

# Pharmakologie

## Endokrinpharmakologie

### • Hypophysen-Hypothalamus-System

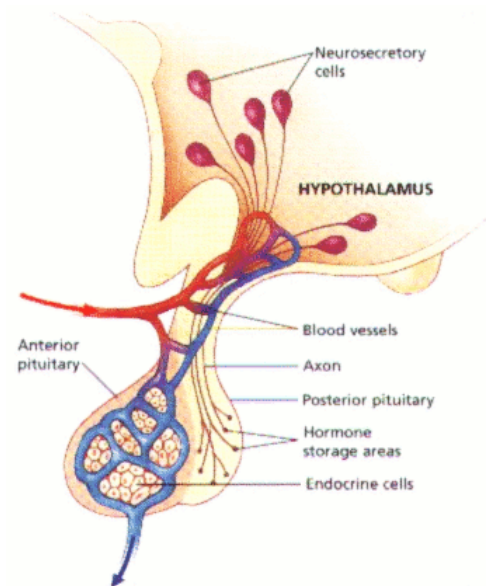
---

- Das Hypophysen-Hypothalamus-System stellt die Schnittstelle zwischen dem zentralen Nervensystem und dem hormonellen System dar.
- Beispiele für die Interaktion des ZNS mit der Ausschüttung von Hormonen sind die sogenannte *Lager-Amenorrhoe*, ein Ausbleiben des Eisprungs und damit der Regelblutung in Dauerstresssituationen, oder die Anpassung der Glucocorticoidspiegel nach Interkontinentalflügen.

### *Anatomische und funktionelle Einordnung*

- Die Hypophyse wird in den Hypophysenvorder- und den Hypophysenhinterlappen unterteilt, die beide Hormone freisetzen.

Hypophysenvorderlappen	Hypophysenhinterlappen
<ul style="list-style-type: none"><li>• <i>Adenohypophyse</i> Stammt embryonal vom Rachendach ab und zeichnet sich durch eine hohe Dichte an sekretorischen Zellen aus.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <i>Neurohypophyse</i> Enthält hauptsächlich Axone neurosekretorischer Zellen und fibrilläre Strukturen.</li></ul>



- Axone neurosekretorischer Zellen des Hypothalamus ziehen in den Hypophysenhinterlappen und bilden den sogenannten Hypophysenstiel.
- *Hormone im engeren Sinne*
  - Hormone sind chemische Botenstoffe, die **endokrin**, das heißt über das Blut verteilt, eine Fülle systemischer Reaktionen auslösen. Neurotransmitter hingegen wirken lediglich lokal zwischen über einen synaptischen Spalt verbundenen Nervenzellen.
- *Gewebshormone*
  - Gewebshormone, die auch Lokalhormone oder Mediatorsubstanzen genannt werden, werden in den Extrazellulärraum abgegeben um **parakrine**, d.h. Nachbarzellen betreffende, oder **autokrine**, d.h. sich selbst betreffende, Reaktionen hervorzurufen. Die starke Metabolisierung dieser Substanzen verhindert eine systemische Wirkung.

## • Hypophysenhinterlappenhormone

- Die im Hypophysenhinterlappen freigesetzten Hormone stammen ursprünglich aus dem Hypothalamus. Sie werden dort in neurosekretorischen Zellen gebildet und gelangen über die Axone des Hypophysenstiels in den Hypophysenhinterlappen. Es handelt sich um die Cyclononapeptide *Adiuretin* und *Oxytocin*.

### • *Adiuretin*

- Adiuretin, das auch Vasopressin oder ADH genannt wird, stimuliert den Einbau von Aquaporinen in die apikale (Aquaporin 2) und basale (Aquaporine 3,4) Membran von Epithelzellen des distalen Tubulus oder des Sammelrohres und damit die Rückresorption von Wasser aus dem Primärhahn.
- Die hypophysäre Adiuretinausschüttung wird durch Osmorezeptoren im ZNS reguliert. Die Osmorezeptoren des juxtaglomerulären Apparates regeln lediglich die Reninsekretion und damit die renale Durchblutung. Kommt es zu einer verminderten ADH-Freisetzung durch die Hypophyse so leidet der Patient an einem *Diabetes insipidus neurohormonalis*, während eine Resistenz der Nieren gegenüber ADH zu einem *Diabetes insipidus renalis* führt.
- Man unterscheidet zwei Typen von Adiuretin-Rezeptoren, die, abgeleitet vom historischen Namen Vasopressin, als V-Rezeptoren bezeichnet werden. Bei beiden Rezeptor-subtypen handelt es sich um GPCR, wobei der V<sub>1</sub>-Rezeptor für die vasokonstriktive und der V<sub>2</sub>-Rezeptor für die antidiuretische Wirkung verantwortlich ist.
- Bei den heutzutage therapeutisch eingesetzten Adiuretinanaloga wurden einzelne Aminosäuren gezielt ausgetauscht um eine höhere Rezeptorspezifität zu erreichen.

V<sub>1</sub>-Rezeptor: Felypressin, Ornipressin

V<sub>2</sub>-Rezeptor: Desmopressin

- Bei entsprechender Dosisanpassung können diese Derivate intravenös (1-4mg/d), intranasal (10-40mg/d) oder auch peroral (200-12000mg/d) verabreicht werden. Die perorale Gabe ist in Anbetracht der interindividuellen Resorptionsschwankungen nur aufgrund der großen therapeutischen Breite möglich.

### • *Oxytocin*

- Oxytocin wirkt über spezielle Oxytocin-Rezeptoren und ist für verschiedene, die Schwangerschaft und Stillzeit betreffende, Organfunktionen verantwortlich.
  - Weheninduktion (Therapeutischer Einsatz zur Geburtseinleitung)
  - Milchejektion
    - Durch Reizung von Nervenendigungen in der Mamille kommt es zu oxytocininduzierten Kontraktionen von Myoepithelzellen der Mamma und damit zum Ausfließen der Muttermilch.
  - Uterusinvolution
    - Oxytocin führt zu einer Kontraktion der glatten Uterusmuskulatur und damit zu einer Volumenreduktion der durch die Schwangerschaft stark vergrößerten Gebärmutter. Hinzukommt eine Beiteiligung am Austreiben der Plazenta und ein Verhindern von Nachblutungen.

- *Atosiban* ist ein Oxytocin-Rezeptor-Antagonist bei dem vier der neun Aminosäuren des Oxytocins ausgetauscht sind. Oxytocin-Rezeptor-Antagonisten stellen eine gute Alternative zu Tokolytika dar, die über das Sympathikussystem wirken. Sie ermöglichen eine Hemmung der Wehen ohne adrenerge Nebenwirkungen (Herzklopfen, etc.). Mögliche Nebenwirkungen von Atosiban sind Übelkeit und Erbrechen.

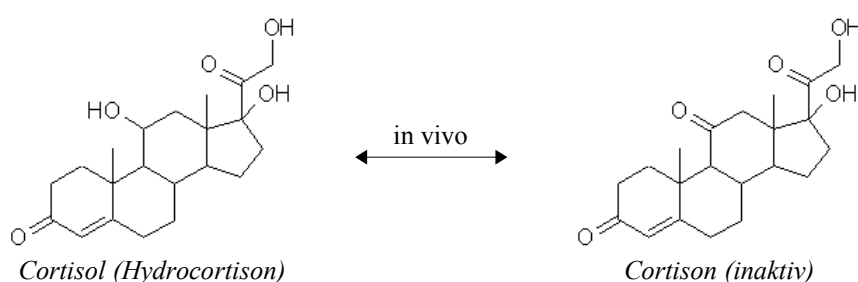
## • Hypophysenvorderlappenhormone

- Aufgrund der Embryogenese des Hypophysenvorderlappens aus dem Rachendach werden die sekretorischen Zellen nicht direkt aus dem Hypothalamus innerviert. Im Gegensatz zum Hypophysenhinterlappen sind hier zwei kapillare Strombetten im sogenannten *hypophysären Pfortaderkreislauf* direkt hintereinandergeschaltet. So werden im ersten Strombett die Transmitter der hypothalamischen Neurone aufgenommen und im zweiten an die sekretorischen Zellen weitergegeben. Die daraufhin ausgeschütteten Hormone des Hypophysenvorderlappens werden dann über das zweite Strombett in den Körper getragen.
- Bei den im Hypothalamus freigesetzten Hormonen unterscheidet man zwischen sogenannten *Releasing Hormones (RH)* und *Release Inhibiting Hormones (RIH)*, jenachdem welche Wirkung sie auf die sekretorischen Zellen des Hypophysenvorderlappens haben.

### • **Prolactin**

- Die Regulation der Prolactinfreisetzung erfolgt über Dopamin an D<sub>2</sub>-Rezeptoren der sekretorischen Zellen. Unter Normalbedingungen wird hier die Prolactinfreisetzung durch Dopamin unterdrückt.
- Prolactin steuert im Körper der Frau die Milchbildung und Freisetzung von Geschlechtshormonen. So wird während der Schwangerschaft die Milchproduktion erhöht, während eine gedrosselte Freisetzung von Geschlechtshormonen eine vorübergehende Infertilität herbeiführt.
- Therapeutisch nutzt man Dopamin-Agonisten in Ausnahmefällen zum Abstillen oder bei Infertilität infolge einer Hyperprolactinämie. Durch die dopaminerge Wirkung dieser Substanzen kommt es zu einer Hemmung der Prolactinfreisetzung, was eine Erhöhung der Geschlechtshormonspiegel und eine verminderte Milchproduktion zur Folge hat.
- Dopamin-Antagonisten, wie typische Neuroleptika, führen zu erhöhten Prolactinspiegeln und eventuell zu einer Hyperprolactinämie. Die Folge sind Amenorrhöen und Spontenlaktationen bei Frauen oder Gynäkomastien bei Männern.

### • **Glucocorticoide**



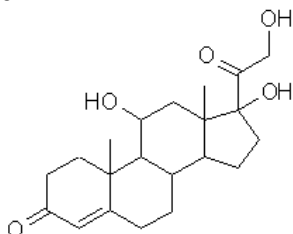
- Die Regulation der Glucocorticoidbildung ist auf drei Ebenen aufgeteilt:
  - Hypothalamus      Corticoliberin (CRH, corticotropin releasing hormone)
  - HVL                      Corticotropin (ACTH, adrenocorticotrope hormone)
  - Nebennierenrinde      Cortisol
- Die Cortisolausschüttung folgt einem circadianen Rhythmus mit einem maximalen Blutspiegel um 8 Uhr morgens. Eine Therapie mit Glucocorticoiden sollte daher mit zwei täglichen Applikationen erfolgen: zwei Drittel morgens und ein Drittel nachmittags.
- **Substitutionstherapie**
  - Indiziert bei Nebennierenrindeninsuffizienz
    - Die primäre Nebennierenrindeninsuffizienz beschreibt eine mangelnde Hormonproduktion durch die Nebennierenrinde und tritt infolge einer Tuberkulose oder autoimmunologischer Erkrankungen auf. Die infolgedessen erhöhten ACTH-Spiegel führen zu einer gesteigerten Pigmentierung der Melanocyten und dem Krankheitsbild des *Morbus Addison*.
    - Die Therapie erfolgt mit Cortisol und Fludrocortison, einem Aldosteron-Prodrug.
    - Eine sekundäre Nebennierenrindeninsuffizienz hat ihre Ursache im Hypophysenvorderlappen, der unzureichend ACTH produziert respektive ausschüttet. Ursachen hierfür sind meist Infarkte oder Tumorsektionen.
    - Therapeutisch gesehen reicht die Gabe von Cortisol, da die Nebennierenrinde funktionstüchtig ist und Mineralocorticoide produziert.
- **Pharmakodynamische Therapie**
  - Indiziert zur Behandlung von Entzündungsreaktionen, die einen allein negativen Wert für den Organismus darstellen (Allergien, rheumatoide Arthritis, Abstoßungsreaktionen).
  - Der Einsatz der hierfür notwendigen, unphysiologisch hohen Konzentrationen führt bei systemischer Applikation zu einer Reihe von Nebenwirkungen, die aber erst bei langfristiger Gabe manifest werden.
    - *Folgen der Entzündungshemmung*
      - Erhöhte Infektionsneigung
      - Eingeschränkte Wundheilung
    - *Folgen der glucocorticoiden Wirkung*
      - Gesteigerte Gluconeogenese
      - Bei mangelnder Insulinwirkung kann es zu Hyperglykämien kommen (Steroid-Diabetes)
      - Die infolge der hohen Blutzuckerspiegel durch Insulin induzierte Fettsynthese führt zu den typischen Symptomen des *Cushing-Syndroms* (Stammfettsucht, Vollmondgesicht, Stiernacken). Die Extremitäten scheinen hierbei nicht an Größe zuzunehmen, die die zur Gluconeogenese abgebauten Proteine der Skelettmuskulatur durch Fett maskiert werden.
      - Weitere Folgen der Proteinkatabolie sind neben einer generellen Muskeltrophie die Osteoporose durch Kollagenabbau, eine Hautatrophie sowie Wachstumsstörungen bei Kindern.

- *Folgen der mineralocorticoiden Wirkung*
  - Cortisol, das normalerweise in den Zellen des distalen Tubulus und des Sammelrohres durch die 11 $\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase zu Cortison umgewandelt und damit inaktiviert wird, hat in hohen Konzentrationen eine mineralocorticoide Wirkung.
  - Infolgedessen kommt es zu einem Anstieg des Blutdruckes und einem Auftreten von Ödemen.
- *Folgen der Beeinflussung des hormonellen Regelkreises*
  - Atrophie der Nebennierenrinde infolge der dauerhaften Nebennierenrindensuppression.

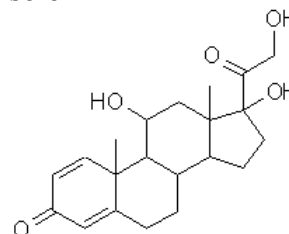
• **Molekulare Wirkmechanismen von Glucocorticoiden**

- Nachdem Cortisol oder synthetische Glucocorticoide durch passive Diffusion in die Zelle gelangt sind binden sie zunächst an spezielle Glucocorticoidrezeptoren.
- Nach Bildung homodimerer Glucocorticoid-Rezeptor-Komplexe binden diese an sogenannte GRE's *glucocorticoid response elements*. Es handelt sich hierbei um spezifische Promotorregionen in der DNA der zu exprimierenden Proteine.
  - Gluconeogeneseenzyme
  - Lipocortin, ein Protein das die Phospholipase A<sub>2</sub> hemmt und so die Bildung von Prostaglandinen aus Arachidonsäure und die Freisetzung von Leukotrienen aus Phospholipiden verhindert.
- Monomere Glucocorticoid-Rezeptor-Komplexe binden ferner an proinflammatorische Transkriptionsfaktoren und hemmen dadurch die Synthese proinflammatorischer Enzyme wie der Cyclooxygenase 2 oder der Phospholipase A<sub>2</sub>. Diese Wirkung scheint ein möglicher neuer Angriffspunkt selektiver Glucocorticoide zu sein, wodurch eine Hemmung von Entzündungsreaktionen ohne erhöhte Gluconeogenese möglich wäre.
- **Vergleich gluco- und mineralocorticoider Wirkung unter dem Aspekt Nebenwirkungen zu vermeiden**

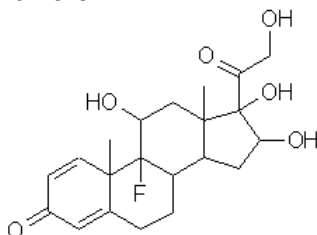
- Cortisol



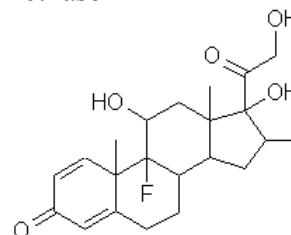
- Prednisolon



- Triamcinolon



- Dexamethason



Derivate	Glucocorticoide Wirkung	Mineralocorticoide Wirkung
Cortisol	1	1
Prednisolon	4	0,8
Triamcinolon	5 – 10	0
Dexamethason	25	0

- Die Wahl des Glucocorticoids spielt bei der Vermeidung möglicher Nebenwirkungen eine enorm wichtige Rolle. Neben dem Vergleich von gluco- und mineralocorticoider Wirkung in Bezug auf Cortisol gilt es einige Besonderheiten je nach Applikationsort zu beachten und wenn möglich eine lokale Therapie zu wählen.

- *Respirationstrakt*

- Zwar läßt sich der Verlust in den Gastrointestinaltrakt bei der Applikation von Aerosolen durch die Verwendung einer Atemkammer von 90 auf 50% reduzieren, aber man sollte dennoch auf Glucocorticoide ausweichen, die durch ihren **hohen** First-Pass-Effekt kaum systemische Wirkung zeigen. Die hierbei in der Lunge erzielten Wirkspiegel sind aufgrund des geringen Verteilungsvolumens dennoch ausreichend hoch.

- Budesonid
- Beclomethasondipropionat
- Fluticasonpropionat

- Mögliche Nebenwirkungen sind Heiserkeit und Mundsoor, denen man jedoch durch Ausspülen des Mundraumes oder Nahrungsaufnahme nach der Applikation entgegenwirken kann.

- *Auge*

- Mögliche Nebenwirkungen sind ein erhöhter Augeninnendruck (*Glaukom*) und reversible Eintrübungen der Linse (*Katarakte*).

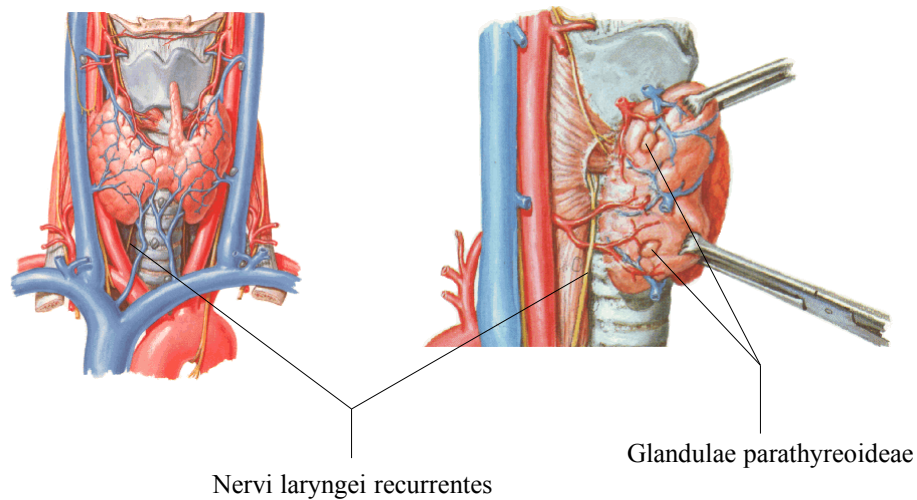
- *Haut*

- Neben der Bildung von sogenannten *Striae* beobachtet man infolge einer mangelnden Fettschicht in der Unterhaut die sogenannte *Pergament-Haut*. Schwerwiegendere Nebenwirkungen sind die Steroid-Akne und das Auftreten von *Teleangiektasien* (Aufweitung kleiner Gefäße), weshalb eine Anwendung von Glucocorticoiden im Gesichtsbereich besonders kritisch zu sehen ist.

- Störungen des hormonellen Regelkreises lassen sich durch alternierende Gabe zurückfahren, wobei der Patient alle zwei Tage die doppelte Dosis erhält. Alternativ bietet sich die circadiane Gabe an, bei der die gesamte Dosis analog dem natürlichen Glucocorticoidspiegel morgens gegen 8 Uhr eingenommen wird.

- Schilddrüse

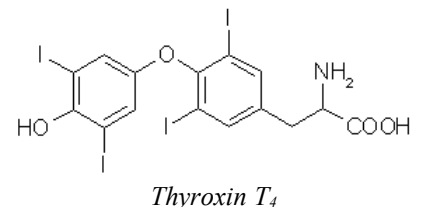
*Anatomische und funktionelle Einordnung*



- Die *Nervi laryngei recurrentes*, die unterhalb der Schilddrüse zum Kehlkopf ziehen, dürfen bei einer Schilddrüsenresektion nicht verletzt werden, da es sonst zu Stimmbeeinträchtigungen bis hin zu Stimmbandlähmungen kommen kann.
- Die ebenfalls unterhalb der Schilddrüse befindlichen vier Nebenschilddrüsen sezernieren das essentielle Hormon *Parathormon*, weshalb sie bei einer chirurgischen Verkleinerung der Schilddrüse nicht entfernt werden dürfen.

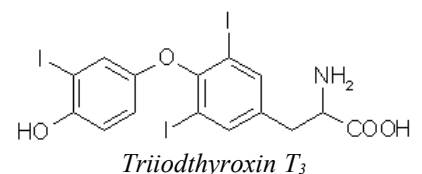
- Schilddrüsenhormone

- *Thyroxin T<sub>4</sub>*
- *Triiodthyroxin T<sub>3</sub>*



- *Calcitonin* (C-Zellen der Schilddrüse)

- Die Hormone liegen in der Schilddrüse in Follikeln gespeichert vor, wobei die Follikelepithelzellen den Einwärtstransport von Hormonvorstufen und den Auswärtstransport der Hormone gewährleisten.



- Die Freisetzung der Hormone erfolgt durch Stimulation aus dem Hypothalamus, der durch die Ausschüttung von TRH *thyreotropin releasing hormone* den Hypophysenvorderlappen zur Freisetzung von TSH *thyreoidea stimulating hormone* anregt. Das TSH seinerseits wirkt auf die Follikelepithelzellen der Schilddrüse, die daraufhin T<sub>4</sub> freisetzen, das in der Peripherie durch körpereigene Deiodasen zur eigentlichen Wirkform T<sub>3</sub> abgebaut wird.
- Kommt es zu dauerhaft erniedrigten TSH-Spiegeln so nimmt die Schilddrüse an Volumen ab und die Follikel enthalten viel kolloidales T<sub>4</sub>. Andererseits führen erhöhte TSH-Spiegel über einen längeren Zeitraum zu einer vergrößerten Schilddrüse, deren Follikel wenig Kolloid enthalten.

- Die Wirkung von T<sub>3</sub> beruht auf der Interaktion mit intrazellulären Rezeptoren und Beeinflussung der Genexpression.

### *Hyperthyreose*

- Gesteigerter Grundumsatz
- Erhöhter Sympthotonus
- „dünn und hektisch“

### *Hypothyreose*

- Verminderter Grundumsatz
- Geringer Sympthotonus
- „dick und träge“

## • Hyperthyreose am Beispiel des *Morbus Basedow*

### • Diagnostik

- Eine Hyperthyreose wird anhand eines Blutbildes diagnostiziert. Infolge der Schilddrüsenüberfunktion kommt es zu erhöhten T<sub>3</sub>- und T<sub>4</sub>-Spiegeln. Der TSH-Spiegel ist durch die negative Rückkopplung von T<sub>3</sub> und T<sub>4</sub> vermindert.

### • Symptomatik

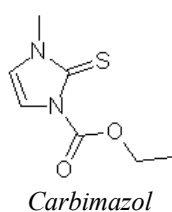
- Struma, d.h. Kropfbildung durch die Neoplasie der Schilddrüse
- Exophthalmus, d.h. stark hervortretende Augäpfel durch Flüssigkeitseinlagerungen im retrobulbären Gewebe. Die Entzündungserscheinungen dieser endokrinen Orbitopathie können unter Therapie der Hyperthyreose persistieren und müssen gegebenenfalls mit Glucocorticoiden behandelt werden.
- Tachykardie

### • Pathogenese

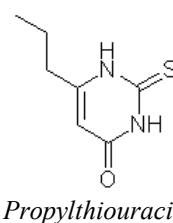
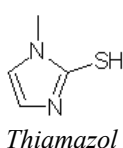
- *Morbus Basedow* ist eine autoimmunologische Erkrankung, bei der Antikörper des TSH-Rezeptors mit agonistischer Wirkung gebildet werden.

### • Medikamentöse Therapie

- Thyreostatika, wie Thioharnstoff-Derivate aus den Klassen der Thiamide und Thiouracile hemmen spezifische Peroxidasen in den Follikelepithelzellen. Diese Peroxidasen katalysieren die Oxidation des Iodids zu Iod, sowie die phenolische Kupplung der Tyrosinreste.



in vivo →



- Eine mögliche, schwerwiegende Nebenwirkung der Thiamide ist eine Agranulocytose. Der starke Verlust an neutrophilen Granulocytan kann lebensgefährliche Infektionen zur Folge haben, weshalb zu Beginn einer Thiamidtherapie häufige Blutbildkontrollen erfolgen müssen. Typische Symptome einer Agranulocytose sind Fieber und starke Kopfschmerzen.



- Natriumperchlorat hemmt kompetitiv den Natrium-Iodid-Cotransporter und damit die Aufnahme von Iodid in die Follikel­epithel­zellen, das anschließend an Tyrosinreste des Thyreoglobulins gebunden wird um dann in das Innere des Follikels transportiert zu werden.
  - Lithium hemmt die T<sub>4</sub>-Sekretion aus den Follikeln, das auf dem Rückweg aus Thyreoglobulin von Lysosomen freigesetzt wird.
  - Iodid hemmt in hohen Dosen auf bislang ungeklärtem Weg die Resorption von Iodid und die T<sub>4</sub>-Sekretion.
- Chirurgische Therapie
    - Die chirurgische Behandlung der Hyperthyreose beschränkt sich auf eine Teilresektion oder Ektomie der Schilddrüse, bei der weder tiefliegende Nerven noch die Nebenschilddrüsen in Mitleidenschaft gezogen werden dürfen. Hinzukommt, dass eine Anästhesie infolge des gesteigerten Grundumsatzes schwierig sein kann.
  - Nuklearmedizinische Therapie
    - Aufgrund möglicher Nebenwirkungen in Form von Karzinomen oder Keimbahnmutationen kommt eine Strahlentherapie mit <sup>131</sup>I (β/γ = 90/10, HWZ ~ 8d) nur bei älteren Patienten in Frage.
- Hypothyreose
    - Substitutionstherapie
      - Da Triiodthyroxin eine relativ geringe Halbwertszeit besitzt und eine drei- bis viermalige Gabe pro Tag erforderlich machen würde, substituiert man die Vorstufe Thyroxin. Durch die fast vollständige Plasmaeiweißbindung von 99% erzielt man bei einmaliger Gabe von T<sub>4</sub> einen Depoteffekt der konstante T<sub>3</sub>-Spiegel erzeugt.
      - Bei der Applikation von T<sub>4</sub> ist darauf zu achten, dass diese auf nüchternen Magen (morgens, eine halbe Stunde vor dem Frühstück) erfolgt, da sonst die Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt sehr schlecht ist.
      - Da es infolge des verminderten Grundumsatzes während einer Hypothyreose zu erhöhten Cholesterinspiegeln kommt, muss die Therapie mit T<sub>4</sub> einschleichend erfolgen. Andernfalls könnten atherosklerotische Veränderungen unter dem durch die Therapie wieder auf Normalwerte ansteigenden Sympthotonus zu Komplikationen führen.
  - Euthyreote Iodmangelstruma
    - Wird der tägliche Iodbedarf von 150–300µg über längere Zeit nicht gedeckt, so kann es infolge der niedrigen T<sub>3</sub>- respektive T<sub>4</sub>-Spiegel und der fehlenden negativen Rückkopplung zu erhöhten TSH-Spiegeln kommen. Um bei kleineren Iodkonzentrationen im Blut die T<sub>4</sub>-Spiegel einigermaßen aufrechtzuerhalten vergrößert der Körper die Masse des Schilddrüsengewebes, was sich makroskopisch in der Ausformung eines Kropfes äußert.
    - Die Therapie erfolgt logischerweise durch eine erhöhte Iodzufuhr und nur in schweren Fällen durch direkte Substitution von Thyroxin.

• Komplikationen langjährigen Iodmangels

- Langjähriger Iodmangel führt zur Bildung autonomen Gewebes innerhalb der Schilddrüse, das unabhängig von TSH die Schilddrüsenhormone T<sub>3</sub> und T<sub>4</sub> produziert. Kommt es daher bei einer späteren Iodzufuhr, beispielsweise durch Röntgenkontrastmittel, Antiarrhythmika oder Antiseptika, zu einer Hyperthyreose, so spricht man von einer *iodinduzierten Hyperthyreose*.
- Die Ursache der Bildung autonomen Gewebes liegt in einer Mutation des TSH-Rezeptors, der die betroffenen Zellen unabhängig von der Regulation durch TRH/TSH macht und zu einer konstitutiven Aktivität führt.

• Nebenschilddrüsen

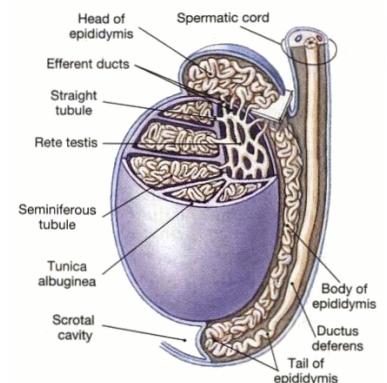
- Kommt es zu einem Absinken der freien Calciumkonzentration (Plasmaeiweißbindung Calcium 50%) so schütten die Nebenschilddrüsen das sogenannte *Parathormon* aus. Dieses sorgt neben einer verstärkten Calciumrückresorption in den distalen Tubuli und einer erhöhten renalen Ausscheidung von Phosphat vor allem für eine Aktivierung der *Osteoblasten*. Diese wiederum sezernieren Kollagenasen und IL-6, das Osteoklasten aktiviert, die anschließend das von den Kollagenasen freigelegte Knochengewebe abbauen und so den Calcium- und Phosphat Spiegel erhöhen. Die renale Elimination von Phosphat dient lediglich dem Nichtüberschreiten des Löslichkeitsproduktes. Ferner stimuliert Parathormon die Synthese von Vitamin D<sub>3</sub>, das für die duodenale Resorption von Calcium und Phosphat verantwortlich ist.
- *Teriparatid*, ein Parathormon-Analogon, das die ersten 34 der 84 Aminosäuren des Parathormons enthält wird erfolgreich zur Behandlung von Osteoporose eingesetzt. Dieser zunächst paradox anmutende Therapieansatz ist eng verknüpft mit dem anzuwendenden Dosisschema. Während langanhaltende hohe Parathormonspiegel zu einem Abbau der Knochenmatrix durch Osteoklasten führen, findet man bei Gabe geringer einmaliger Dosen ebenfalls eine Aktivierung der Osteoblasten, aber keine IL-6-vermittelte Aktivierung der Osteoklasten. Infolgedessen stimuliert *Teriparatid* in geringen Mengen (20µg pro Tag) die Knochenbildung durch Osteoblasten. Eine parallele Therapie mit Calcium- und Vitamin D<sub>3</sub> erscheint sinnvoll.

• Geschlechtshormone

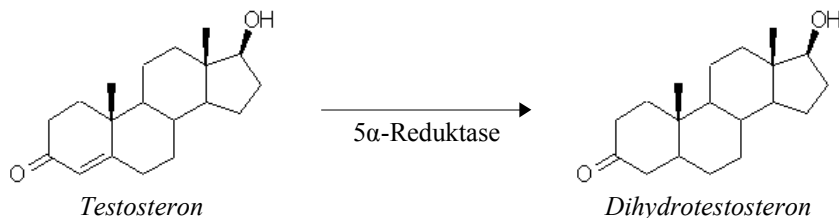
• Androgene – Antiandrogene

*Hormoneller Regelkreis*

Hypothalamus	GRH	
	- ↑	
Hypophysenvorderlappen	FSH	LH
	- ↑	- ↑
Testis	Spermatogenese (Inhibin)	Testosteronbildung



- *Testosteron*, das durch Stimulation durch LH – das früher auch ICSH, *interstitial cell stimulating hormone*, genannt wurde – in den Leydigzellen der Testis produziert wird, wirkt in Analogie zu den Glucocorticoiden in Form von Hormon-Rezeptor-Komplexen auf die Genexpression. Sowohl Testosteron, als auch sein deutlich potenterer Metabolit Dihydrotestosteron, das durch die 5 $\alpha$ -Reduktase gebildet wird, ist in der Lage an sogenannte Androgenrezeptoren zu binden.



### • Testosteronmangel

- Ein Mangel an Testosteron kann in jedem Fall nur durch eine Substitutionstherapie behandelt werden, wobei unterschiedliche Applikationsformen genutzt werden können.
  - Testosteron kann oral verabreicht werden, allerdings muss hierbei der starke Metabolismus zu 17-Keto- oder 3-Hydroxyderivaten berücksichtigt werden. Eine Ausnahme bildet hier das Testosteronundecanoat, das als falsche Fettsäure erkannt über die Lymphe in die Blutbahn gelangt.
  - Um der starken Verstoffwechslung entgegenzuwirken nutzt man daher meist Depotpräparate in Form öliger Lösungen von Testosteronestern, die subcutan oder intramuskulär gespritzt werden können.
  - Neuere Strategien umfassen transdermale, therapeutische Systeme zur skrotalen Anwendung und Gele, die auf die Haut aufgetragen werden.
- Die ursprünglich eingesetzten, vor Metabolismus geschützten 17-Alkyltestosterone sind heute aufgrund ihrer Hepatotoxizität außer Handel und finden lediglich als Anabolika Verwendung. Hierbei ist zu beachten, dass lediglich die Muskel- und Knochenveränderungen nach Absetzen der Anabolika zurückgehen, nicht aber eventuelle Kehlkopfveränderungen, die mit einer Verschiebung der Stimmlage einhergehen. Hinzukommt, dass Anabolika durch negative Rückkopplungsmechanismen die Spermatogenese herabsetzen können.

### • Testosteronüberproduktion

- Eine Überproduktion an Testosteron ist in der Regel die Folge eines fortgeschrittenen Prostatakarzinoms oder einer benignen Prostatahyperplasie. Beide Krankheitsbilder werden mit antiandrogenen Wirkprinzipien therapiert, unterscheiden sich allerdings im Ausmaß mit dem die Testosteronwirkung antagonisiert wird.

- *Fortgeschrittenes Prostatakarzinom*

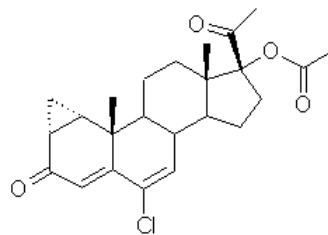
- „Gonadorelin-Superagonisten“

- Die Gruppe der sogenannten Gonadorelin-Superagonisten umfasst Substanzen, die eine im Vergleich zu endogenen Liganden erhöhte Affinität und Bindungszeit an Gonadorelinrezeptoren, sowie eine erhöhte metabolische Stabilität aufweisen. Sie führen zu einer dauerhaften Stimulation der FSH- respektive LH-produzierenden Zellen des Hypophysenvorderlappens, die normalerweise eine pulsatile Stimulation erfahren. Die Folge ist, dass es zu einer verminderten Rezeptordichte der GRH-Rezeptoren kommt und dass die LH- respektive FSH-Produktion versiegt. So kommt es nach einem anfänglichen Anstieg der Testosteronkonzentration zu einem massiven Abfall, der dem nach einer Kastration vergleichbar ist.

- Androgenrezeptor-Antagonisten

- Androgenrezeptor-Antagonisten verhindern die Testosteronwirkung und werden in erster Linie eingesetzt um die anfänglichen Spitzenspiegel bei Anwendung von Gonadorelin-Superagonisten zu antagonisieren und damit einem weiteren Wachstum des Karzinoms und der Bildung von Metastasen vorzubeugen.

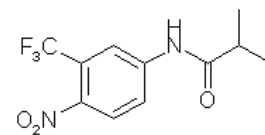
Steroidderivate



*Cyproteronacetat*

Androgenrezeptor-Antagonist  
Gestagenrezeptor-Agonist

Flutamidanaloga

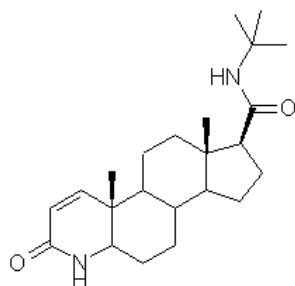


*Flutamid*

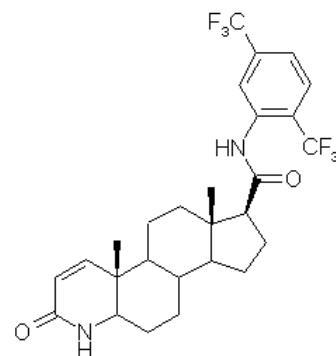
- Cyproteronacetat (Androcur®) wird weiterhin zur Triebdämpfung bei Sexualstraftätern eingesetzt.

- *Benigne Prostatahyperplasie*

- 5 $\alpha$ -Reduktasehemmstoffe



*Finasterid*

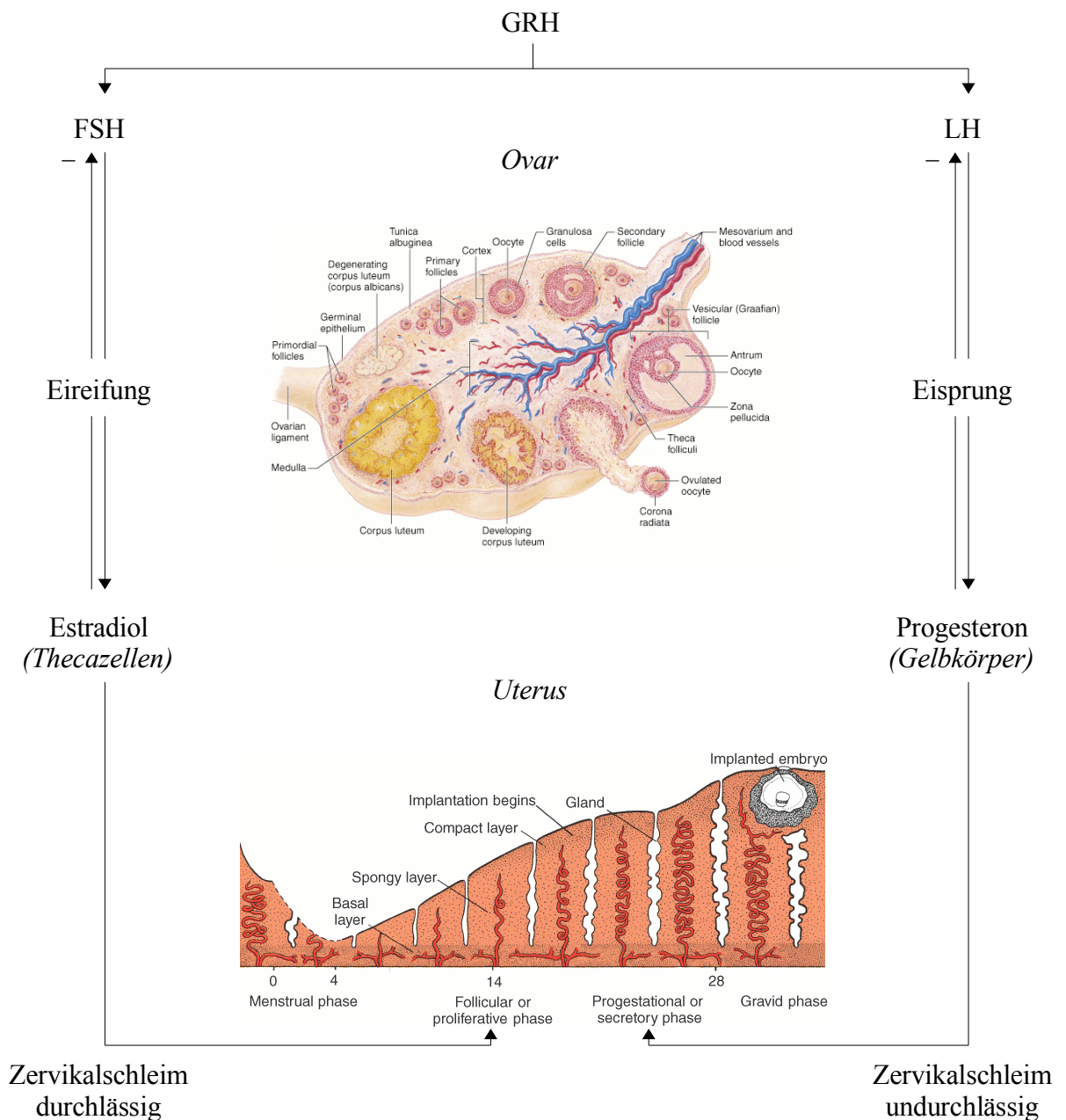


*Dutasterid*

- Wirkstoffe dieser Klasse hemmen die gewebsspezifische Umwandlung von Testosteron in seinen aktiveren Metaboliten Dihydrotestosteron. Trotz ihrer großen strukturellen Ähnlichkeit haben sie keine Wirkung an anderen testosteronbindenden Enzymen oder Rezeptoren und sind zudem oral verfügbar.
- Angewandt als Dauertherapie bei benigner Prostatahyperplasie kann es sogar zu einer Volumenreduktion kommen, der Ausgangszustand wird jedoch nicht erreicht. In deutlich geringerer Dosierung (1mg/d statt 5mg/d) wird Finasterid ferner bei androgener Alopezie genutzt, wenn das Alter der Patienten zwischen 20 und 40 Jahren liegt.

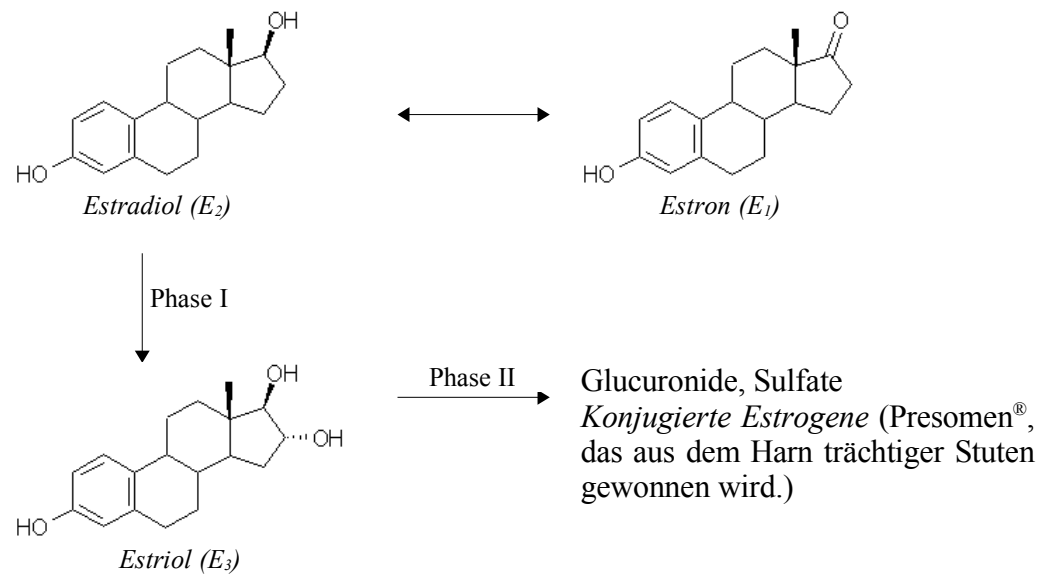
• Estrogene, Gestagene

*Hormoneller Regelkreis*



- Früher wurden weibliche Geschlechtshormone aus dem Urin postmenopausaler Frauen gewonnen, da es aufgrund der versiegenden Ovarialfunktion zu einem massiven Anstieg der FSH- respektive LH-Spiegel und einer renalen Elimination dieser Hormone kommt. Heutzutage basiert die Gewinnung dieser Hormone in der Regel auf biotechnologischen Methoden, die eine deutlich wirtschaftlichere und reinere Produktion erlauben.
- Estrogene und Gestagene sorgen über negative Rückkopplungsmechanismen für niedrige Spiegel der Hypophysenvorderlappenhormone FSH und LH was eine Dämpfung der Ovarialaktivität impliziert. Gestagene hemmen in der ersten Zyklushälfte die Proliferationsphase und machen den Zervikalschleim undurchlässig.

• Estrogene und Estrogenanaloga



- Estrogene, insbesondere konjugierte Estrogene, finden vorallem in der Postmenopause Verwendung. Die schlechte Resorption wird hierbei durch eine entsprechend hohe Dosierung ausgeglichen – 600–1200 $\mu\text{g}/\text{d}$  bei einer körpereigenen, postmenopausalen Estrogenproduktion von 25–100 $\mu\text{g}/\text{d}$ . Alternativ kommen Estradiol, kurz  $E_2$ , in einer Dosierung von 1000–2000 $\mu\text{g}/\text{d}$  oder Estron mit 2000–8000 $\mu\text{g}/\text{d}$  in Frage. Desweiteren wurden um der verhältnismäßig hohen Dosierung entgegenzuwirken TTS entwickelt, die pro Tag 25–100 $\mu\text{g}$  Estradiol freisetzen.

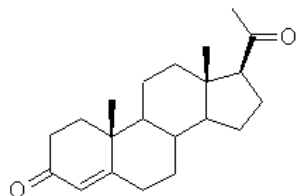


- Estrogenanaloga, die vorallem zur Kontrazeption genutzt werden, weisen gegenüber ihrem endogenen Vorbild eine höhere metabolische Stabilität auf, da sie durch die Einführung eines Ethinylrestes vor der Estronbildung geschützt sind.

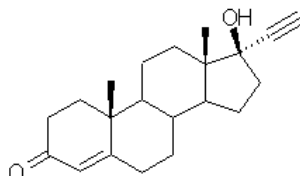
- Gestagenanaloga

- Die Gestagenanaloga, die sich vom Progesteron ableiten, werden zusammen mit Estrogenanaloga zur Kontrazeption benutzt. Da Progesteron selbst oral nicht verfügbar ist verwendet man Derivate, die ausgehend vom Ethinyltestosteron oder 17 $\alpha$ -Hydroxyprogesteron entwickelt wurden. Hierbei ist zu beachten, dass die Abkömmlinge des Ethinyltestosterons eine tendenziell androgene Wirkung besitzen.

*Progesteron*



*Ethinyltestosteron*



*17 $\alpha$ -Hydroxyprogesteron*

