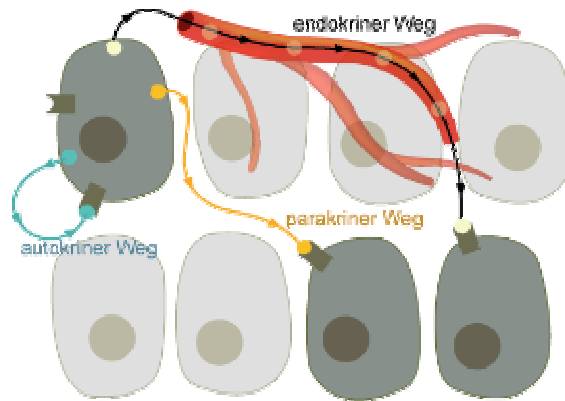


Endokrinologie

Grundlagen der Endokrinologie



Eine Zusammenstellung der pathophysiologischen, pathobiochemischen, pathologischen und klinischen Grundlagen im Bereich Endokrinologie für das 3. und 4. Studienjahr der Medizin an der Universität Zürich

Autoren:

Prof. G.A. Spinas , Prof. Ph. U. Heitz

Darstellung und Programmierung:

Dr. med. N. Lüthi

Basierend auf der MEGRU-Lernumgebung Endokrinologie:

www.megru.unizh.ch/j3/module/endokrinologie/

Dieses Skript wurde direkt aus der WWW-Lernumgebung generiert und dient als ergänzende Informationsquelle und kann respektive will die e-Learning-Umgebung keinesfalls ersetzen.

Links zu PatientInnen-Dossiers, Animationen, MC-Fragen usw. sind nicht mehr aktiv.

Infos zu diesem Kapitel

Lernziele, geschätzter Zeitaufwand, Dossiers und MC-Fragen zum Kapitel Grundlagen

Lernziele: Nach Durcharbeiten dieses Kapitels..

- kennen die Studierenden die grundsätzliche Unterteilung der Hormone in drei Klassen und deren Eigenschaften bezüglich Sekretion, Speicherung, Transport und Abbau.
- kennen die Studierenden den Unterschied in der Struktur und Funktionsweise von membranassoziierten Rezeptoren und Kernrezeptoren.
- kennen die Studierenden den prinzipiellen Unterschied zwischen positiven und negativen Feedbackmechanismen.
- nennen die Studierenden Beispiele von Über- und Unterfunktionen und die Grundzüge der Diagnostik von endokrinen Über- und Unterfunktionen.

Zeitaufwand für dieses Kapitel:

2 - 3h.

Begriffe und Definitionen

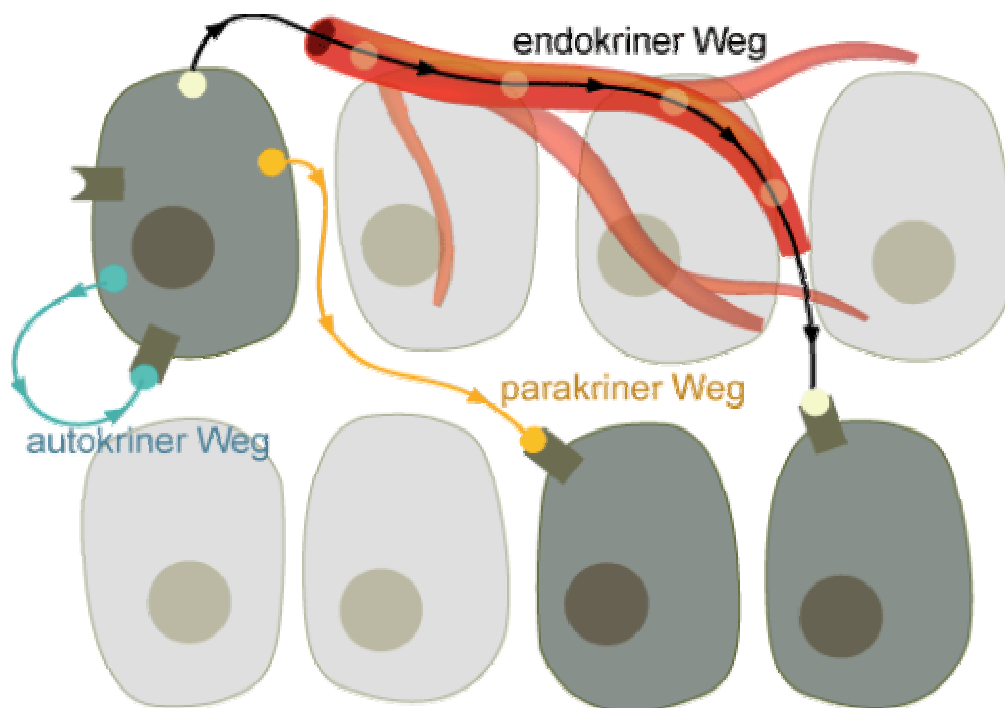
Übertragung von Informationen durch Hormone

first messengers

Hormone sind Informationsvermittler (first messengers), die von den endokrinen Drüsen sezerniert werden und an den Zellen von Erfolgsorganen spezifisch wirken.

Die Informationsübertragung kann auf drei verschiedene Arten geschehen:

- **autokrin:**
Das Hormon wirkt an der gleichen Zelle, in der es produziert wurde
- **parakrin:**
Das Hormon wirkt an einer benachbarten Zelle
- **endokrin:**
Das Hormon wird über den Blutkreislauf in die Peripherie transportiert und wirkt an entfernten Zielzellen



second messengers

Nachdem die Hormone an Rezeptoren der Zielzellen gebunden haben, wird die Information transformiert und durch intrazelluläre Botensysteme weitergeleitet (second messengers).

Hormone

Unterteilung der Hormone in Klassen

3 Hormonklassen

Man unterscheidet grundsätzlich 3 verschiedene **Hormonklassen**:

- Protein- und Polypeptidhormone
- Amino- und Aminosäurederivate
- Steroidhormone

Die Protein- und Polypeptidhormone

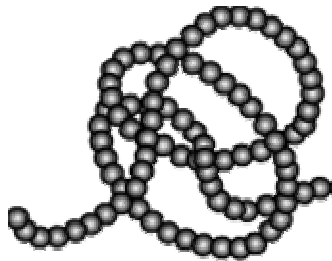
- Glykoproteine / komplexe Polypeptide
- wenig lipophil
- meist grosses Molekulargewicht

Beispiele für **Glykoproteine**:

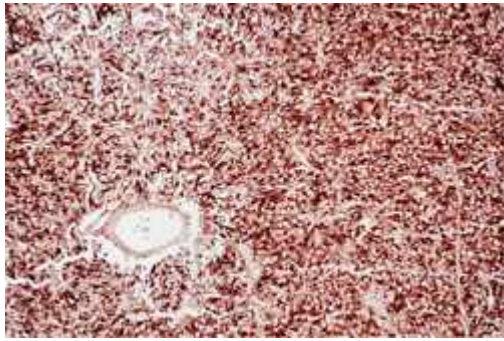
- Follikel-Stimulierendes Hormon (FSH)
- human chorionic gonadotropine (hCG)
- Luteinisierendes Hormon (LH)
- Thyroidea-stimulierendes Hormon (TSH)

Beispiele für **Polypeptide**:

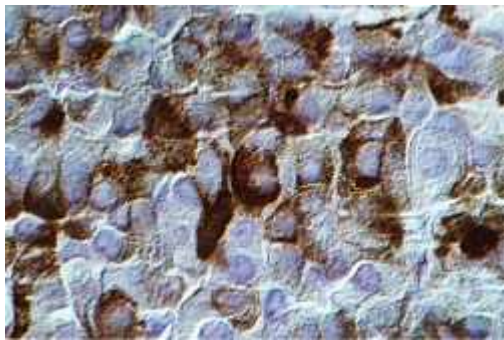
- Adrenokortikotropes Hormon (ACTH)
- Angiotensin
- Antidiuretisches Hormon (ADH)
- Erythropoietin
- Glukagon
- Insulin
- Insulinlike growth factors (IGF)
- Oxytocin
- Parathormon
- Prolaktin
- Wachstumshormon (GH)



Beispiel eines Polypeptides:
Das Wachstumshormon.
Molekulargewicht 22'124 Da (191 AS)



Immunocytochemische Lokalisation (braun) von Prolaktin (Polypeptid) im Zytoplasma von Zellen eines Hypophysentumors (Prolaktinom).



Immunocytochemische Lokalisation (braun) von ACTH (Polypeptid) im Zytoplasma von Zellen eines Hypophysentumors mit ACTH-Produktion.

Die Amino- und Aminosäurenderivate

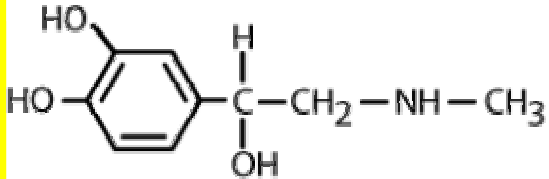
- aus Aminosäuren gebildet
- hydrophil (Katecholamine) und lipophil (Thyroxin)

Beispiele:

- Adrenalin

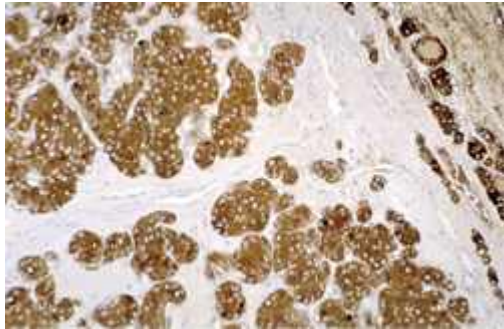


Strukturformel von Adrenalin



Molekulargewicht 183Da (Base)

- Noradrenalin
- Thyroxin (T₄)
- Triiodthyronin (T₃).



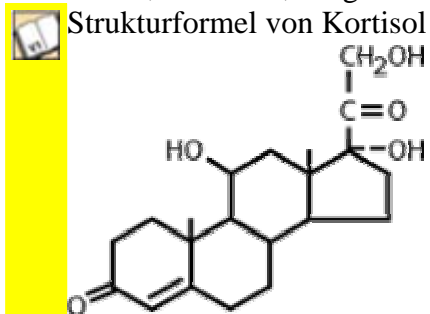
Lokalisation von Thyreoglobulin (braun) in Zellen und in Follikellumen von Schilddrüsengewebe (rechts oben) und in einem follikulären Schilddrüsenadenom.

Die Steroidhormone

- aus Cholesterin gebildet
- lipophil

Beispiele:

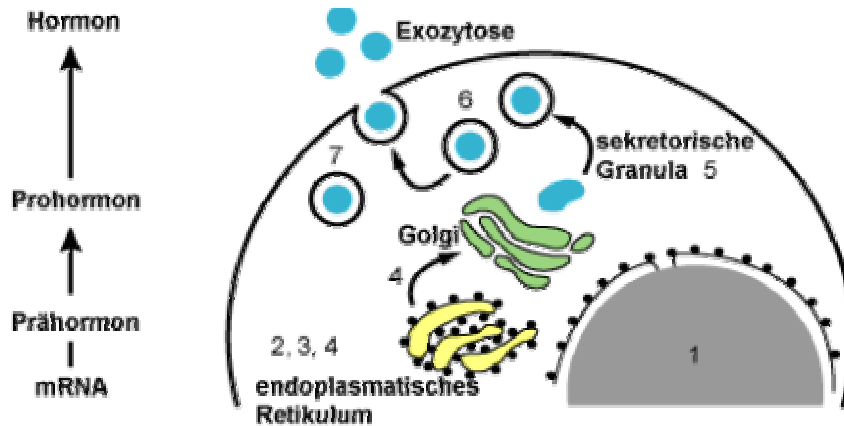
Aldosteron, Östradiol, Progesteron, Testosteron, Vitamin D, Kortisol



Molekulargewicht 362 Da

Biosynthese

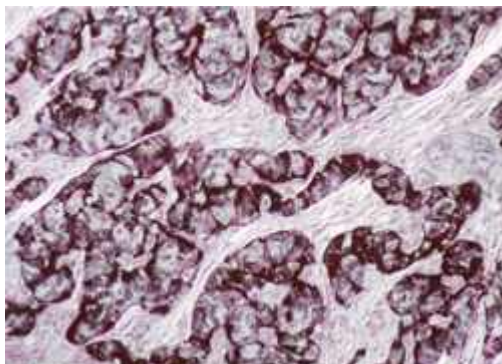
Biosynthese von Protein- und Polypeptidhormonen



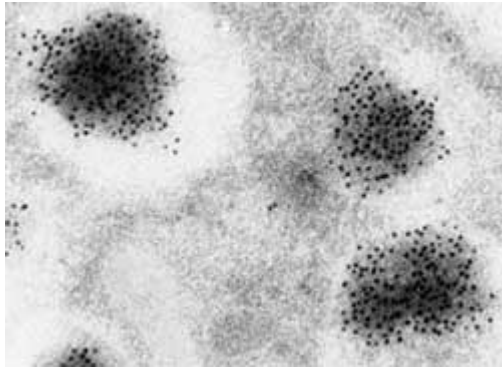
1. Gentranskription
2. Translation durch membrangebundene Polysomen
3. Prä-Prohormon
4. posttranslationelle Modifikationen im rER und Golgi-Apparat (Entfernung von Signalsequenzen, Faltungen, Glykosilierungen)
5. Prohormon
6. Hormon
7. Speicherung in Granula (z.B. in β -Zellen von Pankreas-Inselzellen)



Lokalisation von Proinsulin (braun) im paranukleären Zytoplasma von β -Zellen des endokrinen Pankreas (im Gebiet des Golgi-Apparates). Monoklonaler Antikörper gegen Proinsulin.



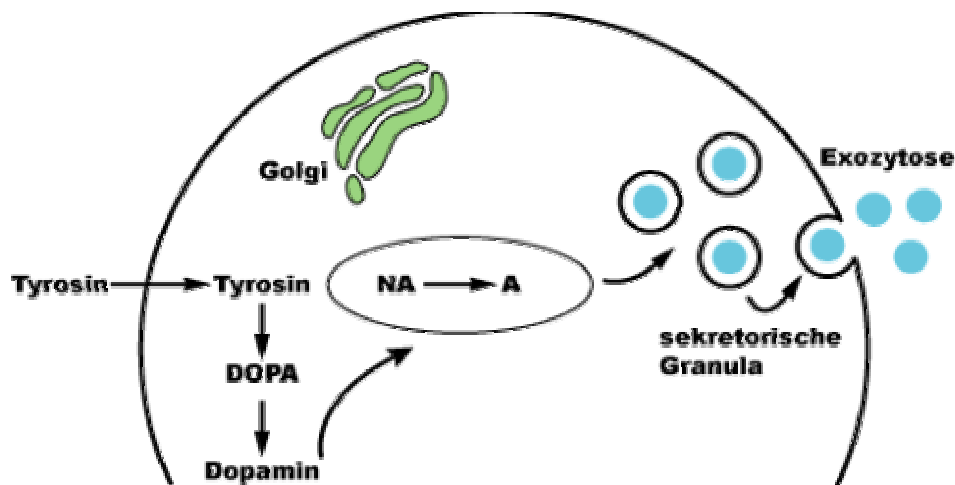
Darstellung von mRNA von Insulin (braun-schwarz) in einem Insulinom. Reaktionsprodukt vorwiegend perinukleär im Zytoplasma der Zellen. Technik: in situ Hybridisierung.



Immun-electronenmikroskopische Lokalisation von Insulin (kleine schwarze Gold-Partikel) in Sekretgranula einer insulinproduzierenden β -Zelle des endokrinen Pankreas. Monoklonaler Antikörper gegen Insulin; Protein A-Gold Technik.

Copyright-Hinweis
Aus Böcker, W.; Denk, H.; Heitz, Ph.U.; (Hrsg.)
Pathologie, 2.Auflage, 2001
Urban & Fischer Verlag, München, Jena. Mit freundlicher Genehmigung des Verlages.

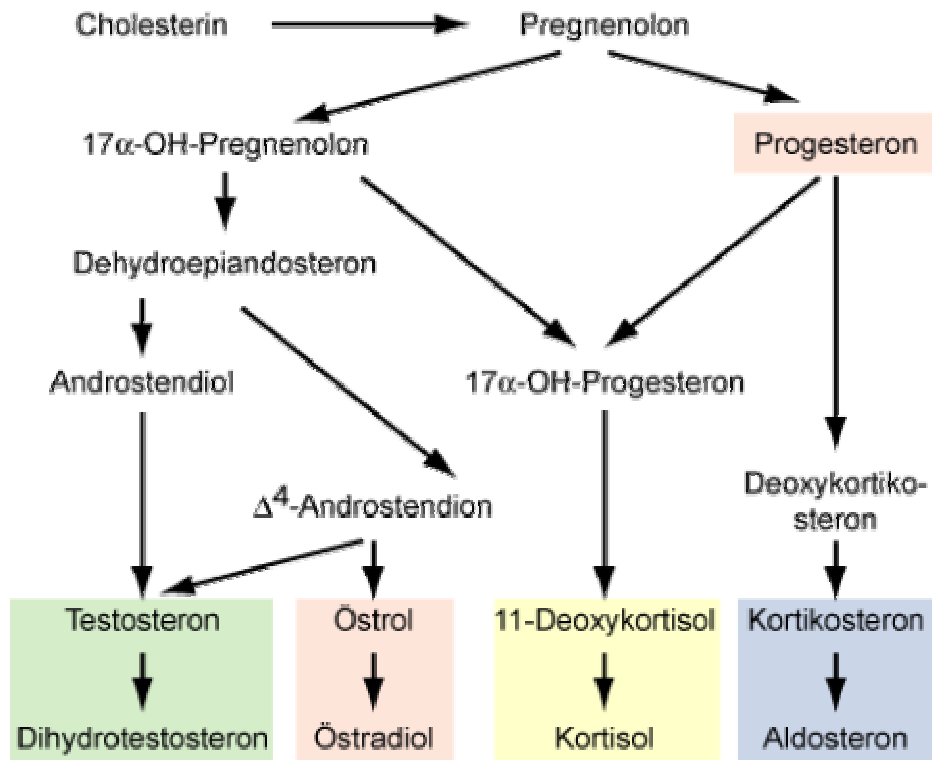
Biosynthese von Amino- und Aminosäurederivathormonen



Synthese aus Aminosäuren

Beispiel: Tyrosin \rightarrow DOPA \rightarrow Dopamin \rightarrow Noradrenalin (NA) \rightarrow Adrenalin (A) (z.B. in chromaffinen Zellen der Nebenniere)

Biosynthese von Steroidhormonen



Synthese aus Cholesterin oder durch Umwandlung von anderen Steroidhormonen.

rot: weibliche Sexualhormone
 grün: männliche Sexualhormone
 gelb: Glukokortikoide
 blau: Mineralokortikoide

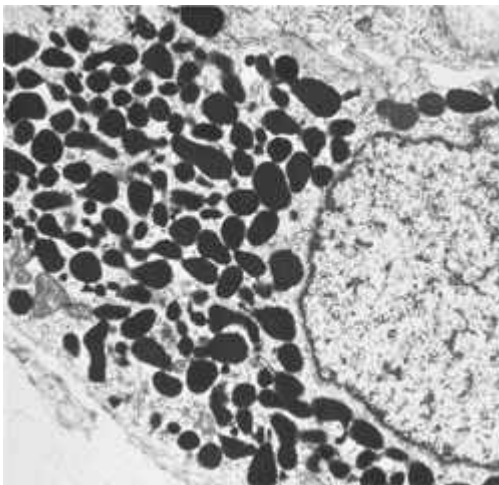
Speicherung

Speicherung von Hormonen

Die Speicherkapazität der endokrinen Zellen ist in der Regel gering.

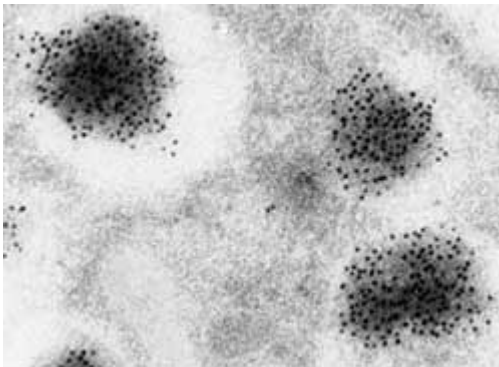
Ausnahme: Speicherung von Thyroxin und Trijodthyronin in den Follikeln der Schilddrüse (Bedarf für einige Wochen gedeckt)

- **Proteine und Polypeptide** werden in sekretorischen Granula verschiedener endokriner Zellen gespeichert (Bedarf für Stunden bis einen Tag gedeckt).



Elektronenmikroskopische Aufnahme einer Serotonin-produzierenden Zelle des Dünndarms: schwarze (osmiophile) Sekretgranula im Zytoplasma der Zelle. Rechts der Zellkern.

Copyright-Hinweis
Aus Böcker, W.; Denk, H.; Heitz, Ph.U.; (Hrsg.)
Pathologie, 2.Auflage, 2001
Urban & Fischer Verlag, München, Jena. Mit freundlicher Genehmigung des Verlages.



Immun-elektronenmikroskopische Lokalisation von Insulin (kleine schwarze Gold-Partikel) in Sekretgranula einer insulinproduzierenden B-Zelle des endokrinen Pankreas. Monoklonaler Antikörper gegen Insulin; Protein A-Gold Technik.

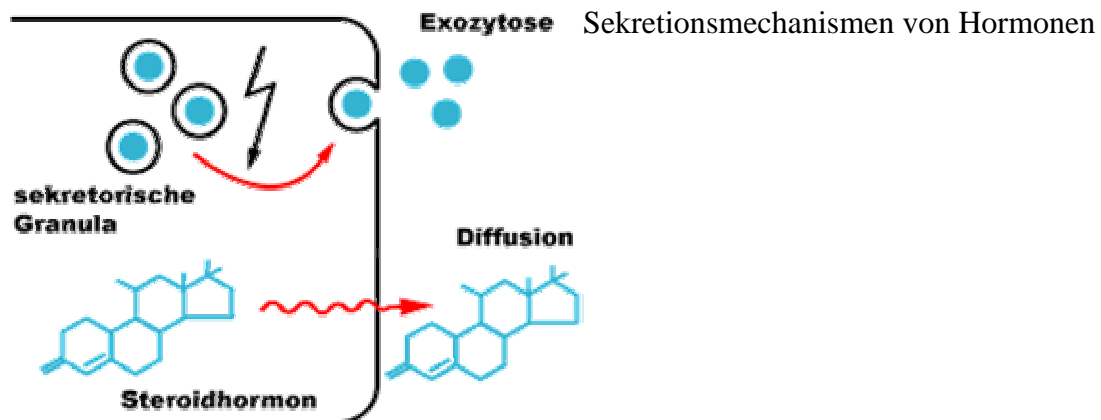
Copyright-Hinweis
Aus Böcker, W.; Denk, H.; Heitz, Ph.U.; (Hrsg.)
Pathologie, 2.Auflage, 2001
Urban & Fischer Verlag, München, Jena. Mit freundlicher Genehmigung des Verlages.

- **Noradrenalin und Adrenalin** werden in Granula der chromaffinen Zellen gespeichert (Bedarf für Minuten bis Stunden gedeckt).
- **Steroidhormone** werden nicht gespeichert.

Sekretion

Sekretion von Hormonen

- **Exozytose** von sekretorischen Granula (Fusion mit der Zellmembran) auf ein bestimmtes Signal hin (z.B. Ca^{++} -vermittelt)
- **Diffusion** durch die Plasmamembran bei lipophilen Hormonen (Steroidhormone)



Transport

Transport von Hormonen

Grundsätzliches

- bestimmte Hormone sind für den Transport im Blut an Trägerproteine gebunden.
- die Trägerproteine werden in der Leber gebildet.
- der Anteil des gebundenen Hormones ist je nach Hormonart verschieden.
- nur das freie Hormon kann an den Rezeptor binden.
- es stellt sich ein Gleichgewicht zwischen freiem und gebundenem Hormon ein.

Hydrophobe Hormone

- schlecht wasserlösliche Hormone (z.B. Steroid- und Schilddrüsenhormone) sind für den Transport über die Blutbahn an spezifische Trägerproteine gebunden.

Hydrophile Hormone

- gut wasserlösliche Hormone (z.B. Insulin, TSH, LH) benötigen in der Regel keine Transportproteine.
- Ausnahme: IGF-1 besitzt verschiedene Bindungsproteine.
- Faktoren, welche die Bindungsproteine beeinflussen, führen zu einer Änderung der Konzentration des gebundenen Hormons:

Veränderung der Konzentration der Bindungsproteine

- Östrogene (Schwangerschaft) erhöhen die Konzentration von Sex-Hormone-Binding Globuline (SHBG), Thyroxin-Binding Globuline (TBG), Corticosteroid-Binding Globuline (CBG)
→ Erhöhung der Gesamthormon-Konzentration.
- Hyperthyreose erhöht die Konzentration von SHBG.
- Eiweissmangel (Mangelernährung, nephrotisches Syndrom) führt zur Erniedrigung der Konzentration der Bindungsproteine.
→ Abnahme der Gesamthormonkonzentration

Verdrängung aus der Proteinbindung

- z.B. durch Medikamente mit hochaffiner Plasmaeiweissbindung.

Da sich ein Gleichgewicht zwischen freiem und gebundenem Hormon einstellt, führen Veränderungen der Bindungsproteine nicht zu endokriner Unter- oder Überfunktionen.

Diagnostische Konsequenz: wenn möglich Konzentration des freien Hormons bestimmen.

Abbau und Ausscheidung

Halbwertszeiten, Abbau und Ausscheidung von Hormonen

Peptidhormone

kurze Halbwertszeiten (einige Minuten)

werden durch Proteolyse abgebaut (z.B. in Leber oder Niere)

Katecholamine

kurze Halbwertszeiten

werden durch zwei Enzymsysteme: Monoaminoxidase (MAO) und Catechol-O-Methyltransferase (COMT) abgebaut

Steroidhormone

kurze Halbwertszeiten

werden durch Biotransformation in hydrophile Metaboliten umgewandelt und ausgeschieden

Schilddrüsenhormone

lange Halbwertszeiten (mehrere Tage)

werden dejodiniert und durchlaufen mehrere Biotransformationsreaktionen (Decarboxylierungen, Glukuronidierungen etc.) in der Leber

Mechanismen

Hormonwirkung an Rezeptoren

- Hormone wirken durch Bindung an spezifische Rezeptoren
- Hormonrezeptoren müssen hochspezifisch das richtige Hormon erkennen und eine hohe Bindungsaffinität aufweisen (übliche Hormonkonzentrationen sind 10^{-11} bis 10^{-9} mol/L)
- die Spezifität wird definiert durch den Hormonrezeptor
- die Bindung des Hormons an den Rezeptor ist reversibel und nichtkovalent (hydrophobe Wechselwirkungen, Salzbindungen, van der Waals-Kräfte)
- die Bindung des Hormons löst eine Konformationsänderung des Rezeptors aus
- nach der Bindung leiten die Rezeptoren die Information an die Zelle weiter (Transduktion der Information), wodurch komplexe intrazelluläre Signaltransduktionskaskaden ausgelöst werden: Proteinphosphorylierungen, Enzymaktivierungen u. a. = (Postrezeptor-Effekte)
- Hormonrezeptoren lassen sich in **membranassoziierte** und **intrazelluläre** Rezeptoren unterteilen
 - **Membranassoziierte Hormonrezeptoren**
Polypeptide und Katecholamine (polare Hormone) binden an Rezeptoren, die mit der Zellmembran assoziiert sind
 - **Intrazelluläre Hormonrezeptoren**
Steroid- und Schilddrüsenhormone (lipophile Hormone) binden an Rezeptoren, die intrazellulär lokalisiert sind

Membranassoziierte Hormonrezeptoren

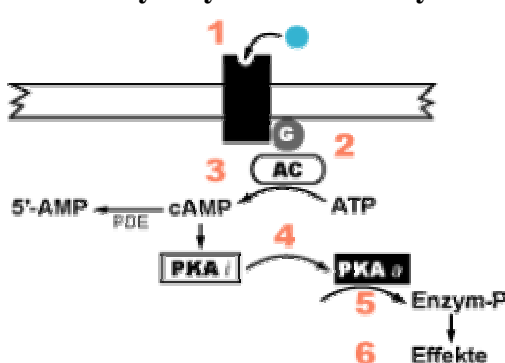
Struktur und Funktionsweise von membranassoziierten Hormonrezeptoren

- bestehen aus einer bis mehreren verschiedenen Untereinheiten (z.B. α -, β -Untereinheit)
- bestehen in der Regel aus:
 - einem *extrazellulären Anteil*: bindet das Hormon
 - einem *transmembranösen Anteil*: bildet die «Verankerung» des Rezeptors
 - einem *intrazellulären Anteil*: enthält die Effektor-domäne und interagiert mit dem second messenger-System
- verschiedene Hormone können über das gleiche second messenger-System wirken, bzw. ein Hormon-Rezeptorkomplex kann verschiedene second messengers aktivieren
- die membranassoziierten Rezeptoren lösen eine Reihe unterschiedlicher Reaktionen aus:
 - Aktivierung oder Hemmung von Enzymen
 - Regulation intrazellulärer Transportprozesse
 - Aktivierung von Membrantransportprozessen
 - Regulation der Genexpression

Beispiele von second messenger-Systemen:

Adenylatzyklase-cAMP-System	Phospholipase C-System	Guanylatzyklase-System	Tyrosinkinase-System
Aktivierend β -adrenerge Wirkung, GRF, CRH, LH, FSH, TSH, ADH, ACTH, PTH, Glukagon, Prostaglandine Hemmend α 2-adrenerge Wirkung, Acetylcholin (muskarinische Wirkung), Dopamin, Somatostatin, Angiotensin II, Opiode	α 1-adrenerge Wirkung, Acetylcholin, Dopamin, GnRH, TRH, PTH, Angiotensin II, ADH, PGF-2 α , Thromboxan A ₂ , Endoperoxide, Leukotriene, Bradykinin, Substanz P, Endothelin, Neuropeptid Y	Acetylcholin, Atrial Natriuretische Factor (ANF), Histamin, Bradykinin, Endothelium-Derived Releasing Factor (EDRF)	Insulin, Macrophage-Colony Stimulating Factor (M-CSF), Platelet-Derived Growth Factor (PDGF)

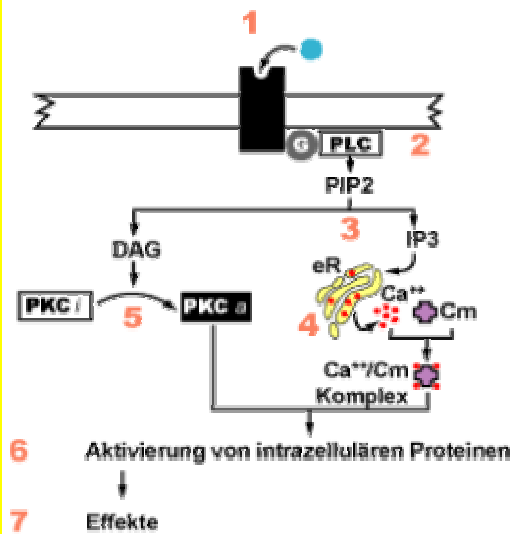
Das Adenylatzyklase-cAMP-System:



1. Hormonbindung
2. Aktivierung der Adenylatzyklase via G-Protein
3. Bildung von cAMP
4. Aktivierung der Proteinkinase A (PKA *i* → PKA *a*)
5. Phosphorylierung von Enzymen durch PKA
6. intrazelluläre Effekte

G: G-Protein, AC: Adenylatzyklase, cAMP: zyklisches AMP, PDE: Phosphodiesterase, PKA *i/a*: Proteinkinase A inaktiv/aktiv

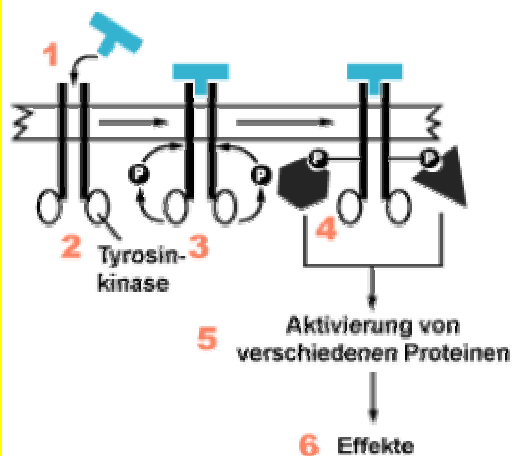
Das Phospholipase C-PIP₂-System



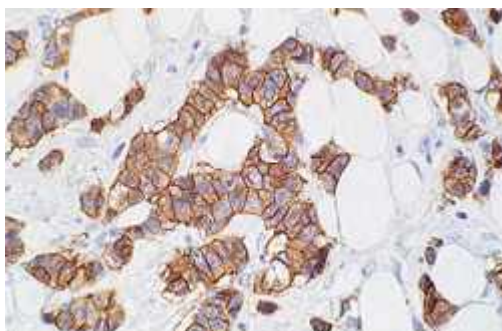
1. Hormonbindung
2. Aktivierung der Phospholipase C (PLC) via G-Protein
3. PLC spaltet Phosphatidylinositolbiphosphat (PIP₂) in Diazylglyzerin (DAG) und Inositoltriphosphat (IP₃)
4. IP₃ führt zu einer Erhöhung des intrazellulären Kalziums, welches wiederum via spezielle Rezeptoren (Calmodulin) verschiedene Enzyme aktiviert
5. DAG aktiviert die Proteinkinase C (PKC *i* → PKC *a*)
6. Aktivierung von intrazellulären Proteinen
7. intrazelluläre Effekte

G: G-Protein, **PLC:** Phospholipase C, **PIP₂:** Phosphatidylinositolbiphosphat, **DAG:** Diazylglyzerin, **IP:** Inositoltriphosphat, **Cm:** Calmodulin, **PKC *i/a*:** Proteinkinase C inaktiv/aktiv, **eR:** endoplasmatisches Retikulum

Das Tyrosinkinase-System:



1. Hormonbindung
2. Aktivierung der intrinsischen Tyrosinkinase
3. eine/mehrere Autophosphorylierungen am Rezeptorprotein durch Tyrosinkinase
4. verschiedene Proteine binden an die phosphorylierten Tyrosin-Reste
5. Aktivierung von verschiedenen Proteinen
6. intrazelluläre Effekte

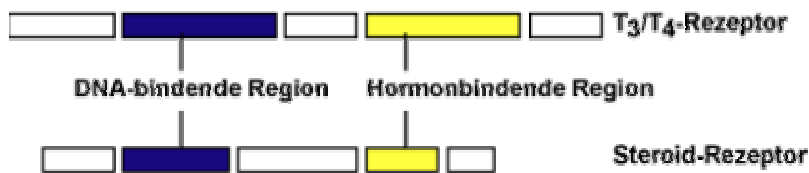


Immunzytochemische Lokalisation (braun) von HER-2/neu-Rezeptoren auf der Zellmembran von Zellen eines Mammakarzinoms

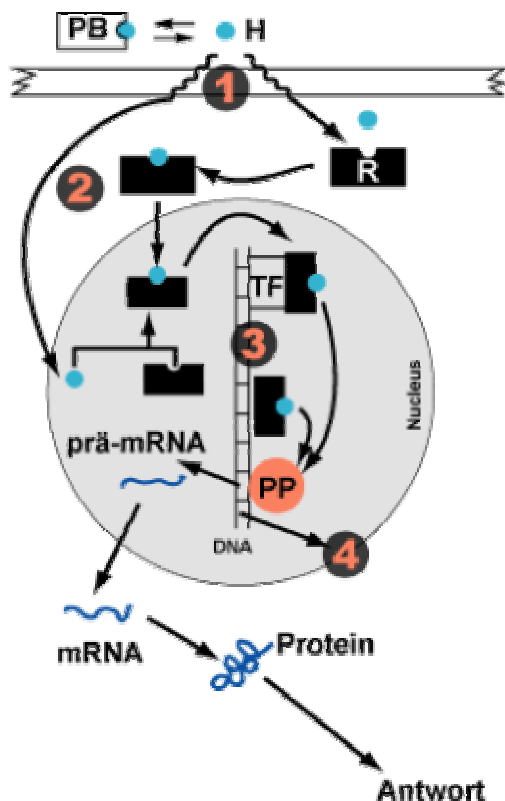
Zellkernrezeptoren

Struktur und Funktion von Zellkernrezeptoren

- Zellkernrezeptoren sind spezielle Rezeptorproteine, die entweder im Zytoplasma oder direkt im Kern liegen.
- Zellkernrezeptoren sind charakterisiert durch eine hormonbindende Region und eine DNA-bindende Region.



Funktionsweise von Zellkernrezeptoren:

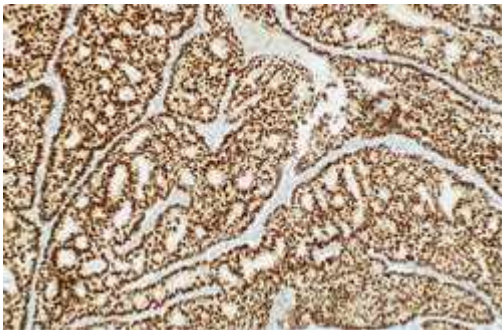


1. lipophiles Hormon diffundiert durch Zellmembran
2. Bindung an Rezeptor im Zytoplasma/Nukleus
3. Rezeptor-Hormon-Komplex bindet an spezifische DNA-Region
4. Aktivierung/Hemmung bestimmter Gene

PB: plasmatisches Bindungsprotein, **H**: Hormon, **R**: Rezeptor, **TF**: Transkriptionsfaktor, **PP**: Protein, das proximalen Promoter bindet



Immunzytochemische Lokalisation (braun) von Östradiol-Rezeptoren im Zellkern von Epithelzellen eines Ausführungsganges der Mamma (Reaktionsprodukt braun-schwarz). Die Myoepithelzellen (ausen) zeigen keine Reaktion.



Immunzytochemische Lokalisation von Östradiol-Rezeptoren (braun) im Kern von Zellen eines Mammakarzinoms.

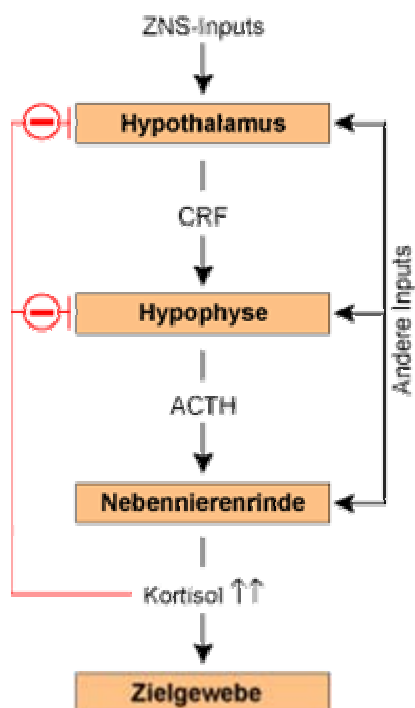
Regulation

Regulation der Hormonsekretion

- die effektive **Hormonkonzentration** wird durch mehrere Faktoren bestimmt wie:
Produktionsrate, Bindung an Rezeptoren des Zielgewebes und Abbau
- es existieren verschiedene **Regulationsmechanismen**, wobei
Rückkoppelungsmechanismen (positive/negative Feedback-Regulation) eine
besonders wichtige Stellung einnehmen

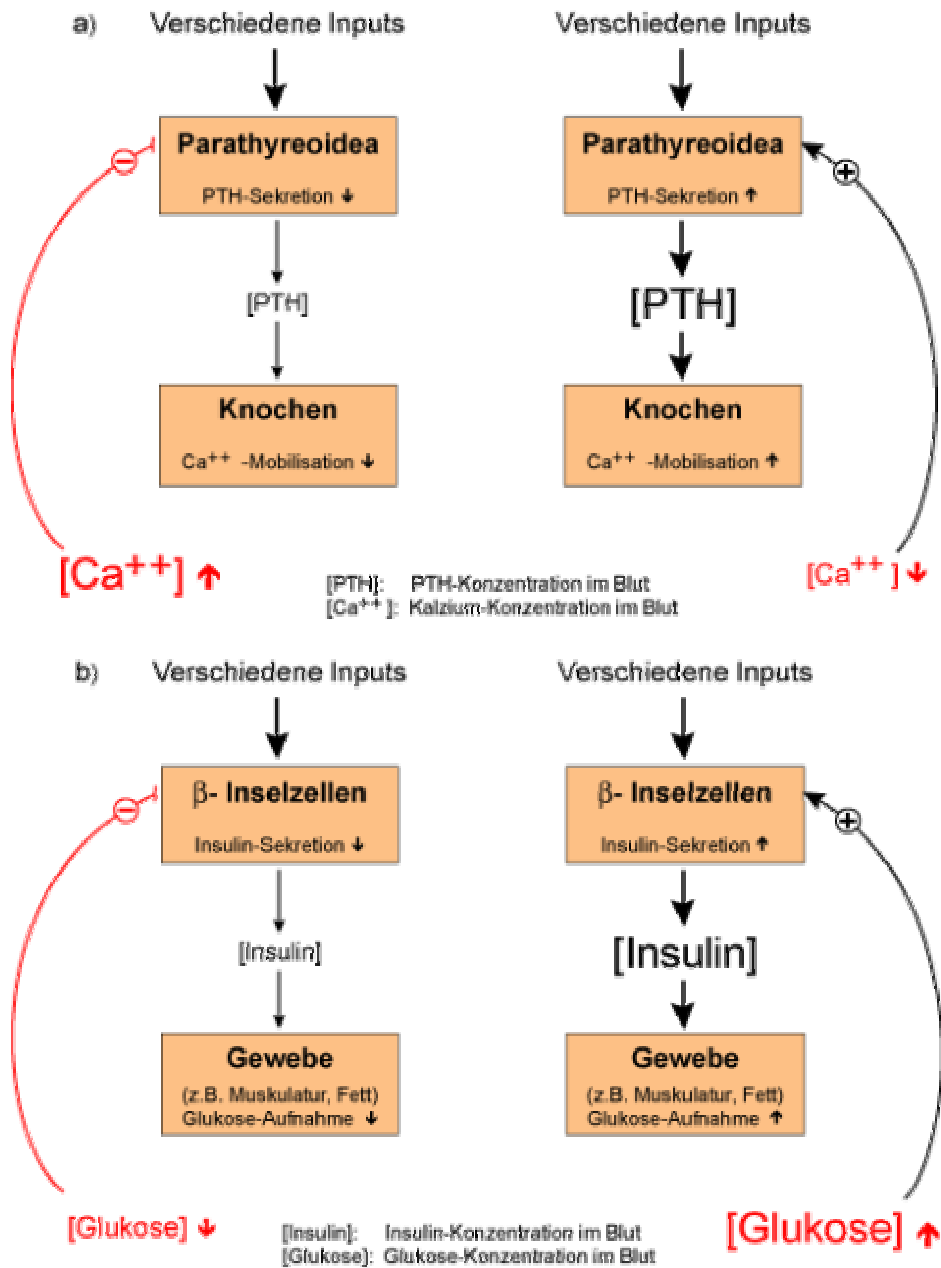
Negativer indirekter Feedback-Mechanismus

z.B.: Hypothalamus-HVL-NNR-Achse



Direkter Feedback-Mechanismus

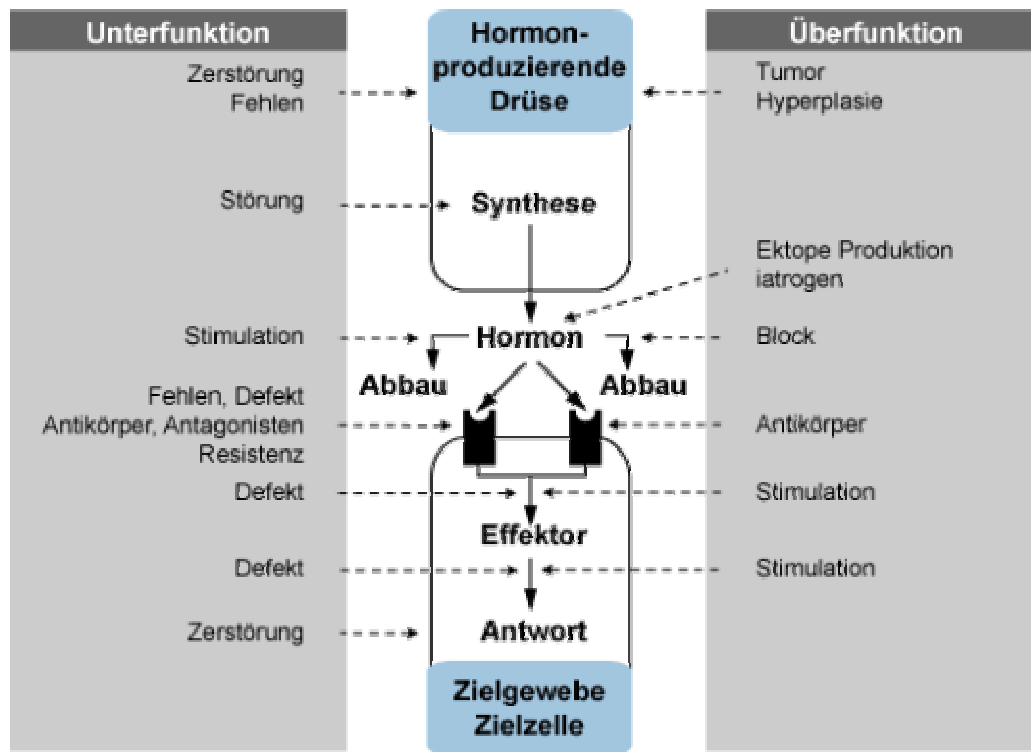
z.B.: Parathyreoidea (a), β -Inselzellen (b)



Störungen des endokrinen Systems

Ursachen für Störungen des endokrinen Systems

Störungen des endokrinen Systems lassen sich grundsätzlich in Unterfunktionen und Überfunktionen einteilen



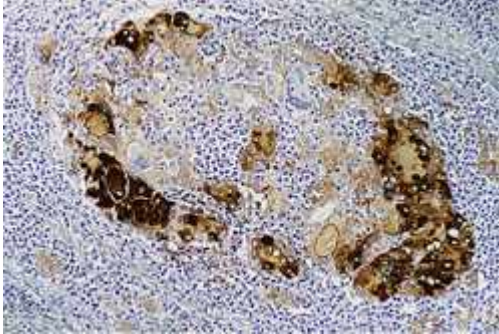
Unterfunktion des endokrinen Systems

Fehlen der endokrinen Drüse

- angeborenes Fehlen einer Drüse durch **Agenesie** (z.B. Athyreose)
- Unvollständige Entwicklung der endokrinen Drüse: **Hypoplasie**

Zerstörung der endokrinen Drüse

- am häufigsten: **Autoimmunerkrankungen** (z.B. Hypothyreose, M. Addison)



Hochgradige Zerstörung des Schilddrüsenparenchyms durch eine chronische lymphozytäre Thyreoiditis mit wenigen, desorganisierten Resten von Schilddrüsenparenchym mit noch geringgradig erhaltener Produktion von Thyreoglobulin (braun). Das Thyreoglobulin kann nicht mehr sezerniert werden. Copyright-Hinweis
Aus Böcker, W.; Denk, H.; Heitz, Ph.U.; (Hrsg.)
Pathologie, 2.Auflage, 2001
Urban & Fischer Verlag, München, Jena. Mit freundlicher Genehmigung des Verlages.

- **Blutungen/Infarkte** (z.B. Nekrose der Hypophyse nach grossem Blutverlust)



Zerstörung einer Nebenniere durch akute Blutung und Nekrose.

- **Infektionen** (z.B. eitrige Thyreoiditis, Tuberkulose der NNR)
- Tumoren mit Verdrängung des hormonproduzierenden Gewebes (z.B. Kraniopharyngeom)

Hormonsynthesestörungen

- **angeborene** Enzymmängel (z.B. Hydroxylasemangel beim AGS)
- **erworbene** Enzymmängel (z.B. Vitamin-D-resistente Rachitis bei Nierenschäden)
- **Substratmangel** (z.B. endemischer Kretinismus bei Jodmangel)



Substratmangel: grosse Struma (Gewicht 580 g) d.h. deutliche knotige Vergrößerung der Schilddrüse wegen Jodmangels.

Copyright-Hinweis
Aus Böcker, W.; Denk, H.; Heitz, Ph.U.; (Hrsg.)
Pathologie, 2.Auflage, 2001
Urban & Fischer Verlag, München, Jena. Mit freundlicher
Genehmigung des Verlages.

Störungen der Hormonwirkung - Hormonresistenz

- fehlende/defekte Hormonrezeptoren (z.B. defekte GH-Rezeptoren bei Laron-Zwergen; fehlende Testosteronrezeptoren bei testikulärer Feminisierung)
- Postrezeptordefekte mit Störung der Signaltransduktion (z.B. bei Diabetes mellitus Typ 2)
- Zerstörung des Zielgewebes (z.B. Glukagonresistenz bei grossen Leberparenchymschäden)
- Down-Regulation von Rezeptoren (z.B. GnRH-Resistenz bei Therapie mit GnRH-Analoga)

Überfunktion des endokrinen Systems Überproduktion von Hormonen

- **Tumor** (häufigste Ursache):
Tumor einer endokrinen Drüse (z.B. Morbus Cushing bei Hypophysenadenom, Insulinom)



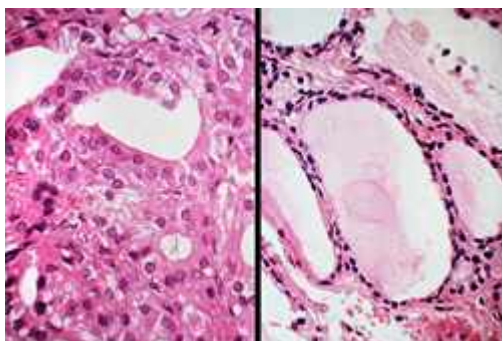
Insulinom, welches infolge einer gesteigerten Insulinsekretion eine hyperinsulinämische Hypoglykämie induziert hat.

- **Hyperplasie einer endokrinen Drüse:**
 - Störung des Feedback-Mechanismus (z.B. bilaterale Nebennierenrinden-Hyperplasie infolge der ACTH-Produktion eines Mikroadenoms der Hypophyse).



Hyperplasie beider Nebennieren (deutlich verdickte Rinde, normale Dicke: ca. 1 mm).

- konstitutiv aktivierte G-Proteine (z.B. beim toxischen Adenom der Schilddrüse, pubertas praecox beim McCune Albright Syndrom [sog. «G-protein diseases»])



Aktives (toxisches) Adenom der Schilddrüse mit Hyperplasie und Hypertrophie der Follikel­epithelzellen (links); atrophisches Schilddrüsenrestparenchym (rechts) infolge fehlender TSH-Stimulation durch die Hypophyse

Copyright-Hinweis
Aus Böcker, W.; Denk, H.; Heitz, Ph.U.; (Hrsg.)
Pathologie, 2. Auflage, 2001
Urban & Fischer Verlag, München, Jena. Mit freundlicher Genehmigung des Verlages.

- ektopische Produktion von Hormonen (paraneoplastisch): maligne Tumoren können Hormone produzieren (z.B. ektope ACTH-Produktion beim Bronchus-Karzinom)

Autoimmune Mechanismen

- Autoantikörper, die Hormonrezeptoren stimulieren (z.B. TSH-Rezeptor- Antikörper bei Morbus Basedow)

Iatrogene Ursachen

- exogene Zufuhr von Hormonen (z.B. iatrogenes Cushing-Syndrom bei hochdosierter Kortikoid-Therapie)

Grundlagen der Diagnostik

Klinik

Anamnese und klinische Untersuchung bei endokrinologischen Erkrankungen

- **Anamnese** und **klinische Untersuchung** stehen am Anfang jeder Diagnostik
- sie liefern wichtige Informationen über das zeitliche Auftreten, den Schweregrad, die Lokalisation von Symptomen etc. (vgl. unten stehende Tabelle)
- sie bestimmen den Verlauf der weiteren Diagnostik und vermeiden unnötige Untersuchungen
- sie bilden den Interpretationsrahmen für die Auswertung von laborchemischen Befunden und anderer diagnostischer Massnahmen (apparativ, bildgebend)

Mögliche Manifestationen endokriner Krankheiten	
<p>Abdominalschmerzen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Addisonkrise • diabetische Ketoazidose • Hyperparathyreoidismus <p>Amenorrhoe/Oligomenorrhoe</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ovarialinsuffizienz • Prolaktinome • adrenogenitales Syndrom • Cushing-Syndrom • Hypopituitarismus • Hypothyreose • Nebenniereninsuffizienz <p>Kopfschmerzen</p> <ul style="list-style-type: none"> • hypertensive Episoden (Phäochromozytom) • Hypoglykämie • Hypophysentumoren <p>Müdigkeit/Schwäche</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cushing-Syndrom • Diabetes mellitus • Hypothyreose • Hyperthyreose • Morbus Addison 	<p>Diarrhoe</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hyperthyreose • metastasierende neuroendokrine Tumore des Darmes (Karzinoide) • medulläres Schilddrüsenkarzinom <p>Obstipation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hyperkalzämie • Hypothyreose • Phäochromozytom <p>Gewichtsverlust</p> <ul style="list-style-type: none"> • endokriner Tumor • Hyperthyreose • Typ 1 Diabetes mellitus • Nebenniereninsuffizienz • Panhypopituitarismus • Phäochromozytom <p>Gewichtszunahme</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cushing-Syndrom • Hypothyreose • Insulinom • Hypophysentumoren

Laborchemische Methoden

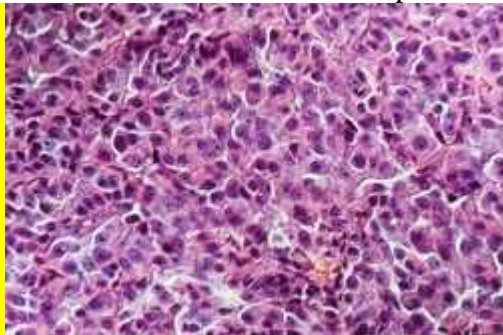
Bestimmung der basalen Hormonkonzentration

- Hormonkonzentrationen im Plasma werden meist durch Immunoassays (RIA, ELISA) bestimmt
- die Bestimmung der freien Hormonkonzentration ermittelt den Anteil des Hormones, der aktiv ist (d.h. an den Rezeptor bindet)
- Beispiele: freies T₃ und T₄ (fT₃/fT₄), freies Testosteron

Nachteile

- ev. zu geringe Sensitivität: zum Teil liegen basale Hormonkonzentrationen unter der Nachweisgrenze
- ev. Interaktionen, die das Resultat verfälschen können (z.B. Medikamente, andere Erkrankungen)
- zeitliche Einschränkung

Bei Hormonen mit kurzer Halbwertszeit (Katecholamine, Kortisol) spiegelt der Laborwert nur die Hormonkonzentration zum Zeitpunkt der Blutentnahme wider



Grosszelliges Hypophysenadenom mit GH-Produktion: Akromegalie. HE-Färbung.

Copyright-Hinweis
Aus Böcker, W.; Denk, H.; Heitz, Ph.U.; (Hrsg.)
Pathologie, 2.Auflage, 2001
Urban & Fischer Verlag, München, Jena. Mit freundlicher
Genehmigung des Verlages.

Episodische Anstiege der Hormonkonzentration (z.B. zirkadiane Rhythmik der Kortisolsekretion, anfallsartige Katecholaminausschüttung beim Phäochromozytom) werden durch Messung der basalen Hormonkonzentrationen ev. nicht erfasst

Bestimmung von Hormon- und Metabolitenkonzentrationen im Urin

- die Bestimmung erfolgt meist im 24h-Sammelurin oder als Quotient in Relation zur Kreatininausscheidung
- eignet sich besonders zur Erfassung einer Übersekretion von Hormonen mit kurzer Halbwertszeit (z.B. Katecholamine -> Phäochromozytom) oder zirkadianer Rhythmik (z.B. Kortisol -> M. Cushing)

Nachteile

- die Hormone und Metaboliten unterliegen einer renalen «Bearbeitung» (Filtration, Rückresorption, Sekretion)
- nur ein Bruchteil der täglich produzierten Hormonmenge erscheint im Urin (z.B. Kortisol: 1-3%)

Endokrinologische Funktionsteste

Stimulationsteste

werden angewandt bei einer vermuteten Unterfunktion einer endokrinen Drüse

Prinzip

- Verabreichung eines Hormons (z.B. hypothalamischer releasing-factor, HVL-Hormon)
- Messung der entsprechenden Hormonkonzentrationen und Vergleich mit dem Basalwert

Aussage

- kein Ansteigen der Hormonkonzentration nach Verabreichung des Hormons lässt auf eine Unterfunktion schliessen

Beispiele

- GRF-Stimulationstest bei Verdacht auf GH-Mangel
- ACTH-Stimulationstest bei Verdacht auf NNR-Insuffizienz

Suppressionsteste

werden angewandt bei einer vermuteten Überfunktion einer endokrinen Drüse

Prinzip

- Verabreichung einer Substanz, die die Hormonsekretion hemmt oder den Feedback-Mechanismus unterbricht (z.B. Kortisol, Glukose)
- Messung der entsprechenden Hormonkonzentrationen und Vergleich mit dem Basalwert

Aussage

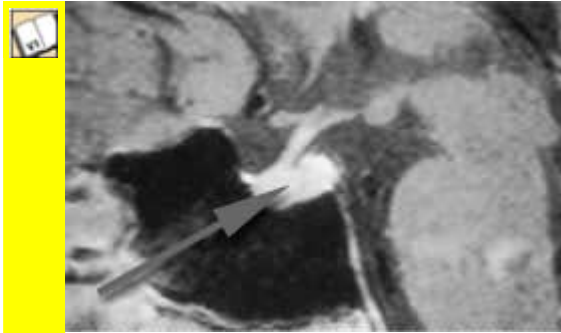
- bei einer normalen Funktion mit intakter Regulation supprimiert die von aussen zugeführte Substanz die Produktion der entsprechenden Hormone ausreichend
- bei pathologischen Zuständen (d.h. autonomer Hormonproduktion) ist die Suppression unvollständig oder aufgehoben

Beispiele

- Glukosesuppressionstest bei Verdacht auf GH-Übersekretion (Akromegalie)

Weitere diagnostische Möglichkeiten Bildgebende Untersuchungen (Ultraschall, CT, MRI)

- Visualisierung von endokrinen Drüsen (z.B. Hypophyse, Nebennieren, Schilddrüse) und eventuellen Veränderungen.
- Lokalisation und Grössenbestimmung von Tumoren.



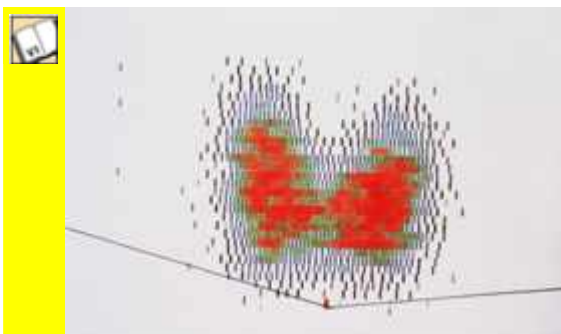
MRI der Hypophyse mit Darstellung eines intrasellären Adenoms (→).



Darstellung einer Schilddrüsenzyste (→) im Ultraschall.

Nuklearmedizinische Untersuchungen

- Szintigraphie mit radioaktiv-markierten Substraten (Nuklide) für Funktionsdiagnostik endokriner Drüsen: Iod- (oder Technetium-) Szintigraphie bei Hyperthyreose; MIBG-Szintigraphie bei Phäochromozytom; Octreotid-Szintigraphie bei neuroendokrinen Tumoren



Beispiel einer szintigrafischen Darstellung der Schilddrüse.

Morphologische- und molekularbiologische Untersuchungen

Morphologisch

- Feinnadelpunktion -> Zytopathologie
(z.B. Feinnadelpunktion bei Schilddrüsentumor)
- Biopsie -> Histopathologie
(z.B. Klärung der Dignität eines endokrinen Tumors)

Molekularbiologisch

- Untersuchung von normalen Zellen auf Mutationen der Keimlinie
- Untersuchung von verändertem Gewebe (z.B. Tumor) auf Mutationen

Grundzüge der Therapie

Therapie bei endokriner Unterfunktion

- Substitution des Hormons/der Hormone durch z.B. synthetische Hormone/Analoga (meist rekombinant hergestellt).

Beispiele:

- Therapie des Diabetes mellitus mit (rekombinant-hergestelltem) Insulin.
- Therapie bei Hypothyreose: Substitution mit L-Thyroxin (synthetisch hergestellt).

Therapie bei endokriner Überfunktion

- Operative Entfernung von Tumoren (z.B. transsphenoidale Tumorexstirpation bei Hypophysenadenom)
- medikamentöse Therapie: Hormon-Antagonisten oder -Agonisten (z.B. Dopamin-Rezeptor-Agonist bei Hyperprolaktinämie); Enzymhemmer (Hemmung der Kortisolsynthese mit Aminoglutethimid bei inoperablem Nebennierentumor)
- nuklearmedizinische Elimination von Gewebe durch Nuklide (^{131}J) oder radioaktive Medikamente (z.B. Radiojodtherapie bei Hyperthyreose, Radiojodelimination bei Schilddrüsen-Karzinom)
- Radiotherapie (externe Bestrahlung): meist adjuvant bei nicht vollständig entfernbaren Tumoren

Infos zu diesem Kapitel.....	2
Lernziele, geschätzter Zeitaufwand, Dossiers und MC-Fragen zum Kapitel Grundlagen.	2
Begriffe und Definitionen	3
Übertragung von Informationen durch Hormone.....	3
first messengers	3
second messengers	3
Hormone.....	4
<i>Unterteilung der Hormone in Klassen</i>	5
3 Hormonklassen.....	5
Die Protein- und Polypeptidhormone.....	5
Die Amino- und Aminosäurenderivate	6
Die Steroidhormone	7
<i>Biosynthese</i>	8
Biosynthese von Protein- und Polypeptidhormonen.....	8
Biosynthese von Amino- und Aminosäurederivathormonen.....	9
Biosynthese von Steroidhormonen.....	10
<i>Speicherung</i>	11
Speicherung von Hormonen.....	11
<i>Sekretion</i>	12
Sekretion von Hormonen	12
<i>Transport</i>	13
Transport von Hormonen	13
<i>Abbau und Ausscheidung</i>	14
Halbwertszeiten, Abbau und Ausscheidung von Hormonen	14
Peptidhormone	14
Katecholamine.....	14
Steroidhormone	14
Schilddrüsenhormone.....	14
<i>Mechanismen</i>	15
Hormonwirkung an Rezeptoren	15
<i>Membranassoziierte Hormonrezeptoren</i>	16
Struktur und Funktionsweise von membranassoziierten Hormonrezeptoren	16
<i>Zellkernrezeptoren</i>	18
Struktur und Funktion von Zellkernrezeptoren.....	18
<i>Regulation</i>	20
Regulation der Hormonsekretion	20
Störungen des endokrinen Systems.....	22
Ursachen für Störungen des endokrinen Systems	22
Unterfunktion des endokrinen Systems.....	22
Fehlen der endokrinen Drüse	22
Zerstörung der endokrinen Drüse.....	23
Hormonsynthesestörungen.....	24
Störungen der Hormonwirkung - Hormonresistenz	24
Überfunktion des endokrinen Systems.....	25
Überproduktion von Hormonen	25
Autoimmune Mechanismen	26
Iatrogene Ursachen.....	26
Grundlagen der Diagnostik	27
<i>Klinik</i>	28
Anamnese und klinische Untersuchung bei endokrinologischen Erkrankungen.....	28

<i>Laborchemische Methoden</i>	29
Bestimmung der basalen Hormonkonzentration	29
Bestimmung von Hormon- und Metabolitenkonzentrationen im Urin	29
Endokrinologische Funktionsteste	30
Stimulationsteste	30
Suppressionsteste	30
<i>Weitere diagnostische Möglichkeiten</i>	31
Bildgebende Untersuchungen (Ultraschall, CT, MRI).....	31
Nuklearmedizinische Untersuchungen.....	31
Morphologische- und molekularbiologische Untersuchungen	32
Grundzüge der Therapie.....	33
Therapie bei endokriner Unterfunktion.....	33
Therapie bei endokriner Überfunktion	33