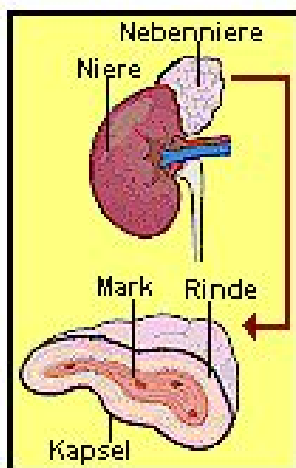


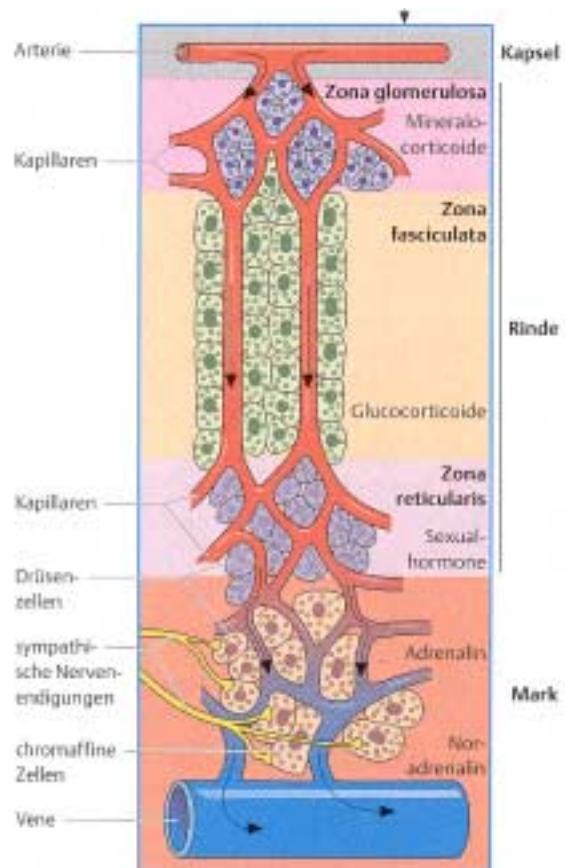
4. Nebennierenhormone

4.1. Die Nebenniere

Die Nebennieren (Glandulae suprarenales) sind innersekretorische Drüsen, die dem oberen Pol der Nieren aufgelagert sind. Man unterscheidet zwischen der festeren gelblichbraunen Rinde und dem weicheren, braunroten, an Nerven besonders reichen Mark. Beide Bestandteile der Nebenniere bilden unterschiedliche Hormone.



Obwohl die Nebenniere ein zentrales Organ des Hormonsystems ist, wiegt eine einzelne gesunde Nebenniere nur ungefähr 5-15 g.

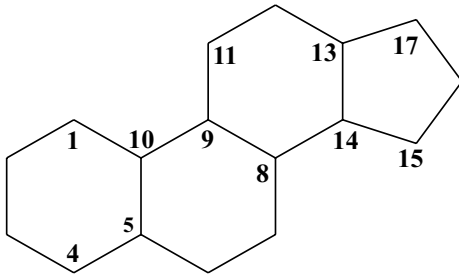


4.2. Die Nebennierenrinde

Die Nebennierenrinde (NNR; Cortex suprarenalis) lässt sich in drei verschiedene Schichten unterteilen, in welchen jeweils verschiedene Hormone sezerniert werden. Insgesamt sind über 40 verschiedene Hormone aus der Nebennierenrinde bekannt.

Alle in der Nebennierenrinde produzierten Hormone gehören zur Gruppe der Steroid-Hormone.

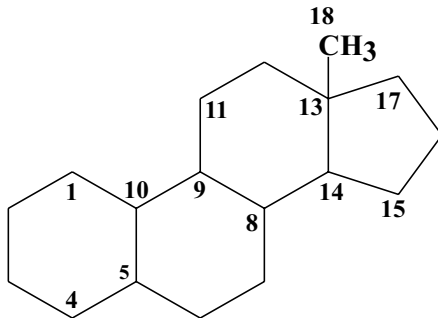
4.2.1. Grundgerüst der Steroide



Cyclopentanoperhydrophenantren: C17

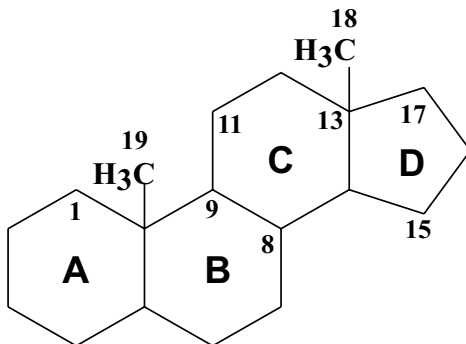
alt: Gonan, Steran

Grundgerüst der Steroide



Estran (Östran): C18

Grundgerüst der Östrogene (weibliche Sexualhormone)

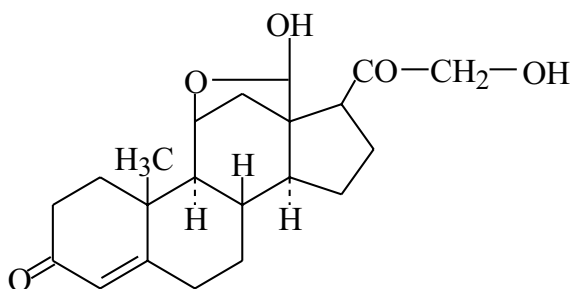


Androstan: C19

Grundgerüst der männlichen Sexualhormone

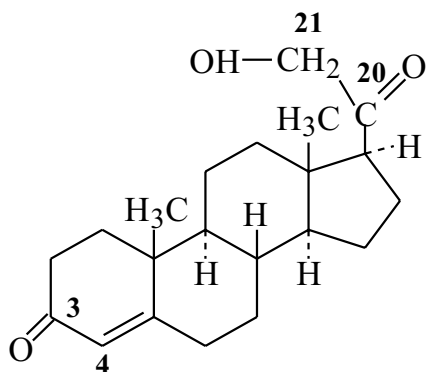
4.2.2. Aldosteron

Das Steroidhormon Aldosteron wird in der flachen, äußeren Schicht der Nebennierenrinde, der *Zona glomerulosa*, erzeugt. Genau wie sein Vorläufer, das ähnlich wirkende Steroid Cortexon, gehört Aldosteron zu der Gruppe der Mineralocorticoide.



Aldosteron (11 β ,21-Dihydroxy-3,20-dioxo-4-pregnen-18-al)

Aldosteron ist durch eine 4-stufige, zum Teil photochemische Synthese aus dem Hormon Corticosteron leicht zugänglich.



Cortexon

(21-Hydroxy-pregn-4-en-3,20-dion; 11-Desoxycorticosteron; Desoxycorticon; Reichsteins Substanz Q)

Cortexon kommt in der Nebennierenrinde natürlich vor. Es entsteht durch Hydroxylierung von Progesteron. Das Hormon wird in veresterter Form, z. B. als Cortexonacetat, als mineralcorticoides Hormon medizinisch verwendet.

Als typisches Mineralcorticoid spielt Aldosteron eine wichtige Rolle bei der Steuerung des Flüssigkeit- und Elektrolythaushaltes. Wenn im Körper zu wenig Flüssigkeit vorhanden ist, wird vermehrt Aldosteron gebildet. Das Hormon bewirkt, dass die Flüssigkeitsausscheidung durch die Nieren gebremst wird. Außerdem fördert es die Natrium-, Chlorid- und Hydrogencarbonat-Retention in den Nieren. Durch das vermehrte Zurückhalten von Natrium erhöht sich außerdem auch das Blutvolumen. Weiters sorgt Aldosteron für eine verstärkte Kalium-Ausscheidung mit dem Harn.

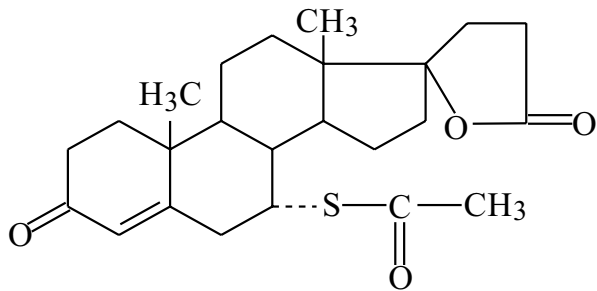
4.2.3. Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS)

Aldosteron bildet gemeinsam mit Renin und Angiotensin einen Regelkreis, der funktionell den Blutdruck und, wie bereits erwähnt, den Elektrolythaushalt beeinflusst. Ein erniedrigter Blutdruck, zum Beispiel aufgrund von Blutverlust, führt zu einer verstärkten Ausschüttung von Renin, einem Enzym, das in spezialisierten Zellen der Nieren produziert wird. Renin aktiviert im Plasma das Peptid Angiotensin I durch Abspaltung aus seinem Vorläuferprotein Angiotensinogen. Nach einer erneuten Abspaltung von zwei Aminosäuren durch das "angiotensin converting enzyme" (ACE) entsteht erst das biologisch aktive Oktapeptid Angiotensin II (Hypertensin). Angiotensin II verengt die Blutgefäße, was zu einer Erhöhung des Blutdrucks führt. Darüber hinaus regt es in der Nebennierenrinde die Ausschüttung von Aldosteron an. Durch den gesteigerten Blutdruck geht die Reninsekretion schließlich wieder zurück. Der Regelkreis ist somit abgeschlossen.

4.2.4. Therapeutische Anwendung von Aldosteron

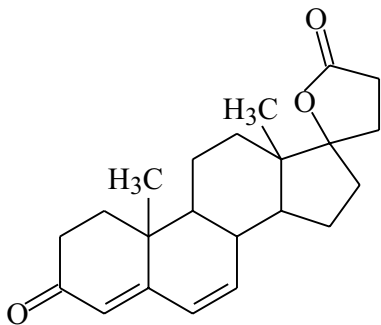
Eine Erhöhung des Aldosteron-Spiegels, welche in der medizinischen Fachsprache als Hyperaldosteronismus bezeichnet wird, lässt sich mit Aldosteron-Antagonisten wie *Spironolacton* oder *Kaliumcanrenoat* behandeln. Diese beiden Substanzen hemmen die Bindung von Aldosteron an intrazelluläre Mineralcorticoidrezeptoren. Weiters fin-

den Aldosteron-Antagonisten unter anderem auch gegen Hypertonie (Bluthochdruck) und als kaliumsparende Diuretika¹ Anwendung.



Spironolacton (*7 α -Acetylthio-17-hydroxy-3-oxo-17 β -pregn-4-en-21-carbonsäure- γ -lacton*)

Spironolacton ist als Aldosteron-Antagonist ein starkes Diuretikum (z. B. Aldace®, Xenalon®).



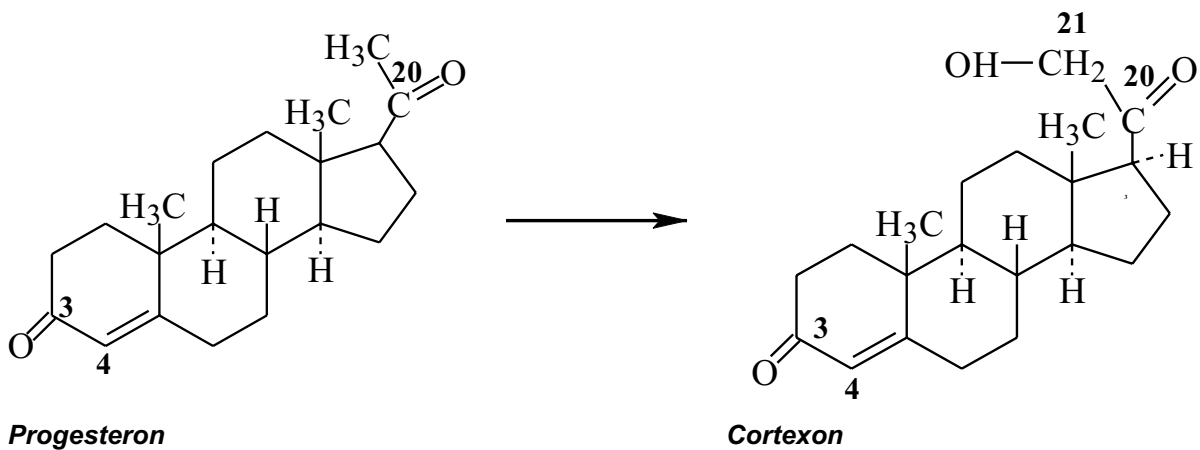
Kaliumcanrenoat

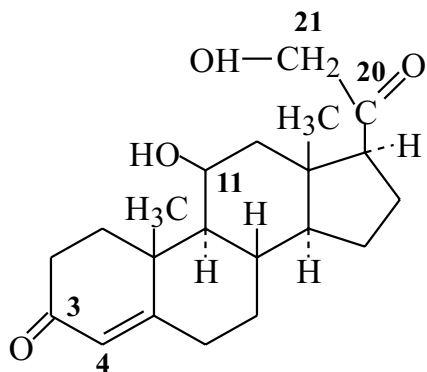
Internationaler Freiname für das Kalium-Salz der als Lacton vorliegenden 17-Hydroxy-3-oxo-17 α -pregna-4,6-dien-21-carbonsäure.

¹Diuretika: Mittel, die die Harn-Ausscheidung (Diurese) durch die Niere fördern.

4.2.5. Cortisol und Corticosteron

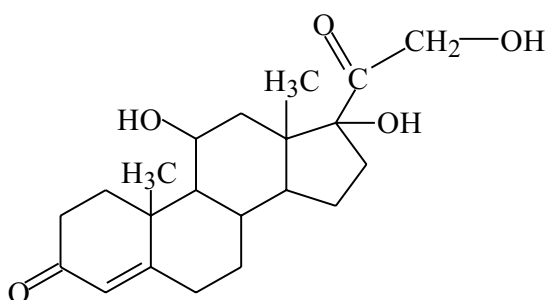
Unter der *Zona glomerulosa* schließt sich die wesentlich dickere *Zona fasciculata* (Bündelschicht) an. Hier werden beinahe ausschließlich die Hormone Cortisol (11-OH-Cortison) und Corticosteron produziert, die ebenfalls zu der Gruppe der Steroide gehören. Ausgangssubstanz für die Biogenese dieser Hormone ist Progesteron.





Corticosteron (11 β ,21-Dihydroxy-pregn-4-en-3,20-dion, Reichsteins Substanz H, Kendalls Substanz B) entsteht aus Progesteron durch zweifache Hydroxylierung, zuerst in 21-Position zu Cortexon und dann an C₁₁.

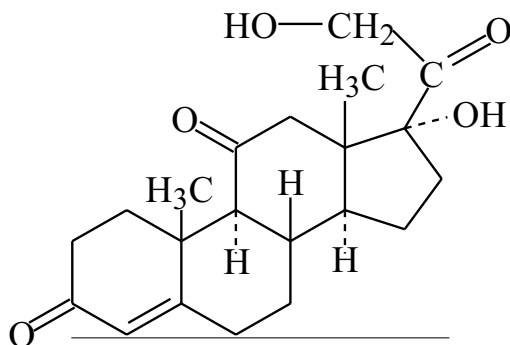
Corticosteron dient als Ausgangsmaterial für die photochemische Synthese von Aldosteron.



Cortisol

(Hydrocortison, 11 β ,17,21-Trihydroxy-4-pregnen-3,20-dion)

Das Hormon wird hauptsächlich als Antiallergikum, Antirheumatikum und Antiphlogistikum¹ verwendet.



Cortison

(17 α ,21-Dihydroxypregn-4-en-3,11,20-trion)

Nebennierenhormon, das wahrscheinlich erst nach Reduktion am C₁₁-Atom zu Cortisol wirksam wird.

¹Antiphlogistika: Mittel mit entzündungshemmender Wirkung, die z.B. bei Fieber eingenommen werden.

4.2.6. Funktionen von Cortisol und Corticosteron

Die Hormone Cortisol und Corticosteron besitzen ein sehr breites Wirkungsspektrum. Sie gelten beide als sogenannte Glukocorticoide, weil sie in erster Linie den Glukose- und Kohlenhydratstoffwechsel beeinflussen. Sie kurbeln die Glukoneogenese² und Lipolyse im Körper an, wodurch sich die Konzentration von Zucker und Fetten im Blut erhöht. Außerdem verstärken Glukocorticoide den Abbau von Proteinen, auch von Muskelproteinen; ferner wird unter ihrem Einfluss der Knochenaufbau gehemmt.

Weiters wirken Glukocorticoide hemmend auf alle Entzündungen. Genau genommen, lassen sie Entzündungszellen erst gar nicht entstehen. Dadurch blockieren die Hormone jedoch auch die Neubildung von weißen Blutzellen (Leukozyten und Lymphozyten) und unterdrücken somit die natürliche Infektionsabwehr unseres Körpers. Cortison ist als hochwirksames, aber eingreifendes Medikament bekannt. Die Anwendungsgebiete für diese Arznei reichen von entzündlichen Hautkrankheiten über Asthma, Rheuma und alle Arten von Allergien.

²*Glukoneogenese: Die Neusynthese von Glukose in der Leber (90 %) und Niere.*

Am Herzen verstärken Cortisol und Corticosteron die Wirkung von Adrenalin und Noradrenalin. Sie verbessern somit die Herzkraft und erhöhen die Pulsfrequenz. Im Nebennierenmark verschieben sie das Gleichgewicht zwischen der Produktion von Noradrenalin und Adrenalin zugunsten von Adrenalin, das seinerseits wieder stärker auf das Herz einwirkt.

Glukocorticoide sind ausgesprochene Stresshormone, weil ihre Ausschüttung in Stresssituationen stark ansteigt. Durch die vermehrte Bereitstellung von Zucker und Fetten im Blut, verbessern Glukocorticoide die Anpassungsfähigkeit des Körpers an die psychischen oder physischen Belastungen. Bei langandauerndem Stress sind sie jedoch sehr schädlich für den Körper. Wer nämlich ständig ein Zuviel an Glukocorticoiden in seinem Körper hat, wird unter anderem dick und muskelschwach, neigt zu häufigen Infektionen und leidet meist auch unter Bluthockdruck.

4.2.7. Regelkreis der Glukocorticoide

Gesteuert wird die Sekretion der Glukocorticoide vom adrenocorticotropen Hormon (ACTH, Corticotropin) des Hypophysenvorderlappens. Die Bildung von ACTH wird unter anderem durch einen hohen Glukocorticoidspiegel im Serum gehemmt und durch Kälte oder Stress gefördert. Die Ausschüttung von ACTH wiederum wird durch das "corticotropin releasing hormone" (CRH) aus dem Hypothalamus geregelt.

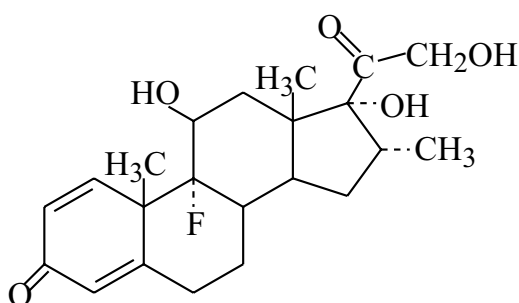
4.3. Störungen und Erkrankungen der Nebennierenrinde

<p>Cushing-Syndrom</p>	<p>Dieses Krankheitsbild wird bei einer langfristig erhöhten Konzentration von Cortisol im Plasma angetroffen. Der erhöhte Cortisolspiegel kann u.a. durch einen ACTH-produzierenden Tumor des Hypophysenvorderlappens oder in manchen Fällen sogar durch eine hochdosierte Corticoidtherapie verursacht werden.</p> <p>Charakteristisch für das Cushing-Syndrom ist eine Stammfettsucht mit Vollmondgesicht, sowie Osteoporose und Muskelschwäche. In 90 % der Fälle leiden die Patienten auch an Hypertonie. Während einer langandauernden Behandlung mit Glukocorticoiden kann es außerdem auch zur Entwicklung von Diabetes mellitus (Steroiddiabetes) kommen.</p> <p>Das Cushing-Syndrom führt unbehandelt in Monaten bis wenigen Jahren zum Tod.</p>
<p>Morbus Addison</p>	<p>Ursache für diese Krankheit ist eine primäre Insuffizienz der Nebennierenrinde, die in den meisten Fällen auf eine gegen die NNR-Zellen gerichtete Autoimmunerkrankung zurückzuführen ist. Aufgrund der NNR-Insuffizienz kommt es zu einer verminderten Produktion aller Hormone, die in der Nebennierenrinde gebildet werden. Störungen des Mineral-,Wasser-, und Säure-Basen-Haushaltes (Fehlen der Mineralcorticoide) sowie ein gestörter Kohlenhydratstoffwechsel (Fehlen der Glukocorticoide) sind die Folge. Da die meisten Patienten unter einer starken Pigmentierung von Haut und Schleimhaut leiden, wird diese Krankheit auch oft als die Bronzehautkrankheit bezeichnet.</p>
<p>Conn-Syndrom</p>	<p>Der primäre Hyperaldosteronismus wird in 80 % der Fälle durch ein Nebennierenadenom verursacht. Weitere Ursachen können eine NNR-Hyperplasie oder ein NNR-Karzinom sein. Die ungesteuerte Aldosteronüberproduktion führt zu einer vermehrten Natrium-Rückresorption. Gleichzeitig wird vermehrt Kalium mit dem Urin ausgeschieden. Die Folge ist eine Hypertonie, die sich durch das gesteigerte Flüssigkeitsvolumen im Körper ergibt. Außerdem kommt es auch häufig zu Muskelschmerzen und -krämpfen.</p>

4.4. Glukocorticoide im Labor

Es gibt zahlreiche klinische Tests zur Funktionsprüfung der Nebennierenrinde. Zunächst wird die Konzentration der Glukocorticoide im Serum eines Patienten um 8 Uhr und um 24 Uhr verglichen. Die Ausschüttung der Glukocorticoide erreicht nämlich unter dem Einfluss von CRH und ACTH frühmorgens ihr Maximum und sinkt im Laufe des Tages kontinuierlich ab. Der fehlende Abfall der Glukocorticoid-Konzentration gilt somit als erstes Indiz für eine NNR-Überfunktion, die außer beim Cushing-Syndrom auch bei schweren Psychosen und extremen Stressbelastungen beobachtet wird.

Besteht der klinische Verdacht auf eine NNR-Überfunktion, wird in weiterer Folge der sogenannte Dexamethason-Hemmtest durchgeführt. Dieser Funktionstest beruht auf dem stark hemmenden Einfluss von Dexamethason (synthetisches Corticoid) auf die Ausschüttung von ACTH aus dem HVL (Hypophysenvorderlappen). Sinkt der Plasma-cortisolspiegel, nachdem die ACTH-Abgabe durch Dexamethason supprimiert wurde, gilt dies als beweisend für eine NNR-Hyperplasie (*Vermehrung des NNR-Gewebes durch erhöhte hypophysäre ACTH-Sekretion*). Wird das Cortisol allerdings nicht abgesenkt, handelt es sich um einen autonomen NNR-Tumor.



Dexamethason

Freie, internationale Kurzbezeichnung für 9-Fluor-11b,17,21-trihydroxy-16a-methyl-pregna- 1,4-dien- 3,20- dion

Dexamethason weist eine glukocorticoide Wirkung auf und wird innerlich und äußerlich als Antiphlogistikum, Antiarthritikum und Antiallergikum verwendet.

Für die Diagnose einer NNR-Insuffizienz, wie sie bei der Addison-Krankheit vorkommt, wird der ACTH-Stimulationstest eingesetzt. Bei diesem Testverfahren wird dem Patienten eine ACTH-Injektion verabreicht. Kommt es zu keinem Anstieg des Plasmacortisols nach der Injektion, spricht dies für eine primäre NNR-Insuffizienz.

Bei klinischem Verdacht auf das Conn-Syndrom (primärer Hyperaldosteronismus) kann die Untersuchung der Ausscheidung des Patienten über 24 Stunden eine hohe Treffsicherheit zeigen. Weiters kann die Aldosteronsekretion durch eine dreitägige natriumarme Diät stimuliert werden. Normalerweise sollte es durch die Einnahme von Natriumpräparaten zu einer 3- bis 5-fachen Erhöhung der Aldosteronkonzentration im Plasma kommen. Tritt hingegen keine Änderung auf, so gilt dies ebenfalls als beweisend für den primären Hyperaldosteronismus.