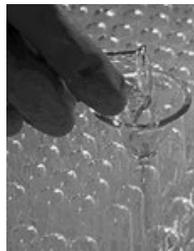


Thema:

GLUCOCORTICIDE



Inhalt:

1. Allgemeines
2. Biosynthese & Abbau
3. Funktionen & Therapeutische Anwendungen
4. Störungen

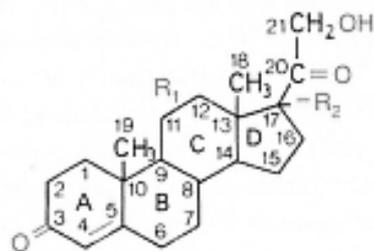
1. Allgemeines

Glucocorticoide sind vorwiegend an der **Regulation des Kohlenhydratstoffwechsels** und in geringen Maße an der Regulation des **Lipidstoffwechsels** beteiligt. Sie spielen dabei eine wichtige Rolle bei **der Anpassung des Stoffwechsels unter Stressbedingungen**. In großen Dosen wirken sie **immunsuppressiv** und werden therapeutisch zur Unterdrückung von Immunreaktionen eingesetzt.

Wichtigste Vertreter: Cortisol, Cortison, Corticosteron

2. Biosynthese & Abbau

Chemie der Glucocorticoide



	R ₁	R ₂
Hydrocortison (Cortisol)	- OH	- OH
Cortison	= O	- OH
Corticosteron	- OH	- H

Alle Stoffe mit mineralocorticoider oder Glucocorticoider Wirkung sind Derivate des Pregnans, bestehend aus 21 C-Atomen. Die glukocorticoide Wirkung ist dabei abhängig von der:

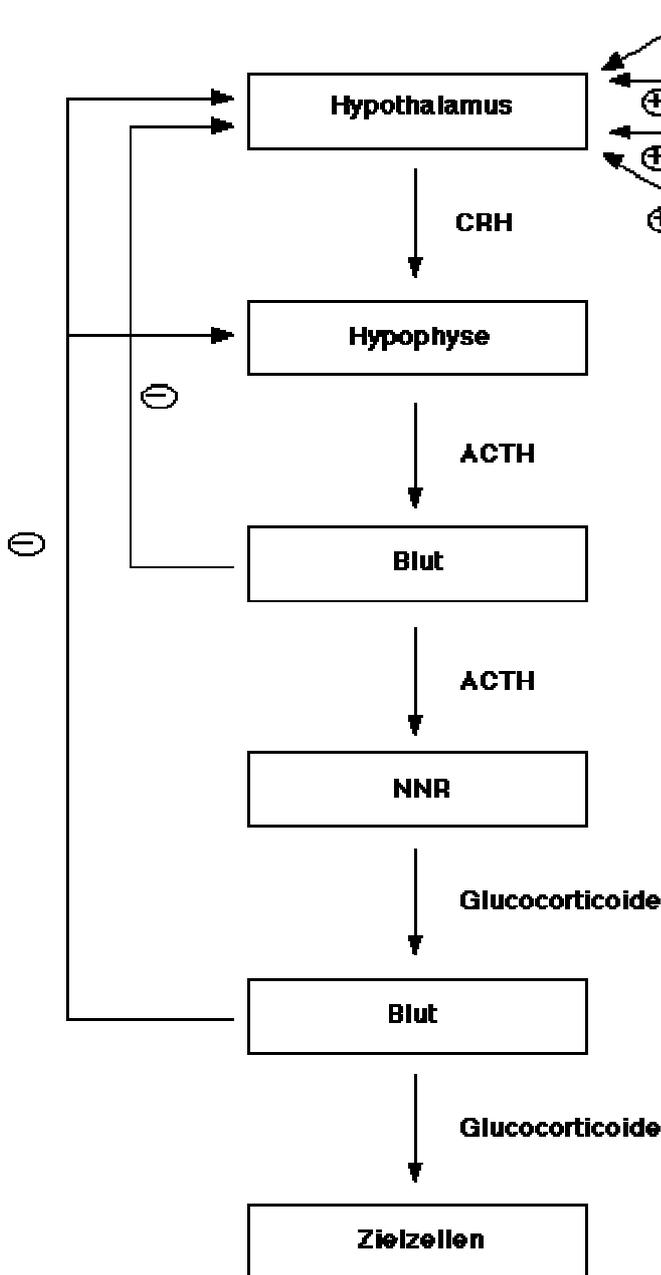
- Ketogruppe an C-3
- Doppelbindung zwischen C-4 und C-5
- Ketoseitenkette an C-17 sowie
- Hydroxylgruppe an C-11

→ Verstärkt wird die Wirkung durch eine Hydroxygruppe an C-17 in α -Stellung
→ Vollständig unwirksam hingegen wird das Molekül bei einer Ketogruppe an C-11
Diese beiden Verbindungen werden im Körper schnell zu den wirksamen Verbindungen Cortison und Prednisolon reduziert

Die **Biosynthese** erfolgt aus **Cholesterin**, über **17 α -Hydroxy-Progesteron** bishin zum **Cortisol** \leftrightarrow **Cortison**!

Regulation der Biosynthese

Die Synthese der Glucocorticoide findet in der **Nebennierenrinde**, genauer gesagt der **Zonula fasciculata** statt. Sie wird vom Hypothalamus über die Hypophyse durch Peptidhormone gesteuert:



Wach-Schlaf-Rhythmus

Endogener „Pulsgeber“

Tiefer Blutzucker

Stress

Zellen des Hypothalamus sekretieren Corticoliberin (CRH). Dieses Peptidhormon erreicht über die Portalvene Zellen des Hypophysenvorderlappens interagiert mit einem Rezeptor und bewirkt über eine Signaltransduktionskette (G-Protein → Adenylatcyclase → cAMP...) die **Synthese** und Entlassung des **Peptidhormons ACTH!**

ACTH im Blut hemmt nun die Ausschüttung von weiterem CRH! (negatives Feedback)

An den Nebennierenzellen der **Zonula fasciculata** angekommen, bindet ACTH an einen spez. Rezeptor und leitet damit die **Synthese der Glucocorticoide** (aus Cholesterin) sowie die **Proliferation der aktivierten Zellen** ein!

→ Dabei werden die Glucocorticoide anders als Proteohormone **NICHT auf Vorrat** synthesiert – sie diffundieren sofort aus der Zelle und werden **im Blut** an das α -Globulin **Transcortin** gebunden!

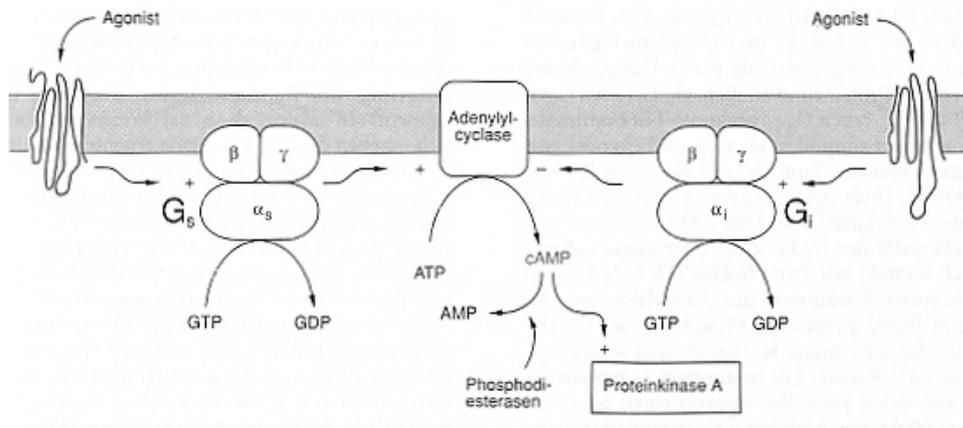
Auch Glucocorticoide im Blut hemmen die Ausschüttung von CRH und zusätzlich von ACTH (negatives Feedback)

→ Die Wirkung an den Zielzellen wird bei Funktionen näher besprochen!

Leber:	Gluconeogenese	▲
Muskel:	Proteinabbau	▲
Kreislauf:	Blutdruck	▲
Fettgewebe:	Lipolyse	▲
Knochen:	Abbau	▲

▲ = erhöht; ⊖ = negativer feedback; ⊕ = positiver feedback

Die Informationsübertragung der Peptidhormone CRH und ACTH auf ihre Zielzellen erfolgt dabei über ein G-Protein.auf den „second messenger“ cAMP:



- Nach der **Bindung eines Hormonmoleküls** (Agonist) erfährt der Rezeptor eine **Konformationsänderung**, welche auf ein benachbartes Membranprotein übertragen wird.
- Dieses an der cytoplasmatischen Seite der Zellmembran lokalisierte Nachbarprotein besteht aus 3 Untereinheiten und hält **an seiner α-Untereinheit GDP** gebunden (daher der Name G-Protein!). Wird es nun durch den Agonistenkontakt zu einer **Konformationsänderung** bewegt tauscht es dieses **GDP gegen GTP** aus. Das **G-Protein dissoziiert** in α-GTP-Untereinheit und einen βγ-Komplex.
- Nun **wandert** die aktivierte **α-GTP-Untereinheit** lateral durch die Zellmembran **bis** es auf ein membrangebundenes Enzym, die **Adenylylcyclase** trifft.
- Diese wird durch den G-Protein-Kontakt aktiviert und beginnt mit der **Synthese** des „second messengers“ **cAMP**.
- Dieses wirkt nun auf die **Proteinkinase A**, die dann wiederum entsprechende **Transkriptionsfaktoren phosphoryliert** und somit aktiviert.
- Schließlich wird **cAMP** durch die **Phosphodiesterase** und das zuvor vermittelnde **G-Protein durch eine selbstständige GTPase-Aktivität inaktiviert!** Damit ist die Hormonbotschaft beendet.

Die Informationsübertragung von den Glucocorticoiden an die Zielzellen erfolgt auf einem anderen Weg (Steroidhormone können durch die Zellmembran hindurch diffundieren → der genaue Mechanismus ist unter dem Punkt „Funktionen & therapeutische Anwendung“ erklärt!)

Abbau

(Halbwertszeit von Cortisol beträgt etwa 80-180 min). Der Abbau erfolgt **in der Leber** mit dem Ziel das **Molekül polarer und damit wasserlöslicher** zu machen. Hierzu werden

- der Ketosauerstoff in C3-Position und
- die Doppelbindung im Ring A **hydriert** sowie
- die C3-OH-Gruppe **an Glucoron- oder Schwefelsäure gekoppelt**

Nun erfolgt die Ausscheidung. **99% werden dabei als Glucuronide und 1% als freies Cortisol** über die Niere ausgeschieden!

3. Funktionen & Therapeutische Anwendung

- Transport im Blut:

Zunächst müssen die Glucocorticoide natürlich zu den Orten ihrer Entfaltung gelangen. Klingt einfach, beinhaltet aber das Problem, dass sie als „**Steroidderivate**“ lipophil und damit ziemlich **schlecht in Wasser löslich** sind → sie benötigen also einen Vermittler, der ihnen hilft den **Blutweg** zwischen Ort der Produktion und Zielorgan zu überwinden

Diese **Vermittlerrolle** teilen sich

- das spezifische Transportprotein **Transcortin** (CBG=Corticoid-bindendes Globulin) mit **75%** und
- das unspezifische Serumprotein **Albumin**, welches **15%** der Glucocorticoide bindet (die restlichen 10% zirkulieren frei)

Transcortin ist ein Glykoprotein mit einer Molekülmasse von etwa 52.000. Bis zum Erreichen seiner maximalen Bindungskapazität (690nmol/l) bindet es Cortisol mit sehr hoher Affinität! Übersteigt die Konzentration diesen Maximalwert, so wird das Cortisol unspezifisch an Albumin gebunden oder zirkuliert frei.

- Synthetische Glucocorticoide werden mit Ausnahme des Prednisolons kaum an CBG gebunden (→ zu mehr als 60% sind am Albumin fixiert, der Rest zirkuliert frei!)
- ACTH und pathologische Veränderungen der Nebennierenrinde haben keinen Einfluss auf das CBG! → Eine Erhöhung des CBG-Spiegels erhält man lediglich während der Schwangerschaft oder durch Applikation von Östrogenen bzw. Ovulationshemmern

Zur Erinnerung:

Die Konzentration der Glucocorticoidderivate schwankt beim gesunden Patienten zwischen 5 und 25 µg/100ml* (das entspricht 138-690 nmol/l). Der Grund für den hohen Schwenkbereich liegt in der pulsatilen Sekretion (circadianer Rhythmus). Zwischen Mitternacht und um 3 Uhr sinkt die Konzentration dabei sogar unter die Nachweisgrenze des im klinischen Labor eingesetzten RIA (Radio-Immuno-Assay).

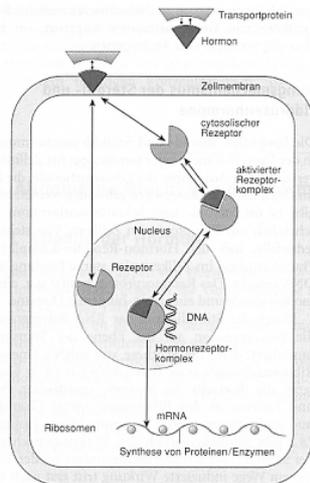
**Cortisol bildet mit 30-80 µmol/Tag den Löwenanteil, im Vergleich: Corticosteron: 3-12 µmol)*

- Wirkungsmechanismus am Zielorgan:

Hier kommt den Glukocorticoiden ihr „Steroidderivat“-Charakter wieder zu Gute, denn:

anders als bei der oben beschriebenen G-Protein-vermittelten Wirkung von Peptidhormonen, können Glucocorticoide wie alle Steroidhormone durch die Zellmembran diffundieren :

1. Das Hormon gelangt durch **Diffusion** in die Zelle
2. Koppelt sich an ein cytosolisches Rezeptorprotein – Blockermoleküle (u.a. Hsp 90) dissoziieren ab und es kommt zur Vereinigung von 2 Rezeptormonomeren!
(Homodimer → **Hormon-Rezeptor-Komplex** = aktiver Transkriptionsfaktor)
3. Das Homodimer wird transformiert und **bindet mit hoher Affinität an die DNA** (**Zinkfinger!**)
4. RNA-Polymerase regt die **Synthese von mRNA** (Transkription) an
5. mRNA gelangt an die Ribosomen und stimuliert die **Synthese von Proteinen, Enzymen**,...



Doch wir wären nicht in der Biochemie, wenn es nicht auch hier Ausnahmen gäbe:

Nicht alle Glukocorticoideffekte lassen sich über eine **DNA-vermittelte Induktion** der Proteinsynthese erklären! Bei einigen Wirkungen beträgt die Latenz nämlich nicht mehrere Stunden, sondern geht nahe Null:

Hier ist ein nahezu **paralleler Verlauf** der Effekte mit dem **Ansteigen der Glucocorticoid-Plasmakonzentration** zu beobachten.

So Beispiel zum Beispiel

- die **Suppression der endogenen Cortisolsekretion**
(also: die Hemmung der Hypothalamus-HVL-Achse ODER
- die Veränderung der Zusammensetzung des **weißen Blutbildes**

Welche genauen molekularen Mechanismen diesen Sofortwirkungen zugrunde liegen, ist bis heute nicht bekannt! Man könnte allerdings darüber diskutieren, ob es durch die Entfernung von Cholesterin (→ siehe Biosynthese) zu einer direkten Beeinflussung der Fluidität der Zellmembran kommt.

- Effekte an den Zielorganen

Aufgrund der vielfältigen Effekte, die eine Anpassung an äußere Einflüsse ermöglichen, gelten Glucocorticoide auch als "Stresshormone".

I. Wirkungen auf den Stoffwechsel:

Glucocorticoide fördern die Gluconeogenese aus Aminosäuren, die durch den Abbau von Proteinen frei werden.

→ Hierzu wirken sie **katabol** auf die Haut, Muskulatur und das Skelett!
d.h. Glucocorticoide hemmen die Eiweiß-Synthese und **induzieren** durch einen **Proteinabbau** die vermehrte Freisetzung von Aminosäuren

Folge: **höhere AS-Konzentration im Blut** (→ Transport zur Leber)
(z.T. erfolgt auch ein weiterer Abbau der AS zu Harnstoff → negative Stickstoffbilanz)

→ **In der Leber** werden nun wiederum andere Gene aktiviert, welche für **Enzyme der Gluconeogenese** codieren, wie:

- Pyruvat-Carboxylase
- Phosphoenolpyruvat-Carboxykinase
- Glucose-6-Phosphatase sowie
- Transaminasen und
- Glykogensynthetase

Nun können also die (durch die eben beschriebenen Abbauprozesse freigewordenen) **Aminosäuren zu Glucose umgesetzt** werden!

- Dabei **überwiegt die Neusynthese** gegenüber dem **Glucoseumsatz**, wobei nicht verbrauchte Glucose nun z.T. als Glykogen in der Leber gespeichert wird.

Verstärkt wird das Ganze noch durch die **Senkung die Insulinempfindlichkeit** und **Hemmung der Glucoserückresorption** in den Nierentubuli.

Man spricht hierbei auch von **diabetogener Wirkung**, da auf diese Weise ein Prädiabetes in einen latenten oder klinisch manifesten Diabetes überführt werden kann.

→ Ein weiterer Effekt der Glucocorticoide bezieht sich auf den **Fettstoffwechsel**:

Durch die **Förderung** der cAMP vermittelten **lypolytischen Wirkung auf Triglyceride von Katecholaminen** und lipolytischen Enzymen des HVL wird Fettgewebe abgebaut.

*Hierbei ist allerdings zu beachten, dass dieser Effekt **bei hohen Glucocorticoidkonzentrationen** (aus bisher ungeklärten Gründen) zu einer **Fettumverteilung** führt!!! Dabei kommt es an den Extremitäten zu einem Fettverlust und am Körperstamm, sowie im Nacken und Gesicht zu einer Fettzunahme → Stammfettsucht, Vollmondgesicht (**Morbus Cushing!**)*

2. Wirkungen auf den Wasser und Elektrolythaushalt

Natürliche Glucocorticoide besitzen neben ihrer glucocorticoiden auch mineralocorticoide Wirkungen:

So führt u.a. die

- Steigerung der glomerularen Filtrationsrate und damit die **Erhöhung d. Phosphateclearance**
- sowie die **Hemmung der Ca^{2+} -Resorption im Darm** bei gleichzeitiger **Erhöhung der Ausscheidung über die Nieren** zur **Förderung des Knochenabbaus** (Osteoporose)

weitere Effekte:

- *Durch die Förderung der **Natriumretention** (\rightarrow $[\text{Na}]$ innen steigt an), nimmt das Volumen des Extrazellularraumes zu (Expansion des Extrazellularraumes, Hypertonie)*
- *durch **vermehrte Kaliumausscheidung** (im Austausch mit Na \rightarrow $[\text{K}]$ innen fällt ab) kommt es zu Hypokaliämie und schließlich zur Ausbildung einer metabolischen Akalose*

3. Wirkungen auf das Immunsystem

Speziell auf den antiinflammatorischen und immunsuppressiven Wirkungen beruht die breite therapeutische Anwendung der Glucocorticoide. Die nachfolgenden Effekte treten dabei erst ab (extrem) **hohen Konzentrationen** (therapeutischen Applikationen) auf:

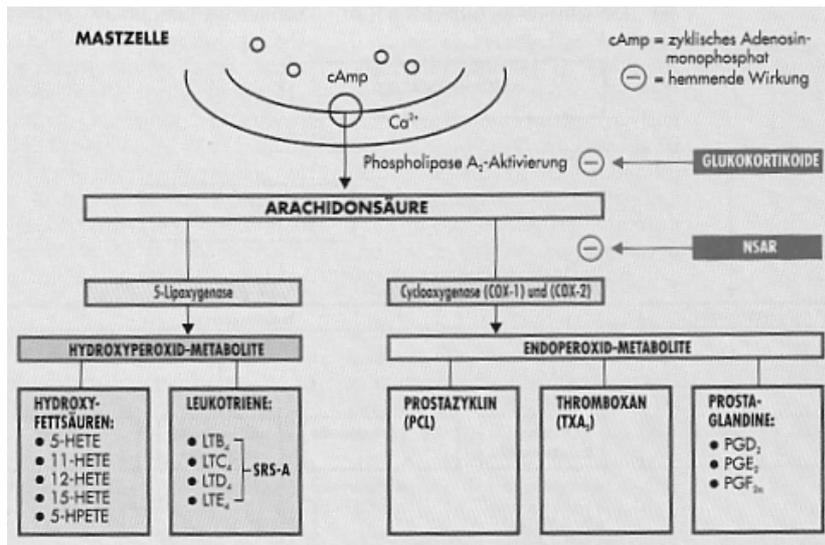
Unabhängig von der auslösenden Noxe **hemmen Glucocorticoide** dabei:

- **FRÜHE REAKTIONEN, wie**
 - Ödeme,
 - Kapillardilatation,
 - Fibrinablagerungen oder
 - die Migration von Leukozyten UND
- **SPÄTE EINGRIFFE DES IMMUNSYSTEMS, also z.B.**
 - Kapillarproliferationen
 - Fibroblastenproliferationen
 - Kollagenablagerungen

Dabei ist der antiinflammatorische Effekt abhängig von der direkten lokalen Wirkung der Glucocorticoide im Entzündungsgebiet:

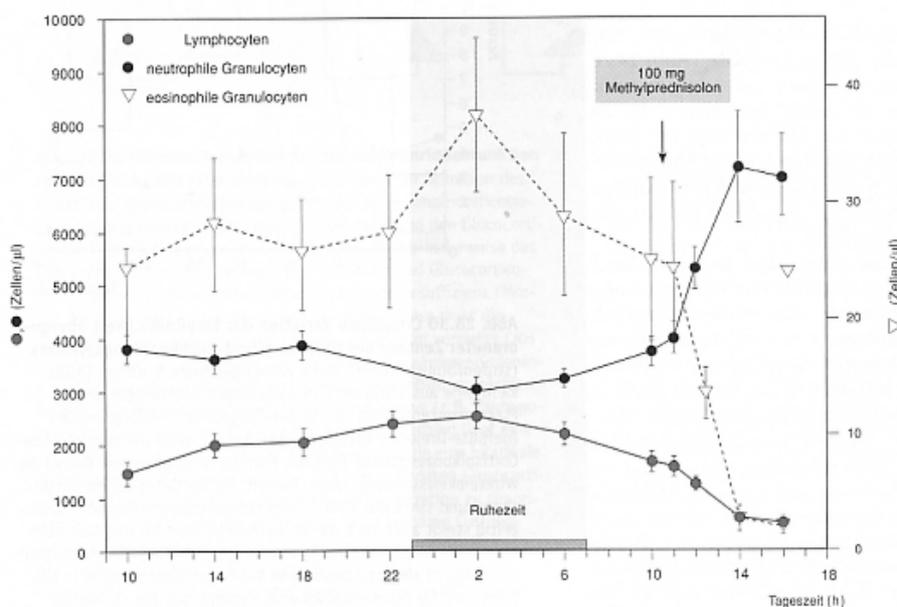
Genauer gesagt:

- schützen sie die Integrität der Zell- und Plasmamembranen und **stabilisieren die Membranen der Lysosomen**, was die **Freisetzung lysosomaler Enzyme verhindert**
- **hemmen** sie durch Induktion von **Lipocortin I** die **Phospholipase A2** und damit die Synthese von **Leukotrienen, Hydroxyfettsäuren, Prostacyclin, Prostaglandin E2** und **Thromboxan A2**
- **normalisieren** sie die erhöhte **Permeabilität des Kapillarendothels** und **verringern** somit die Ausbildung des entzündlichen **Ödems** sowie die **Migration** von **Leukozyten, Makrophagen** und **Mastzellen** ins Gewebe



Der immunsuppressive Effekt beruht auf folgenden systemischen Veränderungen:

- **Hemmung** des **lymphatischen Gewebes** durch
 - **Hemmung** der **Proliferation von Lymphocyten** sowie der
 - **Umverteilung** bereits vorhandener Lympho- und Monocyten in extravasale Kompartments (wie Milz, Lymphknoten, Knochenmark)
- **Hemmung** der Freisetzung vieler **Cytokine**, Botenstoffe, mit deren Hilfe Lymphocyten, Makrophagen und Monocyten untereinander kommunizieren (z.B. Interleukin I oder osteoklastenaktivierender Faktor)
- Sowie die **Supprimierung** der durch T-Lymphocyten vermittelten sowie spontanen **Cytotoxizität**
- **Vorsicht:** **Glukocorticoide hemmen NICHT(!) die Synthese spezifischer Antikörper!**
In therapeutischen Dosen wird die Anzahl zirkulierender Antikörper (IgG und IgE) nicht signifikant beeinflusst
 Was gehemmt wird ist die **Bindung an den Fc-Rezeptor** und somit die Einleitung der **Komplement-Reaktion**



4. Wirkungen auf das kardiovaskuläre System

Auch diese Effekte beruhen (wie schon die des Wasser- und Elektryhaushaltes) z.T. auf minercorticoiden Wirkungen des Cortisols.

- Glucocorticoide wirken dabei positiv inotrop und
 - Erhöhen die Ansprechbarkeit der kleinen Gefäße für Adrenalin und β 2-Antagonisten
- Damit verbessern sie die Mikrozirkulation beim Schock

5. Wirkungen auf das ZNS

Unabhängig von der indirekten Beeinflussung des ZNS durch Effekte auf Stoffwechsel, Elektrolythaushalt und Zirkulation scheinen Glukocorticoide auch direkte Effekte zu haben.

Sie

- steigern die Erregbarkeit des Gehirns
- senken die Reizschwelle für eine Reihe von Stimuli und
- führen zu nachweisbaren EEG-Veränderungen

Psychologisch betrachtet führen sie

- meist zu einer Besserung der allgemeinen Stimmung
- selten auch zu Euphorie, Unruhe, erhöhter motorischer Aktivität mit Schlafstörungen
- und in hohen Dosen zu Dysphorien sowie endokrinem Psychosyndrom mit akuten Stimmungs- und Antriebsschwankungen bis hin zu Psychosen

Ein weiterer interessanter Aspekt wurde erst kürzlich nachgewiesen:

Bei pathologischen Angstzuständen spielt CRH (Corticotropin-freisetzendes Hormon) eine wichtige Rolle:

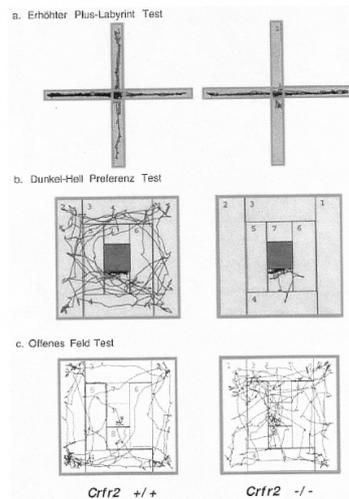
Forschungen ergaben nun folgendes:

- In Stresssituationen kommt es zu einem vermehrten Antriebe am Hypothalamus CRH auszuschütten
- die dazu komplementären Rezeptoren befinden sich allerdings nicht nur in der bereits erwähnten Stessachse (CRH → Freisetzung von ACTH → Glukocorticoide), sondern auch in anderen Teilen des Gehirns
- so entfaltet CRH seine Wirkung an zwei verschiedene Rezeptoren, CRH-Rezeptor 1 (HVL→Stressachse) und CRH-Rezeptor 2 (im lateralen Septum des Gehirns)
- das man durch Blockade von Rezeptor 1 Angst mindern kann, ist bereits seit einigen Jahren bekannt! Neu ist allerdings die Erkenntnis, dass auch der septale Rezeptor 2 an der Angstreaktion beteiligt ist. Ein entscheidender Vorteil, wenn man bedenkt, dass man durch die Beeinflussung dieses Rezeptors, Veränderungen an der Stressachse und damit unerwünschte Nebenwirkungen umgeht!

- so **blockierten** Forscher des Max-Planck-Institutes über einen spezifischen Antagonisten (Antisauvagine-30) diesen **septalen CRH-Rezeptor 2**, was zu einer **Verminderung der Angstreaktion** führte.
- von diesem Erfolg beflügelt züchteten sie **Mäuse, ohne** die entsprechenden Gene für **Rezeptor 2!** Das Ergebnis allerdings war sehr überraschend: **außerordentlich ängstliche Mäuse!**

Links: normale Mäuse

Rechts: Mäuse ohne CRH-Rezeptor 2



- a) Im erhöhten Pluslabyrinth verbringen Mäuse, denen der **CRH Rezeptor 2 fehlt**, die meiste Zeit in den **geschützten Armen** (grün), während normale Mäuse auch die offenen Arme auskundschaften (rot)!
- b) Im Dunkel-Hell-Präferenz-Test verbringen die Knock-out-Mäuse die meiste Zeit in der hellen Versuchskammer (violett) und betreten - anders als die normalen Mäuse – nur selten das offene Feld !
- c) Im offenen Feldtest besteht der einzige signifikante Unterschied im Verhalten der Mäuse darin, dass die Mäuse ohne Rezeptor 2 sich häufiger in der zentralen Region des Feldes aufhalten.

- man fand heraus, dass der **CRH-Rezeptor 2** normalerweise **auch im Ventrikelsystem** vorkommt! Nach **getrennter Injektion** des Antagonisten in das laterale Septum und in das Ventrikelsystem des Gehirns, stellte sich heraus, dass die Blockade des nicht-septalen (ventrikulären) Rezeptors ein extrem ängstliches Verhalten auslöste!!! D.h.

SEPTALER: vermittelt stressbedingte Angst
NICHT-SEPTALER: wirkt angstmindernd

- interessant wird die Sache jetzt dadurch, dass die **beiden Rezeptoren zwar chemisch gleich** gebaut sind, ihre **nachgeschalteten Signaltransduktionsketten** allerdings (wie man sieht) **gegensinnig** arbeiten! So führt der **nicht-septale Rezeptor zur Phosphorylierung des Transkriptionsfaktors CREB**, ein Stoff dem neben der angstmindernden Eigenschaft auch eine positive Rolle in der Gedächtnisleistung zugeschrieben wird!
- man forscht nun an einem Wirkstoff, der diesen **nicht-septalen Rezeptor aktivieren** kann, ohne dabei jedoch den septalen zu innervieren!

Und jetzt wird's noch besser:

Im April letzten Jahres bewies Dr.med. Dominique de Quervain, Assistenzarzt an der Abteilung für psychiatrische Forschung der Universität Zürich, am Menschen, dass **stressbedingte Ausschüttung des Cortisol eine signifikante Beeinflussung des Gedächtnisabrufes verursacht!**

- dabei sollte eine Reihe von gesunden Probanden **60 Worte auswendig** lernen
- danach erhielten sie zu jeweils unterschiedlichen Zeitpunkten entweder **25mg Cortison**, welches im Körper zu körpereigenem Cortisol umgewandelt wurde, oder Placebo

Ergebnis:

- Wurde die Tablette **eine Stunde vor dem Test eingenommen** (hier einrechnet ist die Tatsache, dass die max. Blutkonzentration erst 20 Minuten nach dem Stressereignis bzw. der Applikation erreicht ist), **verschlechterte sich der Abruf der Gedächtnisinhalte** in der Testsituation gravierend!

Das heißt also: (wenn ich jetzt all' diese Ergebnisse in einem Gedanken vereine)

- habe ich in Stresssituationen vermehrt Cortisol im Blut
- wirkt die negativ auf die Ausschüttung von CRH
- d.h. der nicht-septale Rezeptor 2 wird nicht innerviert
- die CREB-Phosphorylierung sinkt
- neben angstmindernder Wirkung gehen gedächtnisfördernde Effekte verloren!

→ *noch nicht erwiesen: vermehrte Expression von Glukocorticoidrezeptoren am Nachmittag! (dort wo die Konzentration der Glukocortikoide im Blut am geringsten ist – diurnaler Rhythmus)*

6. Weitere Wirkungen der Glucocorticoide

- Verzögerung des Erythrozytenabbaus (d.f. Zunahme der Erythrozytenanzahl)
- Zunahme der Trombozyten sowie
- Hemmung der DNA-Synthese und Zellteilung in einer Reihe von Geweben, wie Fibroblasten, Magenschleimhaut, Epidermis, Thymocyten u.a. (allerdings nicht bei Knochenmark u. Darmschleimhaut)

Fasst man all diese Funktionen zusammen ergeben sich als Indikationen für eine pharmakodynamische Glucocorticoidtherapie also:

- Rheumatische und andere entzündliche Gelenkerkrankungen
- Kollagenosen und Vaskulitiden
- Nierenerkrankungen
- Allergische Erkrankungen
- Lungenerkrankungen
- Blutkrankheiten
- Tumoren
- Gastrointestinale Erkrankungen
- Endokrine Erkrankungen
- Neurologische Erkrankungen
- Hauterkrankungen
- Augenerkrankungen
- Hypercalciämie

- Transplantationen
 - Hauterkrankungen
 - Atemwegserkrankungen
 - Augenerkrankungen
 - Gelenkerkrankungen
-

Störungen

Anhand der oben beschriebenen Wirkungen an den Zielorganen, kann man sich jetzt auch ohne großen Aufwand die möglichen Störungen im Glucocorticoidstoffwechsel vorstellen:

1. **Ausfall der Glucocorticoide:**
 - Addison-Krise-
(akute NNR-Insuffizienz)
 - tiefer Blutzucker
 - tiefer Blutdruck
 - verminderte Immunabwehr
 - Muskelschwäche (Ursache bisher unbekannt – BZ?)
 - verstärkte Hautpigmentierung durch erhöhtes ACTH*

** Negative Rückkopplung durch Glucocorticoide fehlt → es kommt zur verstärkten ACTH-Ausschüttung → dieses weist strukturelle Ähnlichkeiten zum MSH (Melanocyten stimulierenden Hormon) auf!*

2. **Glucocorticoid-,Überdosis“:**
 - Morbus Cushing -
 - erhöhter Blutzucker (Steroiddiabetes)
 - erhöhter Blutdruck
 - Abbau von Muskelmasse
 - Entkalkung der Knochen (Osteoporose)
 - ungewöhnliche Fettverteilung
(Stammfettsucht, Mondgesicht)
 - Suppression der Immunabwehr