werden die Enzyme der Glykolyse „induziert“, im Fettgewebe außerdem die Schlüsselenzyme der Fettsäuresynthese. In Leber und Muskulatur ist die Glykogensynthese aktiviert. Die Fettsäureoxidation, die Gluconeogenese und die N-Ausscheidung sind eingeschränkt.

Zum Diabetes mellitus s. 9.28.

9.17 Was wissen Sie vom Glukagon?

Glukagon ist ein von den A-Zellen der Langerhansschen Inseln im Pankreas gebildetes Proteohormon, aufgebaut aus 29 Aminosäuren. Bei seiner Biosynthese wird zunächst ein etwa dreifach größeres Prohormon gebildet. Die Glukagonfreisetzung aus den A-Zellen wird durch Somatostatin (s. 9.18) unterbunden.

Glukagon entfaltet seine biologische Wirkung vorwiegend in der Leber und im Fettgewebe. Nach Anbindung an einen extrazellulären Rezeptor bewirkt es eine Aktivierung der intrazellulären Adenylatcyclase. In der Leber, nicht in der Muskulatur, wird die Glykogenolyse mit der Folge eines Blutzuckeranstiegs gesteigert. Auch die Induktion der spezifischen Gluconeogenese-Enzyme (s. 5.10) wirkt in derselben Richtung.

Die proteinkatabole Wirkung des Glukagons führt zu einer Abnahme der Muskelmasse und des Lebergewichts; die frei werdenden Aminosäuren werden weitgehend zur Gluconeogenese verwendet.

Durch Aktivierung der Fettgewebslipase kommt es zu einem Anstieg der freien Fettsäuren im Blut und zur Ketonkörperbildung.

Glukagon bewirkt eine vermehrte Freisetzung von Insulin und begrenzt damit seine eigene Wirkung. Inaktiviert wird das Glukagon durch Proteolyse in der Leber.

9.18 Was ist Somatostatin und wo spielt es eine Rolle?

Der Begriff „Statin“ oder „Release inhibiting hormone“ wurde ursprünglich für die die Hypophyse hemmenden Hormone des Hypothalamus geprägt. Hier wurde auch ein aus 14 Aminosäuren aufgebautes Peptid „Somatostatin“ gefunden, das die Freisetzung von Somatotropin (und auch des TSH!) hemmt und damit einen Gegenspieler des GRH (growth-hormone releasing hormone) darstellt.

Später fand man, daß dasselbe Peptid auch an verschiedenen Stellen des Gastrointestinaltrakts (in der Schleimhaut von Magen, Duodenum und Jejunum) gebildet wird, wo dann allerdings kein Zusammenhang mit dem Wachstumshormon des Hypophysenvorderlappens besteht.

Außerdem wird Somatostatin von den D-Zellen der Langerhanschen Inseln im Pankreas gebildet; seine Freisetzung wirkt hier parakrin hemmend auf die Sekretion von Insulin *und* Glukagon.

9.19 Was sind Estrogene und wo wirken sie?

Als Estrogene (bis vor kurzem noch Oestrogene genannt) bezeichnet man etwa 20 verschiedene Steroidstrukturen. Es handelt sich um das **Follikelhormon** des weiblichen Organismus; Estradiol-17 β ist die wirksamste dieser Substanzen. Die vom Cholesterin ausgehende und über Progesteron und Androgene (!) führende Biosynthese ist FSH-abhängig (s. 9.22) und läuft in der Nebennierenrinde, dem Ovar und, während der Schwangerschaft, in der Plazenta ab.

Zu den **Wirkungen** der Estrogene gehört die Förderung des Wachstums von Uterus, Ovar, Tube und Vagina. An den männlichen Fortpflanzungsorganen bewirken die Estrogene eine Wachstumshemmung, weshalb diese Substanzen bei der Behandlung des Prostatakarzinoms eingesetzt werden. Extragenital wirken die Estrogene lipidanabol und führen zu den für den weiblichen Körper typischen subkutanen Fetteinlagerungen.

Im Rahmen des weiblichen Sexualcyclus kommt es unter FSH zu Follikelreifung; die dabei entstehenden Estrogene bewirken im Uterus die Schleimhaut-aufbauende Proliferationsphase. Ein erhöhter Estrogenspiegel im Blut hemmt den Hypothalamus und die Hypophyse, damit keine weiteren Follikel reifen.

Zur Inaktivierung der Estrogene wird in Position 16 eine weitere HO-Gruppe eingeführt, das Estriol gelangt dann nach enzymatischer Konjugation mit Glucuronsäure oder Schwefelsäure zur Ausscheidung im Harn.

9.20 Was versteht man unter einem Gestagen?

Gestagene sind die zweite Hälfte des weiblichen Genitalcyclus und die Gravidität („Schwangerschaftsschutzhormon“) beherrschenden Steroidhormone; die wirksamste Verbindung unter ihnen ist das Progesteron. Die Progesteronbildung erfolgt, stimuliert durch das LH des Hypophysenvorderlappens (s. 9.22), im Gelbkörper des Ovars, später auch in der Placenta. Wenn in der Folge keine Schwangerschaft eintritt, kommt es zu einem Nachlassen der LH-Sekretion, zur Rückbildung des Gelbkörpers und zur Menstruation.

An der Uterusschleimhaut bewirken die Gestagene die Umwandlung vom Proliferationsstadium (Wachstum) in das Sekretionsstadium; außerdem wird durch sie das Wachstum der Brustdrüsen angeregt.

Inaktiviert wird das Progesteron in der Leber durch Reduktion zum Pregnandiol, das dann als Glucuronid mit der Galle und im Harn ausgeschieden wird.

9.21 Was sind die Androgene?

Androgene sind männliche Keimdrüsenhormone, die vorwiegend von den Leydigischen Zwischenzellen des Hodens, aber auch in der Nebennierenrinde und im Ovar gebildet werden. Wie alle Steroide leiten sich die Androgene vom Cholesterin ab; Progesteron ist Zwischenprodukt bei ihrer Synthese, die in Abhängigkeit vom ICSH (identisch mit LH) des Hypophysenvorderlappens (HVL; s. 9.22) erfolgt. Dieses HVL-Signal ist geschlechtsunspezifisch, wird dann aber in den Hoden in eine geschlechtsspezifische Wirkung umgesetzt. Testosteron wird mit etwa 10 mg/24 h freigesetzt und hat eine Hemmwirkung auf den HVL und Hypothalamus (ICSH-releasing hormone). Im Blut werden die Androgene unter Bindung an ein in der Leber gebildetes Plasmaglobulin transportiert.

Die Wirkform des Testosterons in den Zellen ist das Dihydrotestosteron. Im Genitalbereich bewirkt es das Wachstum der Fortpflanzungsorgane (Prostata, Vesikulardrüsen, Penis); nicht androgenabhängig sind das Hodenwachstum und die Spermio-genese. Die Ausbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale (Bartwuchs, Kehlkopfwachstum) ist wiederum androgenabhängig.

Extragenital wirken die Androgene **proteinanabol**, was zum Mißbrauch beim Doping der Sportler geführt hat. Auch das **Knochen-system** reagiert androgenabhängig; durch die vor der Pubertät von der Nebennierenrinde freigesetzten kleinen Androgenmengen kommt es zu epiphysärem Wachstum; die mit der Pubertät einsetzenden hohen Androgenabgaben bewirken dann den Epiphysenschluß und eine Calcifizierung. Eine Kastration, mit weiterlaufender Androgenbildung der Nebennierenrinde, führt zum Riesenwuchs.

Vor ihrer Ausscheidung werden Androgene durch Sulfatierung und Glucuronidierung wasserlöslich gemacht; nach Umbau des Steroids erscheinen sie in Galle und Harn als 17-Ketosteroide.

9.22 Welche Hormone produziert der Hypophysenvorderlappen?

Die Hypophyse oder Hirnanhangdrüse ist beim Menschen etwa 1,5 g schwer; ein histologisches Übersichtspräparat läßt 3 Teile unterscheiden, die man als Hypophysenvorderlappen (HVL), -mittellappen (HML) und -hinterlappen (HHL) bezeichnet. Der HVL ist der Hauptanteil des Organs, hier werden 6 glandotrope Hormone gebildet, die periphere Hormondrüsen zur Wirkstoffabgabe anregen. Der HVL selbst steht unter hormoneller Kontrolle des Hypothalamus (s. 9.24).

Alle HVL-Hormone sind Proteine, einige davon Glykoproteine.

Die Hormone sind:

- TSH Thyreoidea-stimulierendes Hormon
- ACTH Adrenocorticotropes Hormon
- FSH Follikel-stimulierendes Hormon
- LH Luteotropes Hormon (männlich: ICSH)
- Prolaktin
- STH Somatotropes Hormon = Wachstumshormon

TSH bewirkt eine Freisetzung des jodhaltigen Schilddrüsenhormone, ACTH die der Glucocorticoide aus der Nebennierenrinde. FSH veranlaßt bei der Frau die Follikelreifung Ovar, beim Mann die Spermienbildung in den Sertolizellen des Hodens. Auch das LH wirkt bei beiden Geschlechtern: bei der Frau leitet es die Ovulation ein, beim Mann bewirkt ICSH die Testosteronbildung in den Leydigischen Zwischenzellen, Prolaktin fördert die Entwicklung der Brust und deren Milchbildung, außerdem ist es psychisch wirksam (Brutinstinkt).

Das Wachstumshormon, STH oder GH (growth hormone), wird häufig als „direkt wirkend“ angesprochen. Da es in der Leber die Bildung spezifischer Peptide (Somatomedine, IGF I und II) anregt, sollte man es als „Hepatotropes Hormon“ bezeichnen. Die STHs sind ausgesprochen spezie-spezifisch; menschliches STG (Mol.gew. 21.000) besteht aus einer Peptidkette; es bewirkt das Längenwachstum des Körpers; eine Überproduktion im Erwachsenenalter führt zum Krankheitsbild der Akromegalie.

9.23 Die Hormone des Hypophysenhinterlappens

Im Hinterlappen der Hypophyse (HHL) werden zwei **Peptidhormone**, das Oxytocin und das Adiuretin (beide Mol.gew. ca. 1.000), gespeichert und sezerniert. Beide Hormone werden im Hypothalamus in Form einer hochmolekularen Vorstufe (Mol.gew. 30.000) gebildet und dann, gebunden an kleine Transportproteine (Neurophysin I und II), zum HHL geleitet, gespeichert und durch Exocytose freigesetzt.

Die Struktur der beiden HHL-Hormone ist sehr ähnlich: es sind Nonapeptide mit C-terminalen Glycinamid und einer nach Disulfidbildung zwischen zwei Cysteinresten entstandenen Ringstruktur. Oxytocin und Adiuretin unterscheiden sich voneinander nur durch den Austausch von 2 Aminosäuren.

Die physiologische Wirkung des Oxytocins besteht in der Wehenauslösung im graviden Uterus, wenn bei Schwangerschaftsende die ruhigstellende Wirkung des Progesterons nachläßt. Außerdem bewirkt Oxytocin die Ejektion der Milch aus der Brustdrüse, ist aber ohne Einfluß auf die Bildung der Milch.

Adiuretin ist notwendig für die letzte Phase der Konzentrierung des Primärharns, dessen Volumen von anfänglich 180 l/24 h bis zum distalen Nierentubulus bereits auf 20 l reduziert ist. Bei Fehlen des Adiuretins (manchmal auch mit Adiuretin bei fehlenden renalen Hormonrezeptoren) kommt es zum Krankheitsbild des **Diabetes insipidus**, bei dem der Patient etwa 20 l Harn pro Tag ausscheidet und dementsprechend ständig großen Durst hat.

9.24 Was wissen Sie über Hormonbildung im Hypothalamus?

Durch **Neurosekretion**, d. h. die Bildung und Abgabe von Peptiden mit 3 bis 41 Aminosäuren durch Nervenzellen, wird der Hypothalamus zur wichtigen Schaltzentrale im endokrinen System.

Die Hormone der Neurohypophyse, auch Hypophysenhinterlappen genannt, werden im Hypothalamus gebildet: **Oxytocin** und **Adiu-retin** (s. 9.23).

Außerdem erfolgt hier die Bildung von gut einem Dutzend die Hormonbildung fördernder „Releasing factors“ = RF bzw. Sekretions-hemmende „Inhibiting factors“ = IF.

Das Gonadotropin-Releasing Hormon (**GnRH**), ein Dekapeptid, bewirkt die Freisetzung von FSH und LH aus der Hypophyse.

Thyreoliberin (TRF), aus 3 Aminosäuren aufgebaut, fördert die Sekretion von TSH und Prolaktin. Die Prolaktin-Freisetzung wird durch Dopamin, die TSH-Sekretion durch Somatostatin (s. u.) ge-hemmt.

Die hypophysäre Freisetzung von Wachstumshormon, Somato-tropin, wird durch Somatoliberin (GH-RF) gefördert und durch **Soma-tostatin** (GH-IF, 14 AS) gehemmt.

Corticoliberin (CRH) enthält 41 Aminosäuren und veranlaßt den Hypophysenvorderlappen zur Freisetzung von ACTH.

Melanotropin, MSH, ist ein Hormon des Hypophysenmittellap-pens, das die Färbung eines Organismus verändern kann. Für manche Tiere (Chamäleon, Fische) spielt es eine große Rolle, für den Menschen ist es aber bedeutungslos. Trotzdem enthält auch der menschliche Hypothalamus ein MSH-RF und ein MSH-IF.

9.25 Gibt es ein Thymus-Hormon?

Eine endokrine Funktion des Thymus wurde schon seit langem vermutet. Die Erkenntnis, daß dort aktive Hormone gebildet werden, ist relativ neu. Ein Thymosin genanntes Polypeptid vom Molekulargewicht 12.500 wurde isoliert. Aus dieser Stammsubstanz werden durch begrenzte Proteolyse verschiedene aktive Thymuspeptide freigesetzt, darunter das α -Thymosin mit 28 Aminosäuren.

Die Thymuspeptide stimulieren die Proliferation der lymphoiden Zellen und die Differenzierung eines Teils der neugebildeten Lymphozyten zu T-Lymphozyten.

Die als Antagonisten wirkenden Gondatopine und das ACTH haben wahrscheinlich mit der Involution des Thymus zu tun.

9.26 Wieso ist Serotonin auch ein Hormon?

Serotonin ist ein von der Aminosäure L-Tryptophan abstammendes **biogenes Amin** mit der Struktur des 5-Hydroxy-tryptamin. Im Zentralnervensystem ist es als **Neurotransmitter** weit verbreitet. Da es aber auch in Milz, Lunge und im Darmtrakt gebildet wird, kann es als **Hormon** betrachtet werden.

Seine Wirkung besteht in einer Tonus-Regulierung der glatten Muskulatur der Gefäße, des Respirations- und Gastrointestinaltrakts.

Inaktiviert wird es durch die Monoaminoxidase und Aldehyddehydrogenase, so daß 5-Hydroxy-indolessigsäure als Endprodukt im Harn zur Ausscheidung kommt.

9.27 Welche Hormone steuern den Intestinaltrakt?

Der geregelte Ablauf der komplizierten Verdauungsvorgänge und deren Anpassung an das sich ständig ändernde Nahrungsangebot werden gewährleistet durch das Zusammenspiel von Nervensystem, der lokal-stimulierenden Wirkung der Nahrungsbestandteile selbst und durch das autonome Nervensystem des Intestinaltrakts. Zusätzlich gibt es gut ein halbes Dutzend von **Peptidhormonen**, die die motorische und sekretorische Verdauungsarbeit koordinieren.

Die Magensaftsekretion wird durch **Gastrin**, das in verschiedenen molekularen Formen vorkommt, stimuliert. Ein häufig vorkommendes Gastrin hat 17 AS und ist manchmal sulfatiert.

Zwei Peptide, **VIP** (vascular intestinal peptide, 28 AS) und **GIP** (gastric inhibitory peptide, 43 AS) hemmen dagegen die Magensaftsekretion. Darüber hinaus ist GIP nach der intestinalen Resorption von Nahrungsglucose ein starker Aktivator der Insulin-Freisetzung. **Sekretin** (27 AS) hemmt die Gastrinfreisetzung, stimuliert selbst aber die Pancreassekretion, vor allem die Bicarbonatabgabe.

Cholecystokinin-Pankreozymin, CCK-PZ, (33 AS), stimuliert die Enzymfreisetzung des Pankreas und bringt die Gallenblase zur Kontraktion.

Motilin (22 AS) steigert die Motilität des Dünndarms, was auch für Röntgenuntersuchungen des Darms sehr nützlich ist.

Ein **Pancreatisches Polypeptid** (26 AS) hemmt die Magen- und Pancreassekretion und die Darmmotilität.

All diese Polypeptide konnten synthetisch hergestellt werden, wobei es sich zeigte, daß oft schon Partialsequenzen die volle Wirksamkeit ergeben. Dem Gastroenterologen stehen so diagnostisch und therapeutisch höchst interessante Wirkstoffe zur Verfügung.

9.28 Was ist beim Diabetes mellitus gestört?

Das Krankheitsbild des Diabetes, ausgezeichnet durch extrem große Harnmengen, was schon den alten Griechen bekannt. Nach Entdeckung des Zuckers im Harn (Willis 1679) wurde die Bezeichnung Diabetes mellitus, deutsch „Zuckerkrankheit“, üblich. Erst recht spät hat man erkannt, daß im Stoffwechsel viel mehr gestört ist als die Glucosekonzentration im Blut und Harn (hier kommt es eventuell zum Verlust von mehreren hundert Gramm Glucose pro Tag). Etwa 2 % der Bevölkerung leiden heute an Diabetes mellitus, ein Erbfaktor sorgt für Weiterverbreitung.

Diabetes mellitus beruht auf einer verminderten Verfügbarkeit von oder Ansprechbarkeit auf Insulin (s. 9.16). Bei Diabetes Typ I („Insulin-dependent Diabetes mellitus = IDDM“), der meist Jugendliche befällt, muß tierisches oder menschliches (aus Bakterienkulturen!) Insulin parenteral verabfolgt werden. Bei Diabetes Typ II („Non-insulin-dependent Diabetes mellitus = NIDDM“), meist bei Erwachsenen beobachtet, wird in den Pancreasinseln vorhandenes Insulin auf normale physiologische Signale hin nicht freigesetzt; oral verabreichbare Sulfonylharnstoffe stimulieren die Sekretion; oft hat man auch mit diätetischen Maßnahmen (Reduktion des Körpergewichts) Erfolg. Mit einem neuen Therapieprinzip versucht man zusätzlich, die intestinale Glucosefreisetzung durch Acarbose, ein synthetisches Oligosaccharid, zeitlich zu verzögern.

Als Folge des Insulinmangels kommt es zu einer Störung der Glucoseaufnahme in die Muskulatur und das Fettgewebe, zu verminderter Glucoseverwertung über die Glykolyse, zu vermehrter Gluconeogenese und Proteolyse, zu verminderter Fettspeicherung und gesteigerter Ketogenese. Nicht selten führt die metabolische Ketose zum Coma diabeticum.

Alloxan ist ein für die experimentelle Diabetesforschung sehr wichtiges Pyrimidinderivat, das spezifisch alle insulinproduzierenden β -Zellen der Langerhansschen Inseln im Pancreas zerstört und somit die Versuchstiere schlagartig diabetisch macht.

9.29 Wie wirken die Sexualhormone in der Anti-Baby-Pille?

Die weiblichen Sexualhormone, das **Follikelhormon** (s. 9.19) und das **Corpus luteum-Hormon** (s. 9.20) wurden um 1930 von Butenandt in Göttingen isoliert und synthetisiert. Das erstgenannte Hormon bewirkt die Follikelreifung und den Aufbau der Uterusschleimhaut; das **Progesteron** aus dem Corpus luteum sorgt nach der Ovulation für die Sekretionsphase der Uterusschleimhaut und verhindert die Reifung weiterer Follikel.

Beide Hormone wirken aber auch auf den Hypothalamus und den Hypophysenvorderlappen, wo sie die Bildung von Releasing Hormon (s. 9.24) und den Gonadotropinen FSH und LH unterdrücken. Dieser Effekt wird seit 1960 zur **Kontrazeption** eingesetzt. Moderne „Antibaby-Pillen“ enthalten z. B. 30 µg Ethinyl-Estradiol und 75 µg eines Ethinyl-substituierten Gestagens. Die beiden Acetylenreste bewirken eine verzögerte Inaktivierung durch die Leber. Diese Kombination wird über 21 Tage gegeben, es kommt zum Aufbau der Uterusschleimhaut, aber nicht zur Follikelreifung. Vom 22. Tag an wird die Hormongabe unterbrochen, was zur Abbruchblutung (Menstruation, aber ohne unbefruchtetes Ei!) führt. Ab dem 28. Tag werden dann wieder Estrogen und Gestagen gegeben. Die antikonzeptionelle Sicherheit liegt bei 100 %.

Das dem HVL übergeordnete Hypothalamushormon ist das **Gonadotropin-releasing Hormon (GnRH)**, ein Dekapeptid. Von der Pharma-Industrie wurden über 3000 GnRH-Analoga synthetisiert, manche davon 50 bis 100 mal wirksamer als das natürliche Vorbild. Auch hier ergeben sich interessante klinische Indikationen.

9.30 Was wissen Sie über die das Immunsystem modulierenden Cytokine?

Als Cytokine faßt man eine große Zahl von hormonähnlichen Signalstoffen (häufig glykolysierte Polypeptide) zusammen, die als in vivo nur kurzlebige Modulatoren des humoralen und zellulären Immunsystems wirken. Sie regeln die Dauer und Stärke der Immunantwort; ferner steuern sie Entzündungsvorgänge und allergische Prozesse. Nach der Bindung an spezifische Rezeptoren in der Plasmamembran ihrer Zielzelle steuern sie deren DNA-, RNA- oder Proteinsynthese. Bei ihrer Einwirkung können sich Synergismen und Antagonismen ergeben. Wegen der vielseitigen Wirkungen sind die Cytokine von großer klinischer Bedeutung; einige dieser Substanzen werden heute gentechnisch erzeugt und therapeutisch eingesetzt.

Wichtige Vertreter sind die

Interleukine (bisher 18) verschiedene Peptidhormone, – nicht zu verwechseln mit den Leukotrienen (= Eikosanoide!). IL-1, von Makrophagen freigesetzt, veranlaßt Helferzellen zur Sekretion von IL-2, das dann B- und T-Lymphozyten aktiviert. IL-3 bis IL-6 stimulieren die Hämatopoiese.

Interferone: spezies-spezifisch, aber virus-unspezifische Proteine, die von Virus-befallenen Zellen freigesetzt werden und andere Zellen vor Virusbefall schützen. Nach dem Bildungsort unterscheidet man 3 Typen:

- α -Interferon (aus Leukozyten),
- β -Interferon (aus Fibroblasten) und
- γ -Interferon (aus T-Lymphozyten).

Aus Zellkulturen gewonnenes Humaninterferon wird eingesetzt bei Herpes am Auge, bei Hepatitis B und bei Tumoren.

Verschiedene Growth-Factors: Nerven-NGF bei der Regeneration von Neuronen. Fibroblasten-FGF bei Wachstum von Blutgefäßen. Epithel-EGF wichtig bei der Wundheilung.

CSF (colony stimulating factors): für die Blutzellenkultur.

TNF (tumor necrosis factor): – Interferon (s. o.) führt zur Vermehrung und Aktivierung von Makrophagen, die den TNF freisetzen und damit (bei Versuchstieren) eine Nekrose von Transplantationstumoren bewirken.