

**Hypothalamus/Hypophyse  
Schilddrüse**

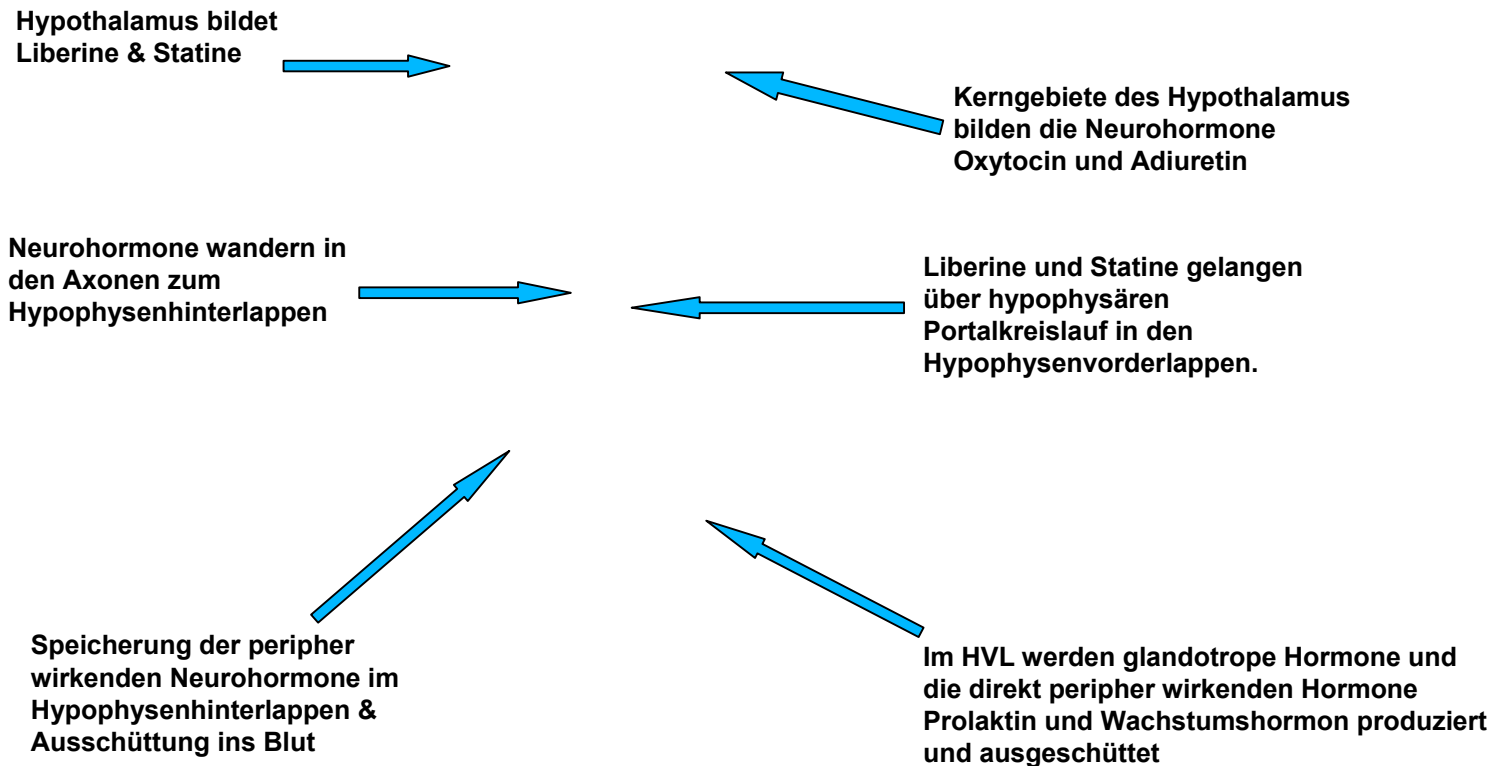
# Hypothalamus/Hypophyse: Übersicht und Regulation

## Lernziele dieses Kurses:

### Kenntnis der

- hypothalamischen Hormone (Liberine u. Statine)
- Pharmaka, die die Freisetzung und Wirkung der Hormone des Hypophysenvorderlappens & -hinterlappens regulieren
- Pharmakotherapie der
  - hormonell bedingten Wachstumsstörungen
  - Hyperthyreose/Hypothyreose
    - Wirkung
    - Indikation
    - wichtigste Nebenwirkungen

# Hypothalamische und hypophysäre Hormone



- I) Hypothalamische Freisetzungs- und Hemmhormone
- II) Hormone des Hypophysenvorderlappens
- III) Hormone des Hypophysenhinterlappens

# Hypothalamische Hormone

## Hypothalamische Freisetzungs- und Hemmhormone

- meistens Peptide (Ausnahme: Dopamin)
  - **TRH** → TSH → Schilddrüse
  - **CRH** → ACTH → Nebennierenrinde
  - **GHRH/Somatostatin** → GH → Wachstum
  - **GnRH** → LH / FSH → Gonaden
  - **Dopamin** → Prolactin → Laktopoese,
- 
- z.T. diagnostische Bedeutung  
→ **TRH, CRH, GHRH**
  - z.T. therapeutische Bedeutung  
→ **GnRH, Somatostatin, Dopamin**

Mammogenese

# Hypothalamische Freisetzungs- und Hemmhormone

Hypothalamus → Hypophyse → Nebennierenrinde

## CRH (corticotropin releasing hormone), Corticorelin

→ lineares, basisches Polypeptid aus 41 Aminosäuren

### Wirkung

- stimuliert Freisetzung des Prohormons Proopiomelanocortin (POMC)
  - Freisetzung von Corticotropin (ACTH) durch proteolytische POMC-Prozessierung
- ACTH stimuliert in Nebennierenrinde Ausschüttung von Cortisol

### Pharmakokinetik

- i.v.-Gabe
- HWZ von ca. 9 min

### Indikation

- Überprüfung der corticotropen Partialfunktion des Hypophysenvorderlappens
- CRH-Test zur Differentialdiagnose des Cushing Syndroms

### Nebenwirkungen

- Wärmegefühl
- Geruchs-/Geschmackstörungen
- Blutdruckabfall (hohe Dosen)

# Hypothalamische Freisetzungs- und Hemmhormone

Hypothalamus → Hypophyse → Hoden/Ovar/Uterus

**GnRH (gonadotropin releasing hormone) Gonadorelin, Gonadoliberin**

→ basisches Dekapeptid

## Wirkung

- stimuliert über GnRH-Rezeptoren Synthese & Freisetzung von Follitropin (FSH) & Lutropin (LH)  
→ Entwicklung & Fkt. der Gonaden

## Pharmakokinetik

- nur parenteral
- kurze HWZ 4-10 min (rasche Hydrolyse)
- hepatische/renale Metabolisierung
- renale Elimination

## Nebenwirkung

- Kopfschmerzen

## Indikation

- Diagnostikum bei Hypophysen- und gonadaler Dysfunktion
- bei verzögerter Pubertät
- Hypogonadismus
- Therapie hypothalamisch bedingter Fertilitätsstörungen
- sekundäre Ovarialinsuffizienz

# Hypothalamische Freisetzungs- und Hemmhormone

## • Synthetische GnRH-Analoga: Wirkung

- sowohl Gonadotropinstimulation wie auch -hemmung möglich!
- einmalige Gabe von GnRH steigert FSH/LH-Sekretion (= pulsatil)

- längerdauernde Gabe stimuliert FSH/LH Sekretion nur, wenn sie pulsatil erfolgt (= Imitation physiologischer Bedingungen)
- bei kontinuierlicher Gabe: Initiale Stimulation von FSH/LH, danach Rezeptor-Desensibilisierung (nach 2-3 Wochen)
- Folge: Abfall der Sexualsteroiden (chemische Kastration)
- Hemmung nach kontinuierlicher Gabe ist reversibel!

# Hypothalamische Freisetzungs- und Hemmhormone

- Triptorelin
- Goserelin

- Nafarelin
- Buserelin

- Leuprorelin

→ synthetische GnRH-Analoga, „Superagonisten“

## Pharmakokinetik

- parenteral oder nasal
- höhere Rezeptoraffinität und längere HWZ als GnRH  
→ zwischen 20 min (Triptorelin) & 240 min (Nafarelin)

## Kontraindikation

- chirurgische Kastration
- Schwangerschaft & Stillzeit
- Osteoporose

## Indikation

- verzögerte Pubertät
- Endometriose
- polycystisches Ovarsyndrom
- Therapie von Prostata-/Mamma- & Ovarialkarzinom
- Kryptorchismus

## Nebenwirkung

- Hitzewallungen & Schweißausbrüche
- Libidoverlust
- Impotenz
- Osteoporose



# Hypothalamische Freisetzungs- und Hemmhormone

- **Cetrorelix**
- **Ganirelix**

→ kompetitive GnRH-Rezeptor-Antagonisten

## **Pharmakokinetik**

- subkutane Applikation
- HWZ 12h

## **Wirkung**

- schnelle Hemmung der Gonadotropin-Sekretion ohne initiale Stimulation

## **Indikation**

- kontrollierte ovarielle Stimulation (IVF)
- Therapie des hormonabhängigen Prostatakarzinom

# Hypothalamische Freisetzungs- und Hemmhormone

**Hypothalamus → Hypophyse → Prolactin**

- **Dopamin** aus der tubero-infundibulären Bahn ist das hypothalamische Hemmhormon für **Prolactin**

## Wirkung

- Bindung an D<sub>2</sub>-Rezeptoren von laktotropen Zellen des Hypophysenvorderlappens  
→ hemmt Synthese & Freisetzung von Prolaktin

- Dopamin-D<sub>2</sub>-Rezeptor Agonisten können zur Hemmung der Prolaktinsekretion verwendet werden:  
→ **Bromocriptin, Lisurid, Metergolin, Cabergolin und Quinagolid** sind in therapeutischer Verwendung stehende Agonisten

## Indikation

- Hyperprolaktinämie und damit bedingte Fertilitätsstörungen und Potenzprobleme
- Abstillen
- Prolaktinom
- Akromegalie
- Morbus Parkinson

## Nebenwirkungen

- Hyperkinesie
- psychomotorische Unruhe, Psychosen
- Verwirrtheit, Übelkeit
- Kopfschmerzen, Schwindel
- Blutdrucksenkung

# Hypothalamische Freisetzungs- und Hemmhormone

Hypothalamus → Hypophyse → Wachstum

**GHRH (growth hormone releasing hormone) Somatorelin, Somatoliberin**

→ lineares, basisches Polypeptid aus 44 Aminosäuren

## Wirkung

- induziert die Freisetzung von GH
- direkte Aktivierung von Lipolyse und Glykogenolyse
- indirekte Stimulation von Proteinsynthese, Zellteilung & Knochenwachstum über Somatomedine

## Pharmakokinetik

- i.v. Gabe
- max. Plasmakonz. nach ca. 5 min
- HWZ 8 min

## Indikation

- Differentialdiagnose des hypophysären Minderwuchses
- Behandlung des idiopathischen, hypophysären Minderwuchses

## Nebenwirkungen

- Wärmegefühl
- Geruchs-/Geschmacksstörungen

# Hypothalamische Freisetzungs- und Hemmhormone

## • Somatostatin

- Peptid aus 14 Aminosäuren
- physiologischer Wachstumshormon-Antagonist

### Pharmakokinetik

- rasche Inaktivierung durch Peptidasen → HWZ sehr kurz: 1-3 min

### Wirkung

- in Hypophyse: Hemmung der Sekretion von GH, ACTH & TSH
- im GI-Trakt: Hemmung der Sekretion von Insulin, Glucagon, Gastrin, Sekretin, Cholecystokinin, Pepsin & Wirkung von Histamin (Magen)
- in Niere: Freisetzungshemmung von Renin
- Verringerung der Durchblutung im Splanchnicusbereich

### Indikation

- erfolgreich: Akromegalie
- potenziell: Inselzelladenom, blutende Ulzera des Magens

### Nebenwirkung

- Brechreiz
- Hitzegefühl
- initialer Blutzuckerabfall, nach 2-3h: Hyperglykämie

# Hypothalamische Freisetzungs- und Hemmhormone

- **Octreotid**
- **Lanreotid**

→ Somatostatin-Analoga

## Pharmakokinetik

- **Octreotid** (Octapeptid):  
→ längere HWZ (70 – 110 min) bei subkutaner Injektion
- **Lanreotid** (Octapeptid):  
→ lang wirksame Depotform bei tiefer subcutaner Injektion (Applikationsintervall alle 4 Wochen)

## Indikation

- Akromegalie
- endokrin aktive Tumore des GI

## Nebenwirkungen

- GI-Beschwerden
- Gallensteine

## Kontraindikation

- Schwangerschaft

# Hypothalamische Freisetzungs- und Hemmhormone

Hypothalamus → Hypophyse → Schilddrüse

**TRH (thyreotropin releasing hormone), Protirelin**

→ basisches Tripeptid: Pyro – **Glu** – **His** – **Pro** – NH<sub>2</sub>)

## Wirkung

- stimuliert Synthese und Ausschüttung von TSH
- z.T. auch Prolactin-Ausschüttung und bei Akromegalie GH-Ausschüttung

## Pharmakokinetik

- i.v. oder oral
- kurze HWZ von 5 min
- renale Elimination

## Indikation

- Differentialdiagnose von Schilddrüsenerkrankungen (TRH-Test)

## Nebenwirkungen

- Nausea
- Flush
- Schwindel
- Harndrang
- Hypercholesterolämie

## Kontraindikation

- Schwangerschaft

# Hypophysäre Hormone

## Hormone des Hypophysenvorderlappens

sind überwiegend glandotrope Hormone  
→ regulieren die Fkt. endokriner Organe

- Gonaden (**LH, Lutropin & FSH, Follitropin**)  
→ Kurs Sexualhormone
- Nebennierenrinde (**ACTH, Corticotropin**)  
→ Kurs Glucocorticoide
- Schilddrüse (**TSH, Thyreotropin**)

Wirkung auf mehrere Organe (effektorische Hormone):

- Wachstum (**GH, Somatotropin**)
- Laktopoese (**Prolactin**)  
→ Kurs Sexualhormone

# Hormone des Hypophysenvorderlappens

## Wachstumshormon (GH, Somatotropin)

- Proteohormon aus 191 AS (große Speziesunterschiede)
- besitzt kein spezifisches Zielorgan, direkte Wirkung auf Gewebe bzw. indirekt durch IGF-1
- wirkt an nahezu jedem Organ über Beeinflussung von Kohlenhydrat-, Fett- und Eiweißstoffwechsel

### Pharmakokinetik

- HWZ ca. 20 min
- wird durch Peptidasen in Leber&Niere metabolisiert
- 50%ige Elimination durch glomeruläre Filtration

### Indikation

- hypophysärer Zwergwuchs
- Substitution bei Erwachsenen mit GH-Mangel
- schwere Proteinverluste, wie bei Verbrennungen

### Nebenwirkungen

- diabetogen
- periphere Ödeme
- Steifheit in Extremitäten
- Myalgien

### Kontraindikation

- Schwangerschaft
- aktiven Tumoren
- Diabetes mellitus



# Hormone des Hypophysenvorderlappens

## Wachstumshormon (GH, Somatotropin)

### Regulation der Freisetzung

- über hypothalamische Peptidhormone (GHRH stimuliert, Somatostatin hemmt)
- peripher gebildetes IGF-1 (*insulin-like growth factor*) vermittelt negative Rückkopplung

### GH-Freisetzung beeinflussende Faktoren

- Hypoglykämie, körperliche Aktivität, Stress, Hunger → steigern GH-Freisetzung
- Glucose, freie Fettsäuren und Glucocorticoide → hemmen GH-Freisetzung
  
- Hohe GH Ausschüttung in der Jugend, starke Abnahme im Alter
- Unzureichende Ausschüttung in der Jugend führt zu **Zwergwuchs**
- Erhöhte Sekretion im Alter zur **Akromegalie**

# Hormone des Hypophysenvorderlappens

## Wachstumshormon (GH, Somatotropin)

### Mechanismus

- Wachstumsrezeptormoleküle **dimerisieren** nach GH-Bindung
- Nur dimerisierter Rezeptor aktiviert eine Vielzahl von Signaltransduktionswegen
- Wesentliche Wirkung von GH → Stimulation der IGF-1 Bildung

### Wirkungen

- **Knorpel- und Knochengewebe:** Stimulation des linearen Wachstums bis Epiphysenfugenschluss
- **Kohlenhydratstoffwechsel:** Erhöhung des Blutglukosespiegels
- **Fettstoffwechsel:** Umwandlung von Fett in Kohlenhydrate (lipolytische Wirkung)
- **Eiweißstoffwechsel:** Erhöhte Einschleusung von Aminosäuren
- **Energiehaushalt:** Stimulation der Proteinsynthese , verbraucht Fette & bewahrt Kohlenhydrate

# Hormone des Hypophysenvorderlappens

## Pegvisomant

→ Wachstumshormonrezeptor-Antagonist

### Struktur

- 8 Mutationen an Bindungsstelle 1 & 1 Mutation an Bindungsstelle 2
- zusätzlich Konjugation mit Poly-Ethylenglycol (längere HWZ)

### Pharmakokinetik

- s.c. Gabe,
- lange HWZ (3-7 d)
- Kontrolle des Kohlenhydratstoffwechsels

### Indikation

- Therapie der Akromegalie

### Nebenwirkungen

- kaum unerwünschte Wirkungen, gut verträglich

# Hormone des Hypophysenvorderlappens

## Akromegalie

### Ursachen

- häufigste Ursache: Hypophysentumor (meist Adenom → exzessive GH-Produktion)
- Tumore des Hypothalamus mit exzessiver GHRH-Produktion
- ektope Produktion von GHRH oder GH durch Karzinome oder neuroendokrine Tumore (Karzinoide)

### Therapie der Akromegalie

- Operative Entfernung des Adenoms
- evtl. Strahlentherapie
- Dopaminrezeptor-Agonisten
- Octreotid (Somatostatin Analogon)
- Pegvisomant (neues und sehr wirksames Prinzip!)  
→ 97% aller Patienten zeigen Normalisierung des IGF-1 Spiegels

# Hormone des Hypophysenvorderlappens

## Thyreotropes Hormon (TSH, Thyreotropin)

- Glykoprotein aus je einer  $\alpha$ - und  $\beta$ -Untereinheit

### Wirkung

- Stimulation der Iodaufnahme in Schilddrüse
- Stim. der Oxidation von Iodid sowie der Synth. & Sekr. von  $T_4$  &  $T_3$
- fördert Wachstum & Durchblutung des Follikelepithels

### Pharmakokinetik

- TSH-Sekretion unterliegt circadianer Rhythmik  
→ Maximalwert morgens, Minimalwert nachmittags
- HWZ 50-60 min

### Indikation

- keine therapeutische Verwendung
- Diagnostik von Schilddrüsenkarzinomrezidiven

# Hormone des Hypophysenvorderlappens

## Thyreotropes Hormon (TSH, Thyreotropin)

### Regulation der TSH-Sekretion

- Stimulation der TSH-Sekretion durch TRH
- Hemmung der TSH-Sekretion durch Somatostatin und Dopamin
- Glukokortikoide, Östrogene und GH verändern die Sensitivität des HVL auf TRH
- TSH reguliert die Funktion der Schilddrüse über Bindung an G-Protein gekoppelten Rezeptor
- die Regulation erfolgt über einen negativen Feedback von  $T_3$  auf Hypothalamus- und Hypophysenebene

# Schilddrüsenhormone: Physiologische Wirkung

## Wachstum/Entwicklung

- Längenwachstum
- Organbildung

## Grundumsatz

- Steigerung des Grundumsatzes
- Steigerung des O<sub>2</sub>-Verbrauches
- Steigerung der Wärmeproduktion

## Herz/Kreislauf

- Steigerung von Frequenz/Kontraktionskraft
- Steigerung des O<sub>2</sub>-Verbrauches
- Erhöhung der  $\beta$ -Rezeptoren

## Stoffwechsel

- Stimulation von Glukoneogenese  
Glykogenolyse  
Lipolyse  
→ Insulin-antagonistischer Effekt!
- Hemmung der Proteinsynthese

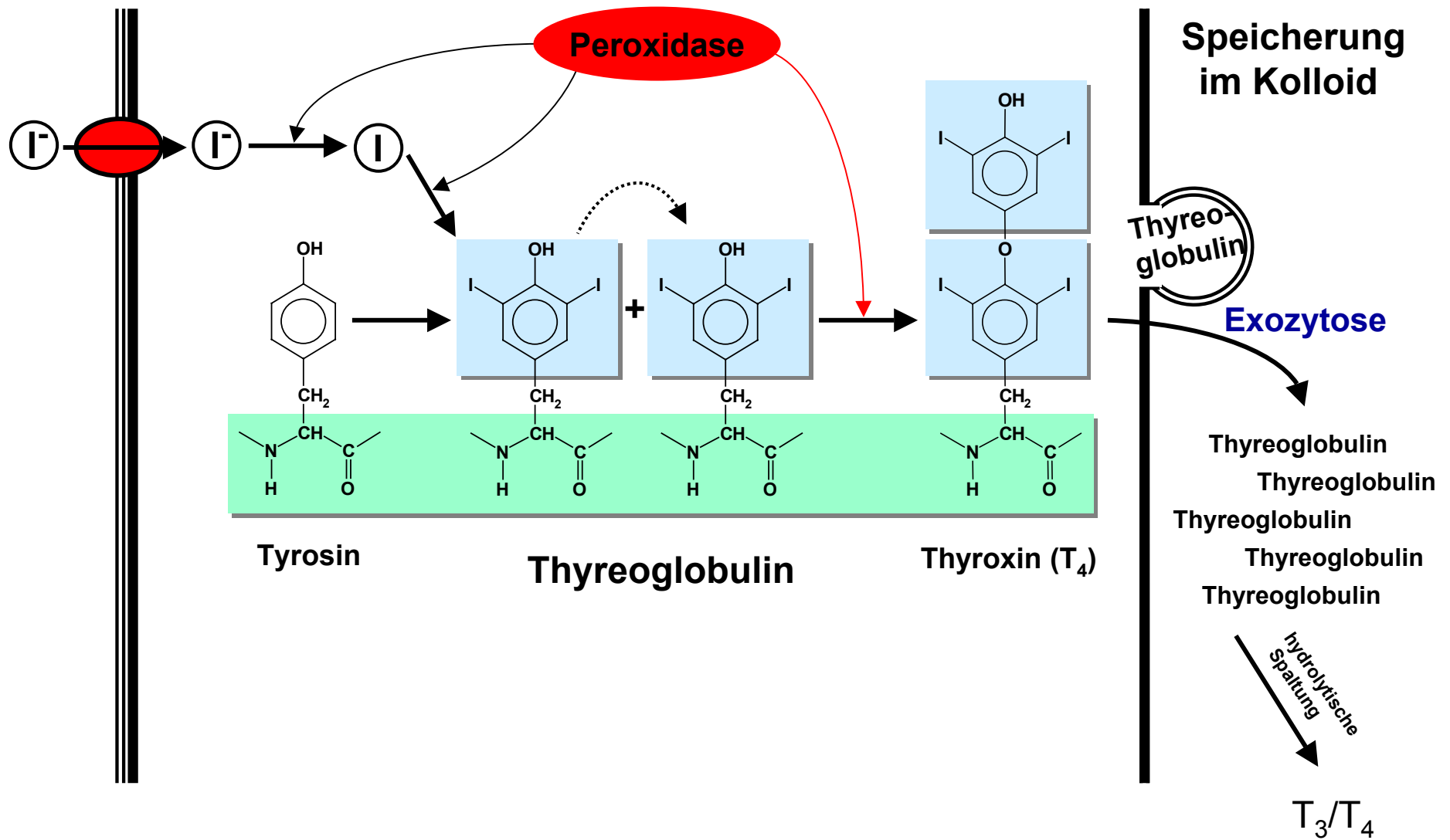
## Nervensystem

- Beschleunigung von Denkprozessen
- Unruhe
- Verkürzung von Reflexzeiten

## Muskulatur

- Proteinabbau

# Schilddrüsenhormone: Synthese und Speicherung



Blutgefäß

Epithel (Thyreozyten)

SD- Follikel



# Therapie bei Iodmangel

## Iodsalze: Kaliumiodid

### Wirkung

- geringe Dosen fördern die Hormonsynthese
- hohe Dosen (> 5 mg/Tag) wirken thyreostatisch  
(Hemmung der Hormonsynthese & Freisetzung aus Thyreoglobulin)

### Indikation

- Strumaprophylaxe und -therapie
- Schwangerschaft/Stillzeit (Iodmangelgebieten, Familienanamnese)
- Vorbeugung der Inkorporation von radioaktiven Iodisotopen (100 mg)

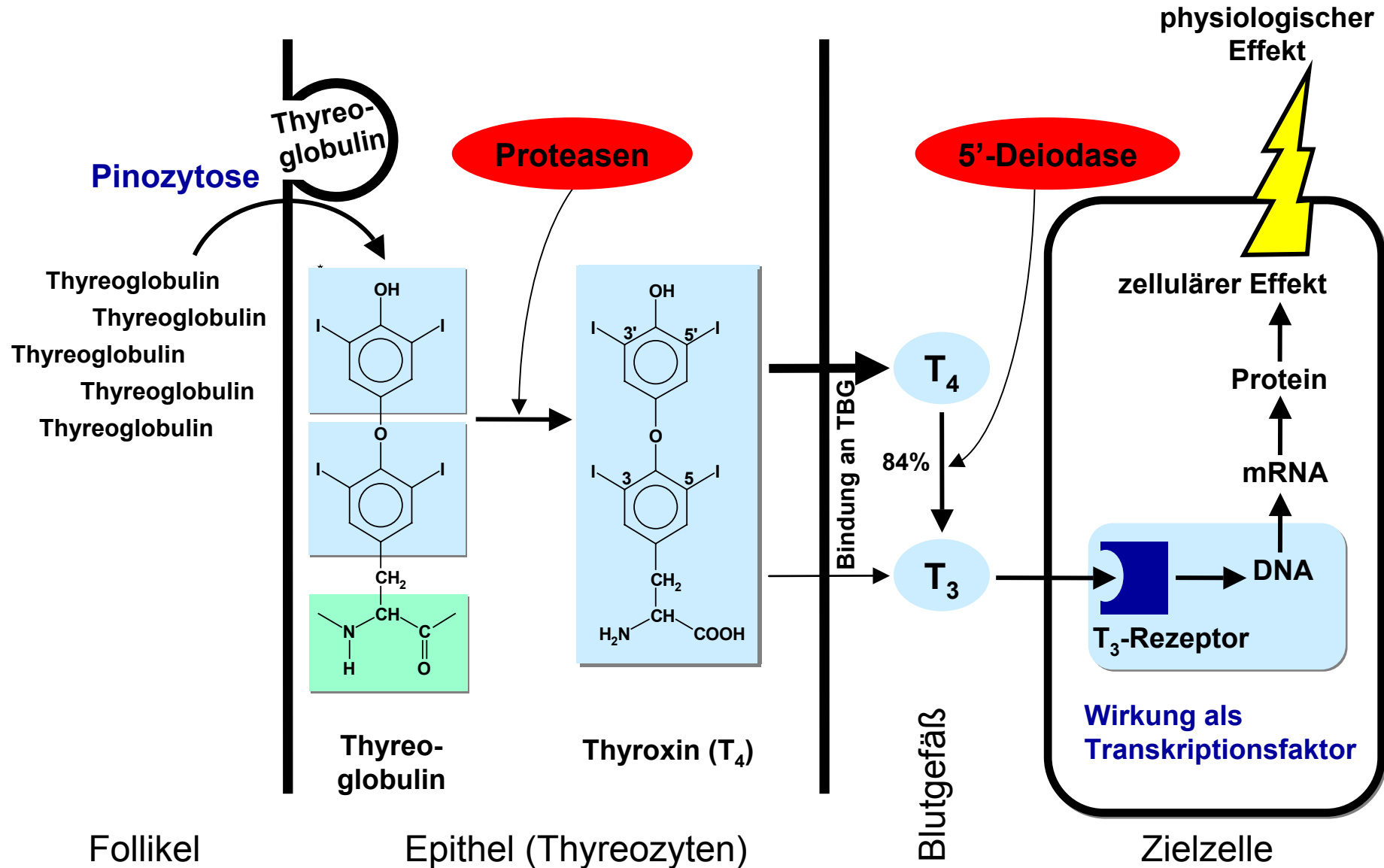
### Nebenwirkung

- Iodismus (Iodgeschmack, Reizungen von Haut und Schleimhäuten)
  - Allergische Reaktionen
  - iodinduzierte Hyperthyreose
- Cave: viele Medikamente enthalten Iod (Desinfektionsmittel, Röntgenkontrastmittel)

### Kontraindikationen

- Hyperthyreose, Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse

# Schilddrüsenhormone: Freisetzung und Wirkmechanismus



# Schilddrüsenhormone: Pharmakokinetik

	<b>T<sub>4</sub></b>	<b>T<sub>3</sub></b>
<b>Wirkungseintritt</b>	verzögert	rasch
<b>Wirkungsmax.</b>	9 Tage	2-3 Tage
<b>Plasma-HWZ</b>	6-7 Tage	1-2 Tage
<b>Proteinbindung</b>	> 99.9 %	94 %
<b>Eliminierung</b>	Metabolisierung ↓ zu T <sub>3</sub> (und rT <sub>3</sub> )	Metabolisierung ↓ Deiodierung 80 % Konjugation 20 %

# Hypothyreose und Hyperthyreose

	$T_3/T_4$	$T_3/T_4$
	Hypothyreose	Hyperthyreose
Grundumsatz	erniedrigt	erhöht
Stoffwechsel	Adipositas	Anorexie, Glykolyse und Lipolyse erhöht
Cholesterin	erhöht	erniedrigt
Nervensystem	Apathie, Stupor, verlangsamte Reflexe	Tremor, nervöse Unruhe, beschleunigte Reflexe
Muskulatur	Myopathie	Myopathie, Adymanie
Herz	Bradykardie	Tachykardie

# Hypothyreose

## Schilddrüsenunterfunktion

### ungenügende Synthese von Schilddrüsenhormonen

- Iodmangel
- genetische Defekte
- Störungen der Regulation (Hypothalamus-/Hypophysen-Störung)

### ungenügende Freisetzung von Schilddrüsenhormonen

- Schilddrüsentumoren
- entzündliche Prozesse

### ungenügende Wirkung der Schilddrüsenhormone

- Resistenz der Zielzellen gegen  $T_3/T_4$

### • primäre Hypothyreose

Störung der Schilddrüse selbst → niedriger  $T_3/T_4$ -Spiegel und hoher TSH-Spiegel

### • sekundäre Hypothyreose

Störung von Hypophyse → niedriger  $T_3/T_4$ -Spiegel und niedriger TSH-Spiegel

### • tertiäre Hypothyreose

Störung von Hypothalamus → niedriger TRH-Spiegel

# Therapie der Hypothyreose: Schilddrüsenhormone

## L-Thyroxin (T<sub>4</sub>)

## L-Triiodthyronin (T<sub>3</sub>)

Kombinationspräparat (z. B. Novothyral)

- therapeutisch zumeist reine L-Thyroxin-Präparate
- hohe orale Verfügbarkeit
- Dosisanpassung anhand Klinik + Labor (TSH-Bestimmung)

### Wirkung

- Substitution der Hormone

### Indikation

- Hypothyreose (Substitution)
- euthyreote Struma (Suppression)
- Strumaresektion (Prophylaxe)
- Schilddrüsenkarzinom (Suppression nach Ektomie oder Radioiod-Therapie)

### Interaktionen

- Verstärkung der Wirkung oraler Antikoagulantien
- verminderte Insulinwirkung
- TSH-Freisetzung sinkt

### Unerwünschte Wirkungen

- Tremor, Tachykardie, Übererregbarkeit
- erhöhte kardiale Katecholaminwirkungen (Angina pectoris, Herzrhythmusstörungen)
- Hyperthyreose factitia (Hyperthyreose durch Hormonzufuhr)

### Kontraindikationen

- Hyperthyreose (außer bei Kombination mit Thyreostatika)
- Vorsicht bei älteren Patienten mit Herzerkrankungen

# Hyperthyreose

## Schilddrüsenüberfunktion

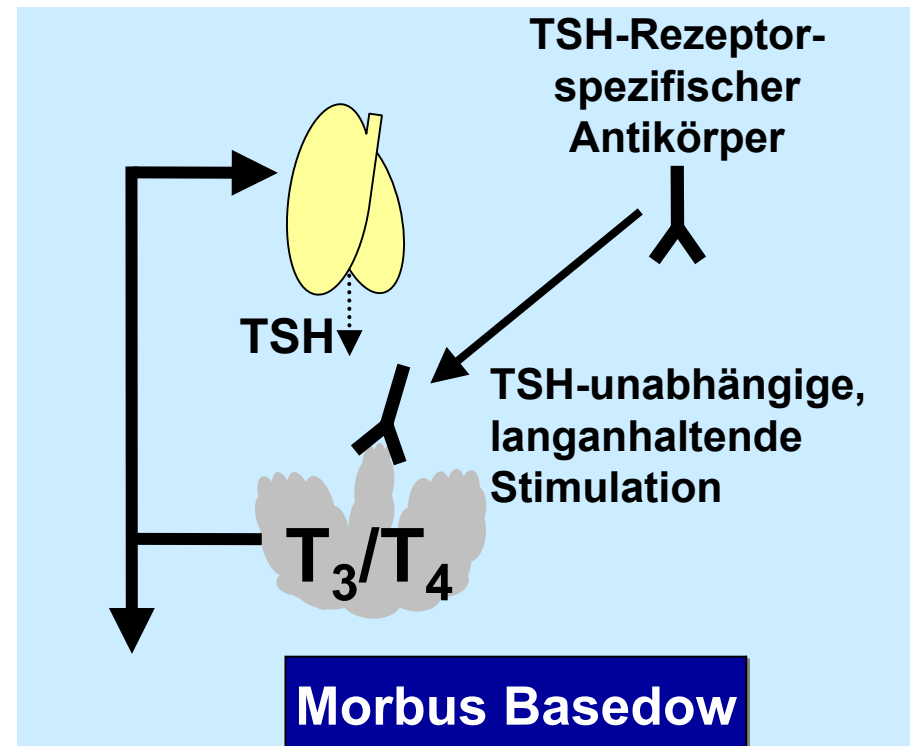
### nicht-immunogene Hyperthyreose

- Autonomie der Schilddrüse (tumorartiges Wachstum von Teilen des Schilddrüsengewebes) und Abkopplung von der hormonellen Regulation durch Hypophyse
- entzündliche Prozesse
- Karzinome
- Aufnahme hoher Ioddosen
- Aufnahme von  $T_3/T_4$
- verstärkte TSH-Freisetzung

- **Primäre Hyperthyreose:**  
Störung auf Ebene Schilddrüse
- **Sekundäre Hyperthyreose:**  
Störung auf Ebene Hypophyse
- **Tertiäre Hyperthyreose:**  
Störung auf Ebene Hypothalamus

### immunogene Hyperthyreose

- Vergrößerung des Schilddrüsengewebes durch Autoimmunreaktionen



# Morbus Basedow

## **Autoimmunerkrankung**

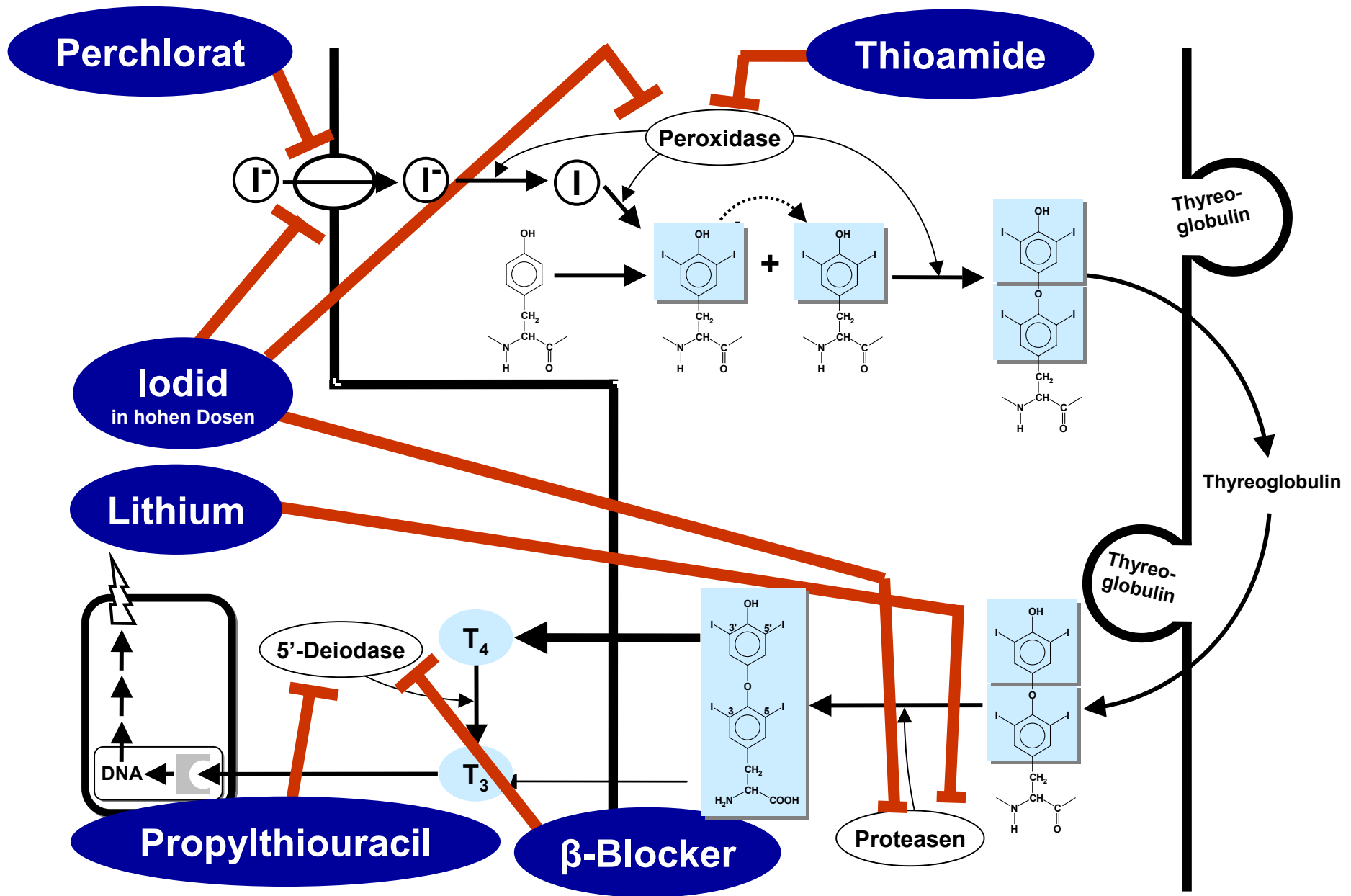
- Stimulation des TSH Rezeptors durch Autoantikörper

## **Therapie**

- Thioamide (Thiamazol, Carbimazol) in niedriger Dosierung  
→ meist Remission nach ca. 6 Wochen
- Behandlungsdauer 12 – 18 Monate; 50% der Patienten Rezidive
- Bei Rezidiv: Radioiod-Therapie oder Operation (präoperativ Plummerung)



# Therapie der Hyperthyreose: Thyreostatika



# Thyreostatika: Perchlorat, Nitrat, Thiocyanat

## Perchlorate

- meist Natriumperchlorat, Nitrat und Thiocyanat weniger wichtig

### Wirkung

- kompetitive Hemmung der Iodaufnahme
- Effekte erst nach 2-8 Wochen

### Indikation (selten angewendet)

- kaum Wirkung bei Iod-induzierter Hyperthyreose
- prophylaktisch vor Kontrastmittelgabe
- günstige Wirkung auf Amiodaron-induzierte Hyperthyreose (K<sup>+</sup>-Kanal-blockierendes Antiarrythmikum)

### Nebenwirkung

- hohe Nebenwirkungsrate: aplastische Anämie & Thrombozytopenie, Gastritis, allergische Reaktionen, Lymphadenopathie, strumigener Effekt

### Kontraindikation

- bei Radioanwendung, sowie präoperativ

# Thyreostatika: Iodid

## Iodid (Dosen > 5 mg/Tag)

### Wirkung

- Hemmung der Iodaufnahme & -aktivierung
- Hemmung der Hormonfreisetzung
- Nicht restlos geklärt Wirkmechanismus (Hemmung durch Inhibierung der Thyreoglobulinproteolyse, Peroxidase + morphologische Schilddrüsenveränderung)

### Pharmakokinetik

- sehr schneller Wirkungseintritt: innerhalb 24h
- maximale Wirkung nach 10-15 Tage
- Plummerung mit Lugol'scher Lösung (3 %ige -10%ige Kaliumiodidlösung)

### Indikation

- thyreotoxische Krise
- Operationsvorbereitung bei Basedow-Hyperthyreose

### Nebenwirkung

- Iodismus, Diarrhoen, Anorexien, strumigener Effekt, allergische Reaktionen

# Thyreostatika: Lithium

## Lithium

### Wirkung

- vergleichbar zum Iod: jedoch keine Beeinflussung der Iodidaufnahme

### Indikation (sehr eingeschränkt)

- schwere Iod-induzierte Hyperthyreose
- thyreotoxische Krise
- nicht für eine ambulante Hyperthyreosetherapie

### Nebenwirkung

- Tremor, EEG und EKG Veränderung, teratogen, strumigener Effekt

# Thyreostatika: Thioamide

- **Thiamazol**
- **Carbimazol** (Prodrug)
- **Propylthiouracil**

## Wirkung

- Blockierung der SD-Peroxidase
- Propylthiouracil zusätzlich periphere Wirkung → Inhibition der 5'-Deiodase

## Pharmakokinetik

- oral, hepatische Metabolis., vorw. renale Elimination, HWZ 1-6 h
- Latenz der Wirkung 1-4 Wochen, verzögerter Wirkeintritt
- Inkretion von  $T_3$  +  $T_4$  ins Blut unverändert (cave: HWZ  $T_4$  ~9 Tage)

## Indikation

- Hyperthyreose
- thyreotoxische Krise
- bei Radiolodtherapie (Überbrückung bis zum Wirkeintritt)
- immunogene Hyperthyreose (M. Basedow)

## Nebenwirkung

- diffuse Struma
- Agranulozytose (bei 0,5 % der Patienten)
- allergische Hautreaktionen
- Knochenmarksdepression
- GI Beschwerden, Leberschäden

## Kontraindikation

- Allergie
- Leuko- und Thrombopenie

# Thyreostatika: Thioamide

## Wirkmechanismus: Hemmstoffe der Hormonsynthese

### Hemmung der thyreoidalen Peroxidase

- Einbauhemmung von Iodid in Thyreoglobulin (früher „Kolloid“)
- Hemmung der Kopplung von Iodtyrosinresten zu  $T_3$  und  $T_4$

**Merke:** Ausmaß der Hemmung vom Verhältnis Iodid zu Thioamid abhängig!

→ Niedrige Iodkonzentrationen: irreversible Hemmung

→ Höhere Iodkonzentrationen: reversible Hemmung

(Thioamide werden selbst iodiert, es steht weniger Iodid für den Tyrosineinbau zur Verfügung)

- Propylthiouracil: Hemmung der peripheren 5'-Deiodase (Enzym für  $T_4$  zu  $T_3$  Konversion) unabhängig von Iodkonzentration

# Thyreotoxische Krise (Thyreotoxizität)

## Ätiologie

- Iodkontamination
- exogen zugeführte Schilddrüsenhormone
- entgleiste Hyperthyreose

## Symptome

- Fieber bis 41 °C, erhöhte Perspiration
- Erbrechen, Diarrhoen
- Tremor, Unruhe, Koma
- lebensbedrohlich, 50%ige Letalität!

## Medikation

- Thyreostatika:  
Thiamazol, hochdosiert (80 mg/8h)
- Iod, hochdosiert (nicht-iodinduzierte)
- Lithium (iodinduzierte, keine Iodgabe)
- Unterdrückung peripherer Hormonwirkung:  
durch Kombination mit  $\beta$ -Blocker  
(Propranolol) + Glucocorticoide  
(Dexamethason)

## Intensivtherapie

- Dauerüberwachung
- Bilanzierte Flüssigkeits-, Elektrolyt- und Kalorienzufuhr
- Normalisierung der Körpertemperatur
- Behandlung von Rhythmusstörungen
- Sauerstoffgabe
- Thromboseprophylaxe (Heparin)
- Sedierung (Benzodiazepine)

## Totale Thyreoidektomie

- Frühoperation innerhalb von 48 Stunden  
(wenn konservativ keine Besserung erzielt werden konnte)

# Radioiodtherapie

## Verwendung von [<sup>131</sup>I]

**Wirkung:** Zerstörung von Schilddrüsengewebe

- 90 % der Partikel sind  $\beta$ -Strahlen
- durch geringe Reichweite, selektive Zerstörung von Schilddrüsengewebe
- physikalische HWZ ca. 8 Tage, maximale Wirkung nach ca. 3 Monaten

## Indikation

- Morbus Basedow (Mittel 1. Wahl in USA)
- Schilddrüsenkarzinome (Therapie Iod speichernder Metastasen)
- Schilddrüsenautonomie (primäre Therapie)

## Nebenwirkung

- Lokale Entzündungen (Bestrahlungstyreoiditis),
- kurzfristige Hyperthyreose (Freisetzung von Schilddrüsenhormonen)
- posttherapeutische Hypothyreose (problemlose Behandlung mit T<sub>4</sub>)

## Kontraindikation

- bei schwangeren/stillenden Frauen und Kindern



# Hypophysäre Hormone

## Hormone des Hypophysenhinterlappens

- **Oxytocin**
- **Vasopressin (Adiuretin, ADH)**

- cyclische Nonapeptide
- Biosynthese in hypothalamischen Kerngebieten:  
Nucleus supraopticus / Nucleus paraventricularis
- Axonaler Transport dieser Hormone zum HHL  
(gebunden an Transportproteine → Neurophysine)  
Calcium-induzierte Freisetzung (Exozytose) nach  
Aktionspotential

# Hormone des Hypophysenhinterlappens

## Regulation der Oxytocin-Ausschüttung

### Natürliche Stimuli für Oxytocinfreisetzung

- Dilatation der Milchgänge, Saugreiz
- Stimulation der Cervix
- Dilatation der Vagina (Geburt)

### Wirkungen auf Uterusmuskulatur (G-Protein gekopp. Rezeptor)

→ *Zunahme der Kontraktionskraft*

→ *Zunahme der Kontraktionsfrequenz*

Ansprechbarkeit des Uterus während Schwangerschaft durch Gestagene vermindert, nimmt gegen Ende jedoch durch Gestagenabfall /Estrogenanstieg zu

- Kontraktion myoepithelialer Elemente der Milchdrüsen → Milchinjektion
- Verbesserung der Spermienaszension
- keine relevanten Wirkungen beim Mann bekannt

# Hormone des Hypophysenhinterlappens

## Oxytocin

### Pharmakokinetik

- Halbwertszeit 1 – 5 min, kürzer in Schwangerschaft
- Inaktivierung in Leber, Niere & lactierender Mamma
- auch im Plasma Schwangerer durch Oxytocinase (inaktiviert auch Vasopressin)
- Gabe entweder i.v., i.m. intramural (Kaiserschnitt) oder nasal (Förderung der Milchinjektion)

### Indikation

- Einleitung der Geburt
- Wehenschwäche (primäre oder sekundäre)
- Förderung der Plazentaablösung
- Uterusatonie (Nebenindikation)
- Stillschwierigkeiten durch mangelhafte Milchinjektion

### Kontraindikation

- Geburtshindernisse, Querlagen
- Präeklampsie
- Mehrlingsschwangerschaften
- vorzeitige Plazentalösung
- drohende Uterusruptur
- drohende kindliche Asphyxie

### Nebenwirkungen

- Uterustetanie (bei Überdosierungen), Rupturen des Uterus, Cervix, oder Perineums
- Blutdruckabfall mit reflektorischer Tachykardie, antidiuretischer Effekt
- auch Gefahr für Kind durch zu schnelle Geburt (Hypoxie, intrakranielle Blutungen)

# Hormone des Hypophysenhinterlappens

## Atosiban

→ kompetitiver Oxytocinrezeptor- Antagonist

- geringere Affinität als Oxytocin
- nicht selektiv → hemmt auch Vasopressin Wirkung am  $V_{1a}$ -Rezeptor

### Pharmakokinetik

- i.v. Gabe, HWZ 13 min

### Klinische Hauptwirkung

- Hemmung vorzeitiger Uteruskontraktionen  
→ vergleichbare Wirkungen wie  $\beta_2$ -Sympathomimetika bei geringeren kardialen Nebenwirkungen

### Indikation

- Hinauszögerung der drohenden Frühgeburt

### Kontraindikation

- Notwendigkeit einer vorzeitigen Entbindung

### Nebenwirkungen

- Erbrechen
- Kopfschmerzen
- Schwindel

# Hormone des Hypophysenhinterlappens

## Vasopressin (Adiuretin, ADH)

- cyclisches Nonapetid (9 AS), zirkuliert vorwiegend frei im Blut

2 Klassen ( $V_1$  &  $V_2$ ) mit Untergruppe ( $V_{1a}$  &  $V_{1b}$ )

### Vorkommen

- $V_{1a}$  Rezeptor: vorrangig glatte Gefäßmuskulatur
- $V_{1b}$  Rezeptor: an corticotropen Zellen des HVL
- $V_2$  Rezeptor: an den Sammelrohren der Niere

### Wirkung Vasopressin

- Wasserretention durch die Niere (antidiuretisch)
- Kontraktion glatter Muskulatur
- Erhöhte Gerinnungsfähigkeit des Blutes
- Erhöhte ACTH Sekretion aus HVL ( $V_{1b}$  Rezeptoren)

# Hormone des Hypophysenhinterlappens

## Vasopressin (Adiuretin, ADH)

### Regulation der Freisetzung

- über Osmorezeptoren im Nucleus supraopticus  
→ osmotische Druckzunahme induziert Vasopressin-Ausschüttung
- über Baro-/Volumenrezeptoren im linken Vorhof, Aortenbogen & Sinus caroticus  
→ Blutdruck-/Blutvolumenabfall induziert Vasopressin-Ausschüttung
- Stress, Schmerz, Erbrechen, Trauma, sensorische Reize → Vasopressin-Ausschüttung

### Pharmakokinetik

- sehr kurze Halbwertszeit (ca. 1 min)
- Inaktivierung in Leber und Niere

### Interaktionen

- Acetylcholin, Nicotin, Antikonvulsiva stimulieren -  
Alkohol, Glucocorticoide hemmen Freisetzung

### Therapeutisch genutzt → Vasopressin-Rezeptoragonisten mit

- höhere Subtyp-Selektivität
- besserer Verträglichkeit
- längerer Wirksamkeit

# Hormone des Hypophysenhinterlappens

- Desmopressin
- Felypressin
- Terlipressin
- Tolvaptan

## Wirkung

- **Desmopressin ( $V_2$ -Agonist, schwacher  $V_{1a}$  Antagonist)**  
→ ausgeprägte antidiuretische Wirkung, keine Vasokonstriktion
- **Felypressin ( $V_1$ - und  $V_2$ -Agonist)** → bevorzugt vasokonstriktorische Wirkung
- **Terlipressin ( $V_1$ - und  $V_2$ -Agonist)** → inaktives Hormonogen  
→ im Serum (langsame) enzymatische Spaltung und Freisetzung von Vasopressin

## Pharmakokinetik

- keine (gefährlichen) Plasmaspitzen
- lange HWZ (ca. 2-5 h)

## Nebenwirkung

- Flüssigkeitsretention, Bradykardie, Kopfschmerz, Blutdruckanstieg, myokardiale Ischämien, Übelkeit

## Indikationen

- Dauerbehandlung des Diabetes insipidus (Desmopressin)
- Enuresis nocturna (Desmopressin)
- Akute Ösophagusvarizenblutung (Terlipressin)
- Gerinnungsstörungen (Desmopressin)
- Hyponatriämie (Tolvaptan)