

Aus dem Institut für Tieranatomie  
der Tierärztlichen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Lehrstuhl für Tieranatomie I  
Vorstand: Prof. Dr. Dr. h.c. mult. H.-G. Liebich

Arbeit angefertigt unter der Leitung von  
Prof. Dr. Dr. h.c. mult. H.-G. Liebich

# **ZUR STRUKTUR UND FUNKTION DER NEBENNIERE BEI DEN HAUSSÄUGETIEREN**

**-Eine Literaturstudie-**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde  
der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München

von  
Tazuko Iki  
aus  
Kobe, Japan

München 2005

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität München

Dekan: Univ.-Prof. Dr. A. Stolle  
Referent: Univ.-Prof. Dr. Dr. h.c. mult. H.-G. Liebich  
Korreferent: Univ.-Prof. Dr. M. Stangassinger

Tag der Promotion: 11. Februar 2005

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>A. Einleitung</b>	
<b>B. Embryologie der Nebenniere</b>	<b>4</b>
<b>1. Entwicklung der Nebennierenrinde</b>	<b>4</b>
1.1 Fetale Nebennierenrinde	6
1.2 Funktionelle Entwicklung	12
1.3 Regulation der fetalen Nebennierenrinde	14
<b>2. Entwicklung des Nebennierenmarks</b>	<b>20</b>
2.1 Funktionelle Entwicklung	22
<b>3. Akzessorische Nebennieren</b>	<b>25</b>
<b>C. Makroskopische Anatomie der Nebenniere</b>	<b>26</b>
<b>1. Allgemeines</b>	<b>26</b>
<b>2. Lage, Größe, Form und Gewicht</b>	<b>27</b>
2.1 Pferd	28
2.2 Rind	30
2.3 Kleine Wiederkäuer (Schaf, Ziege)	30
2.4 Fleischfresser (Hund, Katze)	30
2.5 Schwein	31
<b>D. Mikroskopische Anatomie der Nebenniere</b>	<b>33</b>
<b>1. Nebennierenkapsel</b>	<b>33</b>
<b>2. Nebennierenrinde</b>	<b>33</b>
2.1 Allgemeines	33
2.2 Zona glomerulosa s. arcuata	37
2.3 Zona fasciculata	38
2.4 Zona reticularis	40
2.5 Gap junction in der Nebennierenrinde	41
2.6 Morphologische Beurteilung der Funktionslage der Nebennierenrinde	42

<b>3.</b>	<b>Nebennierenmark</b>	<b>46</b>
3.1	Allgemeines	46
3.2	Chromaffine Zellen	48
3.2.1	A-Zellen und NA-Zellen	48
3.2.2	Small granule chromaffin cells (SGC)	52
3.3	Non-chromaffine Zellen	53
3.4	Exozytose	53
<b>4.</b>	<b>Blutgefäßsystem</b>	<b>56</b>
4.1	Allgemeines	56
4.2	Struktur	58
4.3	Tierartliche Besonderheiten	59
4.4	Funktion	62
4.5	Regulation	64
4.5.1	Humorale Regulation	65
4.5.2	Neuronale Regulation	65
4.5.3	Effekte der vaskulären endothelialen Produkte	66
<b>5.</b>	<b>Innervation</b>	<b>67</b>
5.1	Allgemeines	67
5.2	Noradrenerge und cholinerge Innervation	69
5.3	Neuropeptide und peptinerge Innervation	71
5.4	Afferente Innervation	74
5.5	Einfluss der adrenalen Innervation auf die adrenokortikale Funktionen	75
<b>E.</b>	<b>Funktionelle Anatomie der Nebenniere</b>	<b>76</b>
<b>1.</b>	<b>Funktionelle Morphologie</b>	<b>76</b>
1.1	Funktionelle Zonierung der Nebennierenrinde	76
1.1.1	Transformationsfeld-Theorie	76
1.1.2	Zonale Theorie	77
1.1.3	Migrationstheorie	77
1.2	Regenerationsfähigkeit	83
1.3	Wachstum	84

<b>2.</b>	<b>Neuroendokrinologie der Nebenniere</b>	<b>87</b>
2.1	Parakrine Kontrolle	87
<b>3.</b>	<b>Immunendokrinologie der Nebenniere</b>	<b>93</b>
3.1	Immunzellen und Zytokine in der Nebenniere	93
3.2	Interaktion zwischen Immunsystem und Nebenniere	94
<b>F.</b>	<b>Physiologie der Nebenniere</b>	<b>96</b>
<b>1.</b>	<b>Nebennierenrindenhormone</b>	<b>96</b>
1.1	Synthese der Kortikosteroide	97
1.2	Glukokortikosteroide: Cortisol, Corticosteron	100
1.2.1	Physiologische Wirkungen	101
1.2.2	Regulation	102
1.3	Mineralokortikosteroide: Aldosteron	109
1.3.1	Physiologische Wirkungen	109
1.3.2	Regulation	110
1.4	Sexualsteroid	113
1.4.1	Physiologische Wirkungen	113
1.4.2	Regulation	114
<b>2.</b>	<b>Nebennierenmarkhormone</b>	<b>117</b>
2.1	Synthese der Katecholamine	117
2.2	Katecholamine: Dopamin, Noradrenalin, Adrenalin	119
2.2.1	Physiologische Wirkungen	119
2.2.2	Regulation	120
<b>3</b>	<b>Stress</b>	<b>122</b>
3.1	Allgemeines	122
3.1	Stresssystem	124
3.2	Stressreaktionen	126
<b>G.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>128</b>
<b>H.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>133</b>
<b>I.</b>	<b>Summary</b>	<b>135</b>
<b>J.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>137</b>

## Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Aa.	Arteriae
Abb.	Abbildung
A-Zellen	Adrenalin-speichernde Zellen
ACTH	Adrenokortikotropes Hormon
AT II	Angiotensin II
AVP	Arginin Vasopressin (=Adiuretin, Vasopressin)
ca.	circa
CRH	Kortikotropin-releasing Hormon
DHEA	Dehydroepiandrosteron
DHEAS	Dehydroepiandrosteronsulfat
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DZ	definitive Zone
ER	Endoplasmatisches Reticulum
et al.	et altera
GC	Glukokortikoide
HPA-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse
HVL	Hypophysenvorderlappen
IGF	Insulin-like growth factor
IL	Interleukin
NA-Zellen	Noradrenalin-speichernde Zellen
NN	Nebenniere ( <i>Glandula suprarenalis s. adrenalis</i> )
NNM	Nebennierenmark ( <i>Medulla glandulae suprarenalis</i> )
NNR	Nebennierenrinde ( <i>Cortex glandulae suprarenalis</i> )
NPY	Neuropeptid-Tyrosine (Y)
PACAP	<i>pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide</i>
POMC	Proopiomelanocortin
p.c.	post coitum
PNMT	Phenyläthanolamin N-Methyl Transferase
RAS	Renin-Angiotensin System
SAM-Achse	Sympathikus-Adrenomedulläre-Achse
SGC	<i>small granule chromaffin cells</i>
SSL	Scheitel-Steißlänge
Tab.	Tabelle
TGF	<i>transforming growth factor</i>
TH	Tyrosinhydroxylase
TNF	Tumornekrosefaktor
TZ	Transitionale Zone
V.	Vena
Vv.	Venae
VEGF	<i>vascular endothelial growth factor</i>
VIP	Vasoaktives intestinales Peptid
µm	Mikrometer
nm	Nanometer

## A. Einleitung

Historisch gesehen beschrieb BARTHOLOMEUS EUSTACHIUS (1563) das erste Mal ausführlich die Nebennieren beim Menschen und erkannte sie als besonderes Organ. Schon im Jahr 1552 fertigte er auf Kupferstichen eine menschliche Nebennierenbildung. Dennoch dauerte es ziemlich lange, bis die funktionelle Bedeutung dieses Organs näher beschrieben wurde.

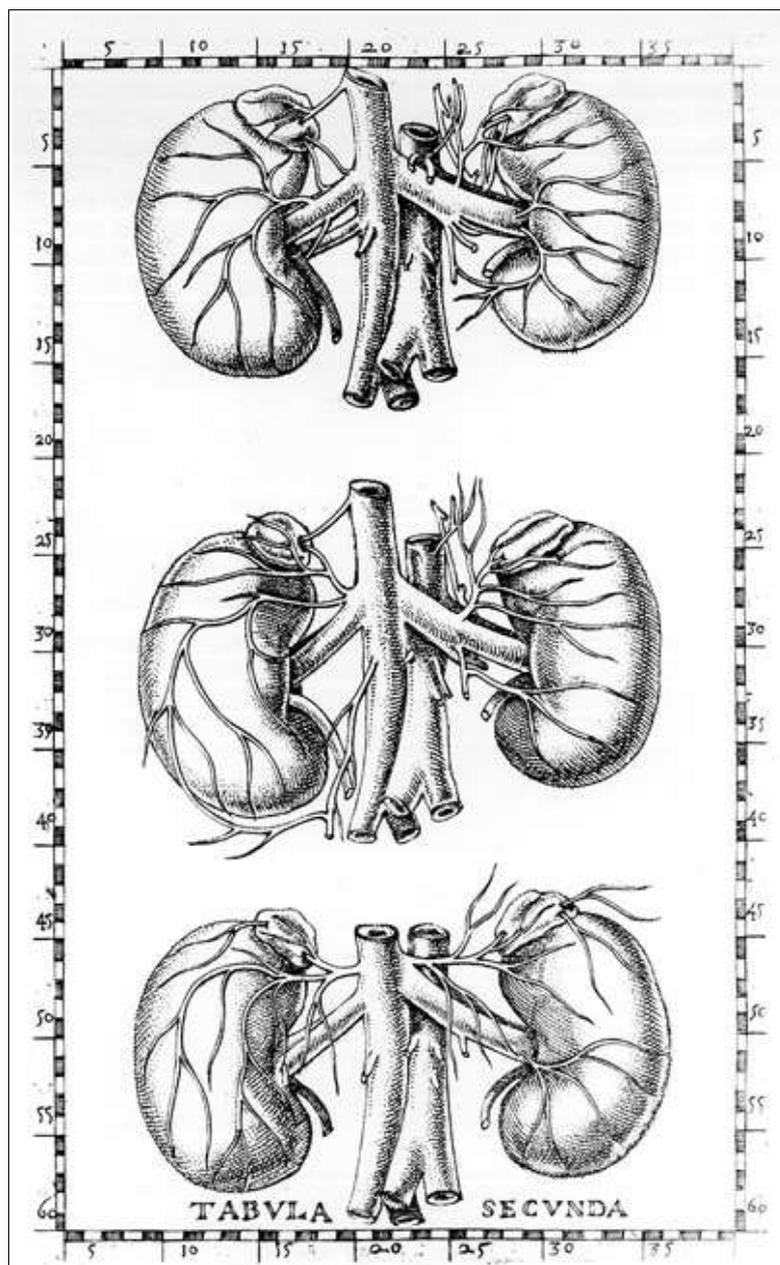


Abb. 1 Die 47<sup>th</sup> Platte von Bartholomeus Eustachius aus dem Jahre 1552.  
(aus CARMICHAEL 2001)

Fast 300 Jahre später beschrieb THOMAS ADDISON (1855) das nach ihm benannte klinische Bild der Addison-Krankheit. Im folgenden Jahr 1856 wies BROWN-SEQUARD durch beidseitige Adrenalektomie beim Meerschweinchen die Lebensnotwendigkeit der Nebennieren nach. Von ARNOLD (1866) wurde die Dreischichtung der Nebennierenrinde erkannt und die Bezeichnung dieser Schichten als Zona glomerulosa, Zona fasciculata und Zona reticularis geprägt. 1901 isolierten TAKAMINE und ALDRICH Adrenalin als Hormon des Nebennierenmarks. HARVEY W. CUSHING (1932) beschrieb das Syndrom der Überfunktion des Hypophysen-Nebennieren-Systems beim Menschen. SELYE (1936) beschrieb die Begriffe Stressor, Stress, Strain und begründete die Lehre vom allgemeinen Anpassungssyndrom. In den 30er Jahren wurden Nebennierenrindenhormone Corticosteron, Desoxycorticosteron, Cortison und Cortisol isoliert und synthetisiert von KENDALL, PHIFFNER, WINTERSTEINER und REICHSTEIN. Damit wurde der Weg für die Synthese von therapeutisch nutzbaren Steroiden geebnet sowie neue Medikamente geschaffen (ORTH und KOVACS 1998, CARMICHAEL 2001, HORTON 2003).

Die Nebenniere (*Glandula suprarenalis s. adrenalis*) der Menschen und Haussäugetiere besteht aus zwei sowohl funktionell als auch embryologisch verschiedenen Anteilen: der Nebennierenrinde (*Cortex glandulae suprarenalis*) und dem Nebennierenmark (*Medulla glandulae suprarenalis*).

Phylogenetisch sind die beiden Nebennieren-Anteile ursprünglich selbständige Organe (*Interrenal-und adrenalorgan*), die bei Fischen noch völlig getrennt, bei Amphibien und Reptilien aneinander gelagert und bei Vögeln bereits durchwachsen sind. Erst bei den Säugetieren vereinigen sich zwei Anteilen zu einem einheitlichen, von einer gemeinsamen Bindegewebskapsel (*Capsula glandulae suprarenalis*) überzogenen Organ (VESTERGAARD und WILLEBERG 1978, SMOLLICH und MICHEL 1992, CIVININI et al. 2001, GHOSH 2001).

Obwohl aus verschiedenen Anteilen hervorgegangen, hat die Nebenniere ein einzigartiges Gefäßsystem. Das Nebennierenmark wird mit kortikoidbeladenem Blut der Nebennierenrinde durchströmt, welches die Synthese von Katecholaminen steuert. Darüber hinaus kann das in der Nebennierenrinde gebildete kortikoidbeladene Blut durch die Drosselvene des Nebennierenmarkes in größeren oder kleineren Mengen an das zirkulierende Blut abgegeben werden - eine Regulationsmöglichkeit des Blutflusses zur Freisetzung von Steroidhormonen, die in Stresssituationen eine wichtige Rolle spielt

(BASSETT und WEST 1997, ROHEN und LÜTJEN-DRECOLL 2000, LIEBICH 2004).

Neue Untersuchungen zeigen, dass die Steroid-produzierenden Zellen der Nebennierenrinde und die chromaffinen Zellen des Nebennierenmarks morphologisch und funktionell eng miteinander verbunden sind, sowie auf zellulärer Ebene zusammen mit dem Immunsystem in einer sinnvollen Weise interagieren. Neuere Methoden in der Wissenschaft ermöglichen heute die Analyse dieser Zell-Zell-Interaktionen auf morphologischer, physiologischer und molekularer Ebene (BORNSTEIN et al. 1991, 1994, 1999, EHRHART-BORNSTEIN et al. 1998, SHEPHERD und HOLZWARTH 2001).

Die vorliegende Arbeit soll dazu beitragen, die zahlreichen Einzeluntersuchungen verschiedener Autoren zur Struktur, Funktion sowie Physiologie der Nebennieren von unterschiedlichen Haussäugetieren inklusive des Menschen zusammenzufassen und einen Überblick über den neuesten Erkenntnisstand zu geben. Es werden auch ältere Veröffentlichungen berücksichtigt, sofern sie für die Vollständigkeit der Recherche von Bedeutung sind.

## B. Embryologie der Nebenniere

Die Nebenniere entwickelt sich aus zwei verschiedenen Anlagen, einem mesodermalen Anteil, der zur Nebennierenrinde wird, und einem ektodermalen Anteil, der das Nebennierenmark bildet.

### 1. Entwicklung der Nebennierenrinde

Das Mesoderm differenziert sich schon vor der Organentwicklung in das paraxiale Mesoderm (*Somiten* oder *Urwirbel*) sowie in das intermediäre Mesoderm. Daraus entwickeln sich von kranial nach kaudal drei regional begrenzte Nierengenerationen: Vorniere (*Pronephros*), Urniere (*Mesonephros*) und Nachniere (*Metanephros*). Ferner differenziert sich das Mesoderm in das laterale Mesoderm, das aus einem intraembryonalen und einem extraembryonalen Anteil besteht, und später die Zölohmöhle umschließt (RÜSSE und SINOWATZ 1991).

Als mögliche Quellen der Rindensubstanz wurden genannt:

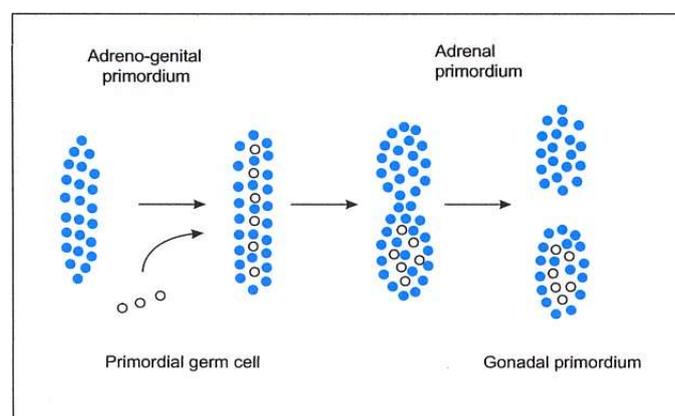
1. das Zölomepithel,
2. das embryonale Bindegewebe (*Mesenchym*),
3. die Urniere (*Mesonephros*).

Nach früheren Ansichten galt das Zölomepithel für die NNR-Herkunft (CHESTER 1957, SUCHESTON und CANNON 1968, BARGMAN 1977). GRÜNWALD (1942) wies darauf hin, dass die mesodermale NNR sowohl aus dem Zölomepithel, als auch aus darunterliegenden Mesenchymzellen entsteht. Nach ihm haben die Zellen des embryonalen Zöloms die Fähigkeit, sich aus einer Epithelzelle in eine Mesenchymzelle umzuwandeln und umgekehrt. UOTILA (1940) betrachtete die Rindenanlage als Mesenchymabkömmling. WITSCHI (1951) glaubte an eine *mesonephrogene* Herkunft nicht nur beim **Säugetier**, sondern auch bei **Reptilien** und **Vögeln**. CROWDER (1957) beschrieb die mesodermale NNR sowohl aus dem Zölomepithel, als auch aus Mesonephrosmaterial. UPADHYAY und ZAMBONI (1982) führten Untersuchungen beim **Schaf** durch und fanden, dass NNR- und Gonadenzellen aus dem *Mesonephros* stammen und erklärten damit die funktionelle Analogie zwischen diesen zwei Zellpopulationen.

Auch wiesen WROBEL und SÜß (1999) beim **Rinderfetus** durch histologische, elektronenmikroskopische und immun-/enzymhistochemische Methode nach, dass die

Nebennierenanlage und die Gonadenanlage von gemeinsamen Blastem (*common blastema*) abstammen. Dieses Blastem entsteht am 30. Tag aus dem intermediären Mesoderm und reagiert positiv auf den Nachweis der alkalischen Phosphatase, etwas später auf Azetylcholinesterase. Die kraniale Portion des Blastems entwickelt sich zu der Nebennierenanlage und die kaudale Portion zu der Gonadenanlage. Gonade und Nebennierenrinde beim **Rind** stammen aus dem Zölomepithel, aus transdifferenzierten Zellen der Urniere, aus dem Mesenchym der Urnierengegend oder Kombinationsprodukte aus mehreren dieser Komponenten, welche die verschiedenen bisherigen Meinungen zu integrieren (WROBEL und SÜß 1999).

Beim **Menschen** und der **Maus** wurde kürzlich bestätigt, dass das Zölomepithel zwischen dem dorsalen Mesenterium und der Urogenitalanlage sowohl für die Gonaden, als auch für die Herkunft der NNR verantwortlich ist (HATANO et al. 1996, MOROHASHI 1997, LANGLOIS et al. 2002, KEEGAN und HAMMER 2002). HATANO et al. (1996) und MOROHASHI (1997) bestätigten in ihren Arbeiten, dass die Nebennieren und Gonadenanlage eine identische Herkunft “adreno-genital primordium” haben. Es wurde beschrieben, dass ein steroidogenese gewebespezifischer Transkriptionsfaktor “Ad4BP” (MOROHASHI et al. 1992) oder “SF-1” (LALA et al. 1992) beim 11.5 Tage alten **Rattenfetus** in einer Zellpopulation “adreno-genital primordium” im Bereich der dorsalen Aorta und dem dorsalen Zölomepithel der Urogenitalanlage, sogar beim 13.5 Tage alten **Rattenfetus** in zwei Zellpopulationen “adrenal primordium” und “gonadal primordium”, zu beachten ist.



9. Tag p.c.                      11.5 Tag p.c.                      13.5 Tag p.c. – beim **Rattenfetus**

Abb. 2                      Zwei verschiedene Zellpopulationen “adrenal primordium” und “gonadal primordium” entstehen aus “adreno-genital primordium”, nachdem primordiale Keimzellen in “adreno-genital primordium” eingewandert sind (aus HATANO et al. 1996).

Die primordialen Keimzellen wurden beim **Rind** bis zum ca. 90. Entwicklungstag in der Kapsel, Rinde sowie Medulla nachgewiesen (WROBEL und SÜß 1999).

Ad4BP/SF-1 (*steroidogenic factor 1*) ist eine der zentralen Regulatoren, wie das DAX-1 (Dosage-Sensitive sex reversal-Adrenal hypoplasia congenita critical region on the X chromosome)-Gen, in der Entwicklung der NNR, der Gonaden und der ventromedialen hypothalamischen Kerne (MESIANO und JAFFE 1997, MOROHASHI 1997, PARKER und SCHIMMER 1997, KEEGAN und HAMMER 2002, STRATAKIS und BOSIS 2004). Das Fehlen der DAX-1-Gene-Funktion führt zur kongenitalen NNR-Hypoplasie, vor allem zum Fehlen der *definitiven* Zone und zum Unterbleiben der Regression der *fetalen* Zone (X-Zone) der NN beim **Menschen** und bei der **Maus** (BEUSCHLEIN et al 2002a). Weitere Untersuchungen des Zusammenspiels zwischen SF-1 und DAX-1 sowie ihrer Zielgenen (z. B. StAR: steroidogenic acute regulatory protein) tragen dazu bei, Differenzierungsvorgänge der NNR besser verstehen zu können (BABU et al. 2002, BEUSCHLEIN et al. 2002a, OSMAN et al. 2002, BLAND et al. 2003, STRATAKIS und BOSIS 2004).

### 1.1 Fetale Nebennierenrinde

Die Entwicklung und Funktion der fetalen NNR bei **Primaten** unterscheiden sich von anderen **Säugetern** in deren enormen Größe der Cortex, mit einer entsprechenden Kapazität für die Produktion von Steroiden.

Zwischen 1920 und 1960 wurde viel über die morphologische Entwicklung der **menschlichen** fetalen NNR berichtet. Diese Erkenntnisse haben sich bis jetzt nicht bedeutend geändert. Zeitlich läuft die Entwicklung der **menschlichen** NN in sechs Phasen ab:

- 1.) Kondensation und erste Proliferation des Zölomepithels in der Kerbe zwischen dem dorsalen Mesenterium und der Urogenitalanlage (3-4 Wochen der Gravidität);
- 2.) Zweite Proliferation und Migration der Zölomepithelzellen nach medial und kranial der Urniere (*Mesonephros*) und Bildung der Zellstränge "adrenal blastema (4-6 Wochen der Gravidität);
- 3.) Morphologische Differenzierung der Zellen von der fetalen NNR sowie Bildung von zwei verschiedenen Zonen, *fetale* Zone und *definitive* Zone und Umschließen der fetalen NNR durch die Nebennierenkapsel, die aus speziellen mesenchymalen Zellen besteht (8-10 Wochen der Gravidität);

4.) Wachsen der fetalen NN;

5.) Reduzierung (*Involution*) und Verschwinden der *fetalen Zone* (erste 3 Monate nach der Geburt);

6.) Aufbauen und Stabilisierung der NN und morphologische Zonierung (bis zum Alter von 20 Jahren) (KEENE und HEWER 1927, UOTILA 1940, CROWDER 1957, SUCHESTON und CANNON 1968, MESIANO und JAFFE 1997).

UOTILA (1940) und CROWDER (1957) ermittelten jedoch im Gegensatz zu anderen, dass die Zellen in der *fetalen Zone* und die Zellen in der *definitiven Zone* von der separaten Zellpopulation der Zölomepithelzellen stammen. Zusätzlich ermittelten MESIANO und JAFFE (1997) die Bildung der Übergangszone (*transitionale Zone*) zwischen der kleineren äußeren *definitiven Zone* und der größeren inneren *fetalen Zone*, die mittleren Charakter hat und nach 20 Wochen der Gravidität zu erkennen ist.

In der Mitte der Gravidität erreicht das Volumen der *fetalen Zone* 80-90 % des gesamten Cortex und produziert schon früh ab der 8. fetalen Wochen eine Reihe von Steroidhormonen (SUCHESTON und CANNON 1968, MESIANO und JAFFE 1997).

Die Differenzierung der charakteristischen drei Rindenzonen beginnt bereits während der späten Fetalperiode. Zona glomerulosa und Zona fasciculata sind bei der Geburt vorhanden, während die Zona reticularis nicht vor dem Ende des 3. Lebensjahrs erkennbar ist. Die fetale NN ist relativ gesehen etwa 20mal so groß wie die eines Erwachsenen, da die Rinde stark wächst. Die fetale NNR wird während der ersten zwei Monate nach der Geburt drastisch reduziert und durch die definitive NNR, die sich bis etwas zum Alter von 20 Jahren allmählich verdickt, ersetzt (O'RAHILLY und MÜLLER 1999).

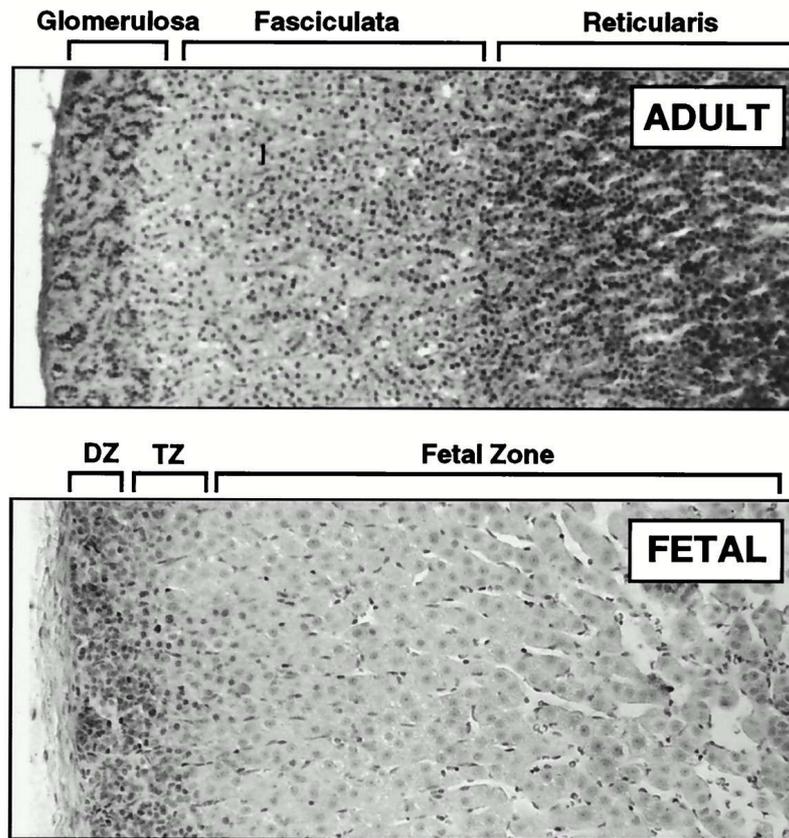


Abb. 3 Morphologie der **menschlichen** NNR: adulte und fetale NNR (Mitte der Gravidität).  
 DZ *definitive Zone*; TZ *transitionale Zone*  
 (aus MESIANO und JAFFE 1997).

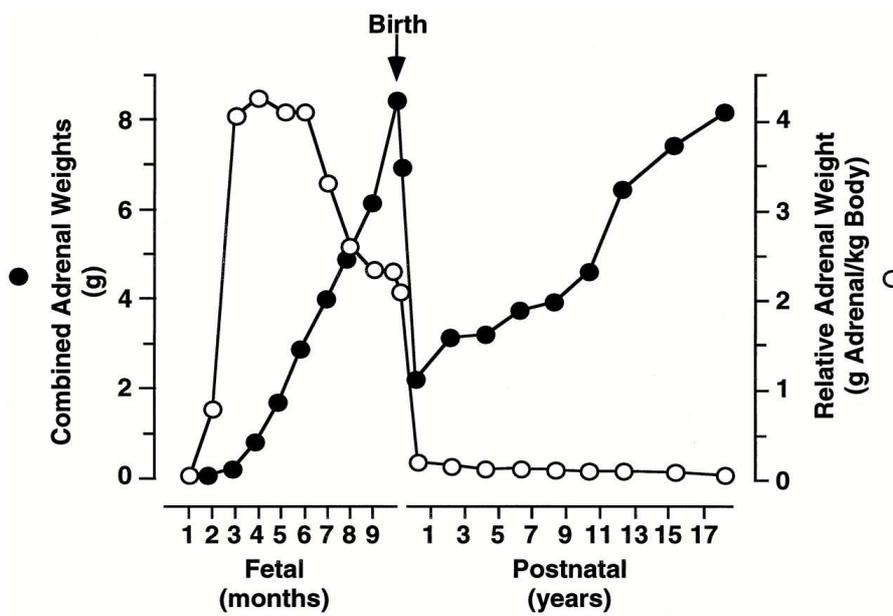


Abb. 4 Wachstumskurve der **menschlichen** Nebenniere.  
 ●— totales Gewicht; ○— relatives Gewicht (g) (aus NEVILLE und O'HARE 1982).

KEENE und HEWER (1927) beobachteten, dass Lipid-haltige Zellen in der fetalen NNR von der *definitiven* Zone zu der *fetalen* Zone zentripetal ab der 16. Woche der Fetalperiode kontinuierlich wandern. Später bestätigte CROWDER (1957) die Zellmigrationstheorie bei der **menschlichen** NN-Entwicklung.

Neuere Untersuchungen zeigen, dass hauptsächlich eine zelluläre Hypertrophie der *fetalen* Zone und eine zelluläre Hyperplasie der *definitiven* Zone zur enormen Größenzunahme der fetalen NNR führen, während ein programmierter Zelltod (Apoptose) der *fetalen* Zone postnatal zur Involution der fetalen NNR führt (MESIANO und JAFFE 1997, SPENCER et al. 1999). SPENCER et al. (1999) wiesen an der **menschlichen** fetalen NNR die größte mitotische Aktivität in der *definitiven* Zone ab der 14. Woche durch immunhistochemische Färbung und größte Apoptose-Aktivität in der *fetalen* Zone im ersten Monat nach der Geburt über das DNA-Fragment als Marker nach.

MESIANO und JAFFE (1997) sowie LANGLOIS et al. (2002) beschrieben in ihren Arbeiten, dass die Zellen in der *definitiven* Zone morphologisch und auch in einer Reihe von enzymatischen Reaktionen analog zu den adulten Glomerulosazellen, die Zellen in der *transitionalen* Zone, zu den adulten Faszikulatazellen und die Zellen in der *fetalen* Zonen zu den adulten Retikulariszellen werden (COULTER und JAFFE 1998, LEAVITT 1999).

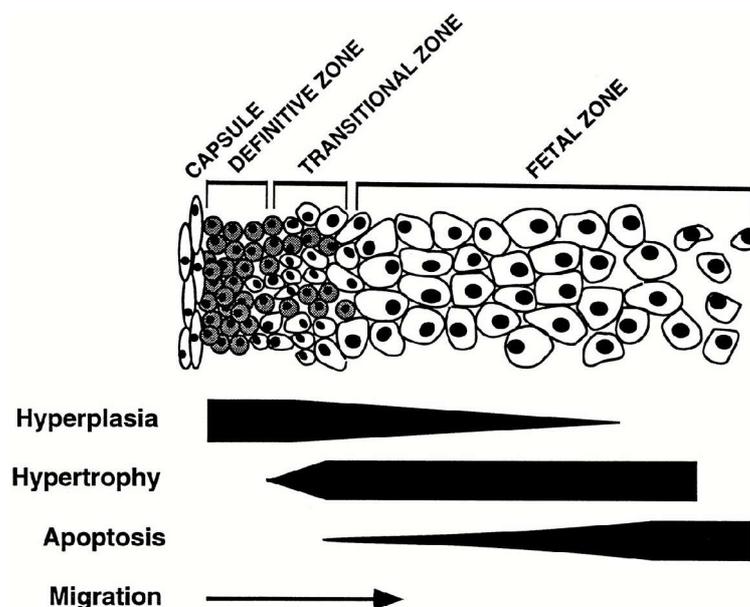


Abb. 5 Schematische Darstellung der **menschlichen** fetalen NNR (Mitte der Gravidität).  
(aus MESIANO und JAFFE 1997)

Zusammenfassend ist die Umgestaltung (*remodeling*) der fetalen NNR ein dynamischer Prozess, welcher unter Zellproliferation in der Peripherie, durch zentripetale Zellmigration, durch Zelldifferenzierung und schließlich durch Apoptose im Inneren der NNR abläuft (MESIANO und JAFFE 1997, SPENCER et al. 1999).

In den NN junger Embryonen beim **Pferd** ist eine fetale NNR vorhanden, die im Laufe der zweiten Hälfte der Gravidität involviert. Die Zona fasciculata ist zuerst Ende des vierten Embryonalmonats und die Zona glomerulosa/arcuata im achten Embryomonat zu erkennen. NEHLS (1958) beobachtete beim **Pferd** im vierten Embryonalmonat eine *fetale* Zona reticularis, die der Zona reticularis erwachsener Tiere vergleichbar ist. Diese *fetale* Zona reticularis wird mit fortschreitender Entwicklung des Feten immer schmaler und in den letzten Embryonalmonaten eine Art Markkapsel, die kurz nach der Geburt verschwindet und so für die Zona reticularis Platz macht. Der Rindenanteil der Feten beträgt um den vierten Embryonalmonat etwa 75% des Nebennierenvolumens und sinkt Ende des neunten Monats auf 20% ab. Im zehnten Fetalmonat wächst die Rinde heftig und nimmt zur Zeit der Geburt wieder 75% des Nebennierenvolumens ein. WEBB und STEVEN (1981) beobachteten beim **Pferd** um den 60. Tag die kortikalen Zellen um die medullären Zellen, herum den 100. Tag ist die Zona glomerulosa/arcuata und die Zona fasciculata als kontinuierliche Schicht um das Mark zu erkennen. Ab dem 200. Tag tritt eine dünne Reihe von kompakten Zellen an der kortiko-medullären Grenze auf, die eine sehr ähnliche Struktur wie die Faszikulatazellen aufweisen, aber sich zu den Retikulariszellen entwickeln könnten.

KATZNELSON untersuchte die Entwicklung der NN vom **Schwein** (1965) und vom **Rind** (1966) und beschrieb, dass die fetale NNR auch bei den **Haussäugetieren** auftreten soll, die jedoch im Gegensatz zum **Menschen** im Verlauf der weiteren Entwicklung einer Degeneration und Involution unterworfen ist. Der Zeitpunkt, zu dem sich die 3 Zonen der NNR beim **Schwein** entwickeln, wird in der Literatur unterschiedlich angegeben, ist jedoch im Gegensatz zum **Menschen** bereits mit oder kurz nach der Geburt erreicht. Die fetale NNR ist beim **Rind** schwach entwickelt und frühzeitig involviert im Vergleich zum **Schwein**, dessen fetale NNR kurz vor der Geburt (etwa 2 Wochen vor der Geburt) involviert (NICANDER 1952, KATZNELSON 1965 und 1966, GUTTE et al. 1986). Beim **Hund** und bei der **Katze** involviert die fetale NNR in der ersten Woche nach der Geburt und beginnt sich langsam zur Zona reticularis

umzuformen (NICANDER 1952). Beim **Hund** entsteht die ausgeprägte Zona arcuata erst nach der Geburt. Die Zona arcuata, fasciculata und reticularis sind im 3. Monat klar abgegrenzt, und es erscheint eine deutliche Zona intermedia (HULLINGER 1978). Die sogenannte X-Zone (juxtamedulläre Zone), die sich bei beiden Geschlechtern der **Maus** postnatal entwickelt und sich während der Pubertät oder bei Eintritt einer Trächtigkeit zurückbildet, entspricht der fetalen NNR (NICANDER 1952, DEACON et al. 1986).

Die Synthese von Sexualsteroiden wurde vermutet, jedoch ist die Funktion der X-Zone bis heute nicht geklärt (HAMMER et al. 2005).

Die Ausbildung einer fetalen NNR ist bei **Säugetieren** bisher außer beim **Schwein** (NICANDER 1952, KATZNELSON 1965 und 1966, JOST und SEELIGER 1978) und beim **Rind** (NICANDER 1952, KATZNELSON 1965 und 1966), bei **Armadillo** (MOSER und BENIRSCHKE 1962), beim **Pferd** (NEHLS 1958, WEBB und STEVEN 1981) bei **Hund**, **Katze** und **Kaninchen** (NICANDER 1952) bekannt.

Die fetale NNR entsteht durch eine frühzeitig einsetzende Proliferation (**Schwein** Ende der 4. Woche bei 2.0 cm SSL; **Rind** 28. bis 32. Tag) des Zölomepithels beiderseits der Aorta, im Bereich zwischen der kranialen Mesenterialwurzel und der Gonadenanlage. Die Anlage ist in Form von Zellhaufen nachweisbar. Von dort dringen Zellen in das angrenzende Mesenchym ein und differenzieren sich zu großen, polygonalen Zellen. Später (**Schwein** etwa 40- 45 Tagen bei 4.0 cm SSL; **Rind** 6. Woche bei 4.0 cm SSL) ordnen sich die Zellen in Säulen und Strängen an, so dass als erste der Rindenzonen die Zona fasciculata erkennbar wird (GUTTE et al. 1986, RÜSSE und SINOWATZ 1991). Beim **Schwein** beginnen sich 2 Zonen, die Zona glomerulosa und die Zona fasciculata, zu formieren und Spongiozyten zu bilden (80. bis 98. Tag). Die Zona reticularis ist erst kurz nach der Geburt ausgebildet. Die Zellen in der Zona reticularis stellen nichtaktivierte Reservezellen der NNR dar (GUTTE et al. 1986). Die Zona glomerulosa und die Zona fasciculata der fetalen NNR sind beim **Schaf** um den 60. Tag und die Zona reticularis ist ab dem ersten Monat nach der Geburt erkennbar. Die fetale NN wächst beim **Schaf** zweiphasig. Die Zona glomerulosa wächst hauptsächlich in der ersten Wachstumsphase (60.-120. Tag) und die Zona fasciculata in der zweiten Wachstumsphase kurz vor der Geburt (WEBB 1980, BOSHIER und HOLLOWAY 1989).

## 1.2 Funktionelle Entwicklung

Beim **Menschen** produziert die fetale NN bereits in der 7. Woche der Gravidität Steroidhormone. Die *fetale Zone* produziert hauptsächlich Dehydroepiandrosteron (DHEA) und dessen Sulfatester Dehydroepiandrosteronsulfat (DHEAS). Die Produktion von DHEAS erreicht in der Mitte der Gravidität 100-200 mg/Tag und nimmt in der zweiten Hälfte der Gravidität kontinuierlich parallel mit dem fetalen Nebennierengewicht zu, während die *definitive Zone* hauptsächlich Cortisol produziert (MESIANO und JAFFE 1997, CHAMOIX et al. 2001). In der Plazenta wird DHEAS zu Östrogenen umgewandelt, die in das mütterliche Blut gelangen (SIITERI und MACDONALD 1963). Umgekehrt wird im letzten Drittel der Gravidität das plazentare Progesteron in der fetalen NNR zu Cortisol umgewandelt. Glukokortikoid spielt eine wichtige Rolle, nicht nur bei der plazentaren Funktion, sondern auch bei der fetalen Entwicklung der verschiedenen Organe wie Lunge, Gehirn, Leber und Niere (PEPE und ALBRECHT 1995, COULTER et al. 2002).

Die meisten Enzyme für die Biosynthese des Glukokortikoids gehören zur Familie der Cytochrom-p-450-Mischoxygenasen, die verschiedene Hydroxylierungen katalysieren. Die Biosynthese der Nebennierensteroiden wird in Abbildung 48 dargestellt. Die erste Reaktion ist die Umwandlung von Cholesterol, der Vorläufer für alle Kortikosteroide, zu Pregnenolon durch das Enzym P450<sub>sc</sub>. Das Enzym P450<sub>c17</sub> ist für die Synthese von DHEA aus Pregnenolon, und weitere Enzyme wie 3 $\beta$ -HSD für die Synthese von Cortisol (COULTER et al. 1996) essentiell (siehe Abb. 48). Wenn das Enzym P450<sub>c17</sub> fehlt, bei Anwesenheit von Enzym 3 $\beta$ -HSD, verläuft die Reaktion in die Richtung Mineralokortikoidsynthese (MESIANO und JAFFE 1997, CONLEY und BIRD 1997). In der *fetalen Zone* sind die Aktivität von Enzym DHEA-sulfotransferase (DST) (ab der 10. fetalen Woche), das DHEA in dessen Sulfat DHEAS umwandelt, und die Enzym P450<sub>c17</sub>-Aktivität hoch, während die Enzym 3 $\beta$ -HSD-Aktivität fehlt (PARKER Jr. 1999).

<i>Enzyme</i>	<i>DZ</i>	<i>TZ</i>	<i>FZ</i>
P450 scc (Desmolase)	++	++	++
P450 c17 (17 -Hydroxylase)	–	+++	+++
3 $\beta$ -HSD (3 $\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase)	+++	+++	–
P450 c21 (21-Hydroxylase)	+++	+++	+
P450 11B1 (11 $\beta$ -Hydroxylase Typ 1)	–	+++	+
P450 11B2 (11 $\beta$ -Hydroxylase Typ 2)	+++	–	–

Tab. 1 Die Aktivität der Cytochrom P450-Enzyme in der fetalen NNR in der zweiten Hälfte der Gravidität bei **Primaten**.

DZ *definitive Zone*; TZ *transitionale Zone*; FZ *fetale Zone*;

– keine Aktivität; + niedrige Aktivität; ++ mittlere Aktivität;

+++ hohe Aktivität (aus LANGLOIS et al. 2002).

Zahlreiche Untersuchungen zeigen, dass die fetale NN beim **Schaf**, **Rind** und **Schwein** schon in der früheren und in der späteren Fetalzeit nach einer Steroidogenese-Ruhezeit Cortisol synthetisieren können (WINTOUR et al. 1995).

Die Enzym 3 $\beta$ -HSD-Aktivität ist beim **Schaffetus** immunhistochemisch, ab dem 54. Tag (RILEY et al. 1992) bzw. ab dem 100. Tag (HAN et al. 1997), in der Zona fasciculata nachzuweisen. Die Enzym P450c17-Aktivität ist zwischen dem 63.- 65. Tag in der fetalen NNR nachweisbar, die aber reduziert ("quiescent" um den 100. Tag) und wieder erhöht in der Zona fasciculata (125.- 130. Tag). Die Ausschüttung des Enzym P450c17 wird beim **Schaffetus** nach der Verabreichung von ACTH erhöht, während eine Enzym 3 $\beta$ -HSD-Aktivität kaum durch ACTH-Behandlung beeinflusst wird. Jedoch trat keine Zunahme der Enzym P450c17-Aktivität (100.- 125. Tag) auf (CONLEY und BIRD 1997, HAN et al. 1997). RAINEY et al. (1991) wiesen in den **ovinen** fetalen adrenokortikalen Zellen (126.- 130. Tag) in der Kultur nach, dass Angiotensin II und Growth Faktor (TGF beta) einen hemmenden Effekt auf die ACTH stimulierte P450c17-Aktivität und somit die Kortikosteroidsynthese ausüben. Die Enzym P450c11-Aktivität und der Angiotensin II Typ1-(AT1)-Rezeptor sind ab dem 90. Tag in der Zona glomerulosa und in der Zona fasciculata nachweisbar (COULTER et al. 2000).

CONLEY et al. (1992) untersuchten beim **Rinderfetus** (10-, 37-, und 70 cm) die Lokalisation vom Enzym 3 $\beta$ -HSD und P450c17 und stellten fest, dass die Enzym-Aktivität von beiden Enzymen beim 10- und 70 cm Fetus (etwa 3. Monat und 8. Monat) stärker als die beim 37 cm Fetus (etwa 6. Monat) ist. Die Ergebnisse deuten darauf hin,

dass fetale **ovine/bovine** Nebennieren schon vor der deutlichen Zonierung der NNR die Glukokortikoide synthetisieren und nach einer Steroidogenese-Ruhezeit eine starke Glukokortikoidsynthese im letzten Monat zeigen. Die zunehmende Glukokortikoidsynthese in der Fetalperiode spielt bei vielen Entwicklungsvorgängen, und auch für das neonatale Leben (z. B. Stimulierung der Surfactant Produktion in den Pneumozyten II der Lunge) eine wichtige Rolle (MATTHEWS und CHALLIS 1996).

Die Sensitivität der **ovinen** fetalen NN zur ACTH-Antwort, die ab dem 60. Tag ansteigt, um den 100. Tag verschwindet und dann wieder im letzten Monat stark ansteigt, ist noch nicht völlig erklärt (NAAMAN RÉPÉRANT und DURAND 1997). COULTER et al. (2000) vermuten, dass eine Suppression von Enzym P450c17-Aktivität (um den 100. Tag) durch Angiotensin II (AT II)- Typ 1-Rezeptoren vermittelt werden könnte.

Beim fetalen **Pferd** wurde die Enzym-Aktivität (P450 scc, P450 c17, 3 $\beta$ -HSD) erst ab dem 150. Tag in ca. 20 % der gesamten adrenokortikalen Zellen nachgewiesen. Diese Enzym-Aktivität steigt bis zu 30 % der gesamten adrenokortikalen Zellen um den 300. Tag und weisen einen signifikanten Anstieg unmittelbar vor / nach der Geburt auf, wobei die P450 scc- und die P450 c17-Aktivität hauptsächlich an der kortikomedullären Grenze und die 3 $\beta$ -HSD-Aktivität in der Zona fasciculata lokalisiert sind (HAN et al. 1995).

### 1.3 Regulation der fetalen Nebennierenrinde

GRAY und ABRAMOVICH (1980) stellten in ihren Arbeiten durch histologische Methoden fest, dass die fetalen Nebennieren beim **menschlichen** Anencephaliefeten (zwischen 11.-21. Woche) ein vermindertes Wachstum lediglich in der *fetalen* Zone zeigen. Die Zona glomerulosa (*definitive* Zone) blieb unbeeinflusst. BOCIANSOBIKOWSKA et al. (1997a) ermittelten die gleichen Resultate durch stereologische Methoden bei **menschlichen** Anencephaliefeten (zwischen 24.-39. Woche). Die fetale ACTH (Adrenokortikotropes Hormon) ist der Hauptfaktor für die Proliferation und die Größe der fetalen NN in der zweiten Hälfte der Fetalperiode. Die fetale ACTH-Sekretion reguliert die Ontogenese der 3 $\beta$ -HSD-Aktivität (3 $\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase) der fetalen NNR und somit die Glukokortikoid-Sekretion bei **Primaten** (COULTER et al. 1996, LEAVITT et al. 1999). Das fetale ACTH spielt für das Wachstum und die Regulation der fetalen Zone eine wichtige Rolle, nicht jedoch für das Wachstum der *definitiven* Zone. Die Proliferation und die Größe der Zona glomerulosa wird autonom, ACTH-unabhängig kontrolliert (VINSON et al. 1994, BOCIANS-

SOBKOWSKA et al. 1997a, 1997b).

Eine Reihe von Neurotransmittern und Hormonen stimulieren die Freisetzung von ACTH. Diskutiert wird die Rolle von AT II-Typ 2(AT-2)-Rezeptoren für die Regulation der fetalen NN. Die fetale NN besitzt hauptsächlich AT-2-Rezeptoren, während die adulte NN AT-1-Rezeptoren besitzt (BREAULT et al. 1996, LEAVITT et al. 1999). CHAMOIX et al. (1999) demonstrierten die hormonelle Induktion der Apoptose durch Angiotensin II-Stimulation über AT-2-Rezeptor an der **menschlichen** fetalen NN. Frühestens in der 17. Woche wird der programmierte Zelltod (Apoptose) über den AT-2-Rezeptor stimuliert, und diese Aktion wird über den AT-1-Rezeptor antagonisiert. SMITH et al. (1998) vermuteten eine direkte Stimulation des bioaktiven plazentaren Kortikotropin-releasing Hormons (CRH) zur fetalen DHEAS-Produktion.

Zusammenfassend unterstehen die fetalen NN multifaktoriellen Regulationsmechanismen, nicht nur die ACTH-Ausschüttung durch die fetale Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HPA-Achse), sondern auch zahlreiche Wachstumsfaktoren, Nuclear Rezeptoren / Transkriptionsfaktoren, plazentale Faktoren (PEPE und ALBRECHT 1990 und 1995, MESIANO und JAFFE 1997, COULTER 2002) sowie extrazelluläre Matrix-Komponenten wie Fibronectin, Laminin und Kollagen IV (PELLELIN et al. 1997, CHAMOIX et al. 2001 und 2002).

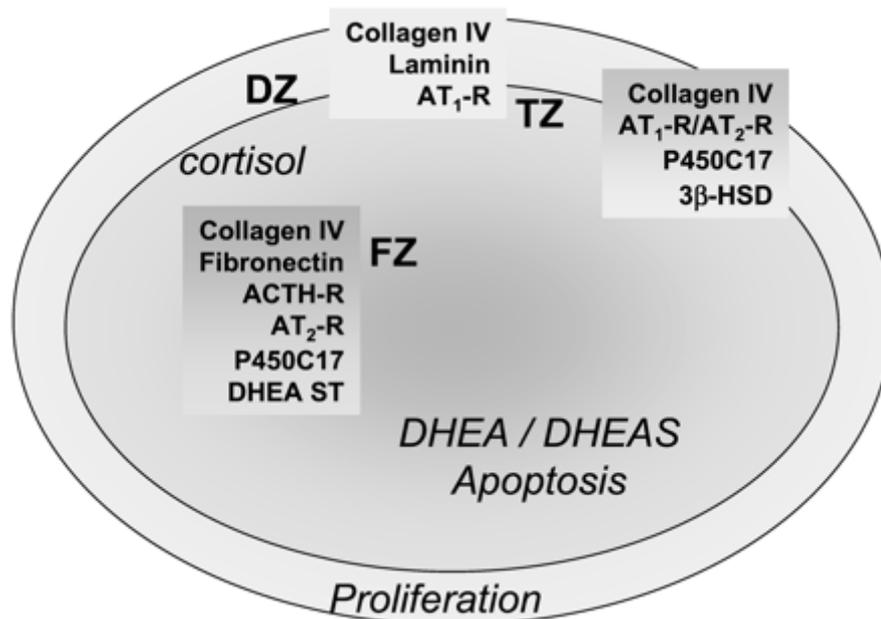


Abb. 6 Profil der Steroid-Sekretion in Korrelation mit den verschiedenen extrazellulären Matrix Komponenten (ECM) an der **menschlichen** fetalen NN (im zweiten Trimester der Gravidität).

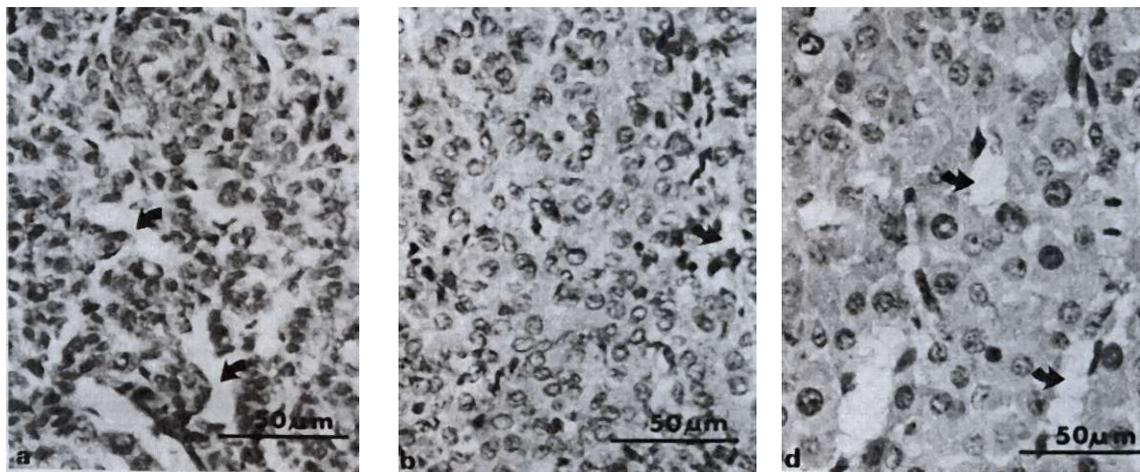
DZ definitive Zone; TZ transitionale Zone; FZ fetale Zone;

AT 1-R/AT 2-R Angiotensin II Typ 1/Typ 2 Rezeptor (aus CHAMOIX et al. 2002).

Beim **Schaf** (BOSHIER und HOLLOWAY 1989, NAAMAN RÉPÉRANT und DURAND 1997) und **Schwein** (LOHSE and FIRST 1981) werden eine starke Zunahme des Gewichts der fetalen NN und auch die Bildung von Steroidhormonen kurz vor der Geburt beobachtet. Die ultrastrukturelle Studie beim fetalen **Schaf** von WEBB (1980) zeigt, nicht nur die rapide erhöhte Anzahl der Faszikulatazellen, sondern auch die morphologischen Veränderungen der Faszikulatazellen gegen Ende der fetalen Zeit (die letzten paar Tage), welche durch zahlreiches glattes ER und Mitochondrien mit vesikulären Cristae gekennzeichnet sind, und zur Steroidogeneseaktivität beitragen.

ROBINSON et al. (1983) beobachteten am hypophysektomierten **Schaffetus** (100.- 135. Tag) eine signifikante Reduzierung von NN-Gewicht und NNR-Dicke, außer der Zona glomerulosa und der Plasma-Cortisol-Konzentration. BOSHIER et al. (1981) und JACOBS et al. (1994) wiesen auch am hypophysektomierten **Schaffetus** (99.- 125. Tag) eine normale, weitere fetale NN-Entwicklung und eine normale Geburt, nach der exogenen minimalen Dosis ACTH-Behandlung, nach. Die ultrastrukturelle Studie am fetalen hypophysektomierten **Schaf** von BOSHIER et al. (1981) zeigte an, dass die kortikalen Zellen nach Cortisol-Behandlung teilweise und nach ACTH-Behandlung

völlig erhöhte Anzahl von glattem ER, Mitochondrien mit lamellären bis vesikulären Cristae, sowie Lipidtropfen aufweisen.



**A** **B** **C**

Abb. 7 Die innere Zone der NNR am hypophysectomierten **Schaf** kurz nach der Geburt.  
**A.** Das adrenokortikale Gewebe ist hypoplastisch. Pfeile zeigen vaskuläre Kanäle.  
**B.** Die zytoplasmatische Entwicklung nach Cortisol-Behandlung.  
**C.** Das adrenokortikale Gewebe ist hyperplastisch und vaskuläre Kanäle sind besser entwickelt nach ACTH-Behandlung (aus BOSHIER et al. 1981).

Aus dem Proopiomelanocortin (POMC) hervorgehenden Hormon wie ACTH und Pro- $\gamma$ -Melanozyten-stimulierendes Hormon (Pro- $\gamma$ -MSH)/(N-POMC 1-77), werden als wichtige Mediatoren für das Wachstum der fetalen NN beim **Schaf** im letzten Drittel der Gravidität vermutet (SAPHIER et al. 1993, ROSS et al. 2000).

Die Plasmakonzentrationen von ACTH und POMC beim **Schaf** steigen in der späteren Fetalperiode. Diese wird durch ein negatives Feedback-Signal, z. B. durch den Anstieg der Cortisolsekretion bei Stress, nicht beeinflusst. Der negative Rückkoppelungsmechanismus wird durch den Anstieg von Kortikosteroid-bindenden Globulinen (CBG), hypophysären 11 $\beta$ -Hydroxylase (11 $\beta$ -HSD), und durch die Abnahme der Glukokortikoid-Rezeptoren (GR) in Hypothalamus und Hypophyse, verringert. Die Effekte der Glukokortikoide auf ein übergeordnetes Zentrum im Gehirn ist gegenwärtig noch nicht geklärt (MATTHEWS und CHALLIS 1996, CHALLIS et al. 2000).

Während CRH (Kortikotropin-releasing Hormon) das wirksamste ACTH sezernierende Hormon bei den meisten Säugetieren ist, erscheint AVP (Arginin Vasopressin) bei **bovinen** (LIU et al. 1990) und **ovinen** (LIU et al. 1990, MINTON 1994) Spezies gleich wirksam oder eben wirksamer. Das hypophysäre AVP-CRH-Verhältnis kann die

folgende Sensitivität auf eine Glukokortikoidantwort regulieren, weil AVP weniger durch den negativen Rückkoppelungsmechanismus beeinflusst wird (MATTHEWS und CHALLIS 1996).

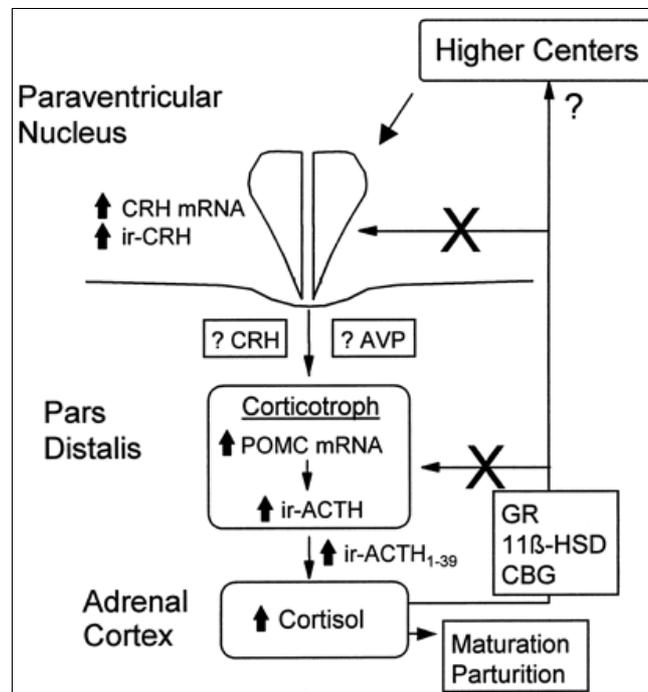


Abb. 8 Schematische Darstellung der fetalen HPA-Achse beim **Schaf**.

CBG Glukokortikoid-bindenden Globulinen; 11 $\beta$ -HSD hypophysären 11 $\beta$ -Hydroxylase;  
GR Glukokortikoid-Rezeptoren; ir-CRH immunreaktive-CRH;  
ir-ACTH immunreaktive-ACTH (aus CHALLIS et al. 2000).

Auch beeinflussen zahlreiche Neuropeptide, wie Neuropeptide-Y, die HPA-Achse und regulieren die ACTH-Sekretion während der fetalen Zeit beim **Schaf** (BROOKS et al. 1994). Jedoch ist ACTH nicht einziger Regulator zur Kortikosteroidsekretion (NAAMAN RÉPÉRANT und DURAND 1997, CANNY et al. 1998). RAINEY et al. (1991) wiesen in den **ovinen** fetalen adrenokortikalen Zellen (126.- 130. Tag) in der Kultur nach, dass Angiotensin II und Wachstumsfaktor (TGF beta) einen hemmenden Effekt auf die ACTH stimulierte P450c17-Aktivität und somit die Kortikosteroidsynthese aufweist. Die **ovine** fetale NN wird nicht nur hormonal durch fetale Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HPA-Achse) reguliert, sondern auch durch zahlreiche Wachstumsfaktoren, Nuclear Rezeptoren / Transkriptionfaktoren, plazentale Faktoren, die endokrin und/oder auto-/parakrin vermittelt werden (NAAMAN RÉPÉRANT und DURAND 1997).

McFARLANE et al. (1999) fanden eine starke Growth Hormon (GH)-Rezeptor-Expression beim **ovinen** fetalen NNR während der gesamten Fetalperiode und vermuteten die mögliche Rolle des Growth Hormons beim Wachstum und bei der Funktion der fetalen Nebenniere beim **Schaf**.

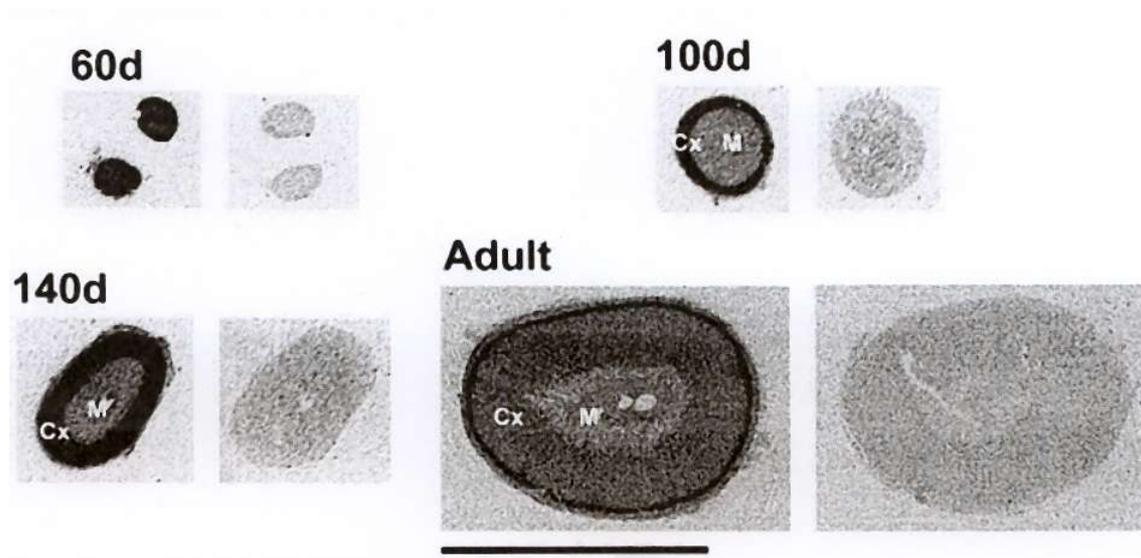


Abb. 9 Expression von Growth Hormon(GH)-Rezeptor Gene in der **ovinen** fetalen und adulten NN. Autoradiographie nach der Hybridisierung zu der GH-Rezeptor Riboprobe (60. Tag, 100. Tag, 140. Tag der fetalen NN und adulten NN); GH-Rezeptor Gene sind in der fetalen NNR während der gesamten Fetalperiode und in der adulten NN, besonders in der Grenze zwischen Zona glomerulosa und Zona fasciculata lokalisiert (dunkel gefärbt). GH- Growth Hormon; Cx-Cortex; M-Medulla; Skalastab = 1 cm (aus McFARLANE et al. 1999).

Bei **Wiederkäuern** und beim **Schwein** wird die Glukokortikosteroid-Sekretion als ein wichtiger geburtsauslösender Faktor vermutet. Diese Wirkung beruht auf einer gesteigerten Östrogensynthese. Während die **menschliche** Plazenta keine 17  $\beta$ -Hydroxylase besitzt, zeigt die **ovine** Plazenta eine 17  $\beta$ -Hydroxylase Aktivität. Somit ist die placentare Östrogensynthese aus Pregnenolon beim **Schaf** möglich, die wiederum zur Abnahme der Progesteronproduktion führt (NAAMAN RÉPÉRANT und DURAND 1997). Hingegen die **menschliche** Plazenta muss das DHEA-Sulfat von der fetalen Seite importieren, damit die daraus Östradiol synthetisieren können, was erklärt, warum der Fetus das Progesteron der Plazenta, und die Plazenta das DHEA-Sulfat des Fetus, benötigen (PEPE und ALBRECHT 1995). Sowohl beim **Schaf**, als auch beim

**Menschen** führt die fetale HPA-Achse zu der fetalen Glukokortikoid-Sekretion, welche direkt die feto-plazentaren Prostaglandinsynthese stimuliert. Während intrauterine Östrogensynthese indirekt die intrauterine Prostaglandin-Sekretion beim **Schaf** stimuliert, spielt intrauterine CRH eine wichtige Rolle beim **Menschen** (WHITTLE et al. 2001).

## 2. Entwicklung des Nebennierenmarks

ALFRED KOHN (1867-1959) führte die Begriffe “chromaffin”, “chromaffines System” und “Paraganglien” zwischen 1898 und 1902 ein und stellte als erster fest, dass die chromaffinen Zellen aus der Sympathikusanlage (*Neuroektoderm*) stammen. (KOHN 1902). Diese Begriffe werden heute für alle Zellen gebraucht, die Katecholamine oder Indolamine bilden und speichern (Böck 1982). Die chromaffinen Zellen (*Phäochromzyten*) und Sympathikus-Neurone stammen aus den sympathichromaffinen Stammzellen (*sympathoadrenal precursor cells / sympathoadrenal progenitors*), welche wiederum aus der Neuralleiste hervorgehen (SEIDL und UNSICKER 1989, UNSICKER 1993, LANGLEY und GRANT 1999). Die chromaffinen Zellen entwickeln sich aus den sympathoadrenalen Progenitorzellen unter dem Einfluss der verschiedenen Wachstumsfaktoren, wie Nerven- und Fibroblasten-Wachstumsfaktoren, spezifischer molekularer Signale und zahlreicher Peptide (UNSICKER 1993, LANGLEY und GRANT 1999, WOLF et al. 1999). Die chromaffinen Zellen stehen während der Entwicklung unter der Einwirkung von Glukokortikoiden (GC). GC unterdrücken neurale Marker der “sympathoadrenal progenitors” und stimulieren das Enzym Phenyläthanolamin N-Methyl Transferase (PNMT), das NA-Zellen in A-Zellen der chromaffinen Zellen umwandelt (SEIDL und UNSICKER 1989, UNSICKER 1993, HODEL 2001). Jedoch ermittelten FINOTTO et al. (1999) die normale Entwicklung von chromaffinen Zellen bei einer GC-Rezeptor-Mutantenmaus, deren GC-Rezeptor-Gene fehlten. Die fehlende Glukokortikoid-Wirkung führte weder zum Untergang der chromaffinen Zellen noch zum Untergang einer Subpopulation dieser Zellen. Aufgrund ihrer Ergebnisse zogen FINOTTO et al. (1999) den Schluss, dass die Wirkung von GC für die Entstehung von chromaffinen Zellen, zwar im Gegensatz zu früheren Ansichten nicht essenziell ist, aber dennoch für einige Differenzierungsmerkmale des chromaffinen Phänotyps (FINOTTO et al. 1999, HODEL 2001). Eine neue Studie von HUBER et al. (2002) zeigt, dass der

*Transforming growth factor* (TGF)- $\beta$  die Proliferation der chromaffinen Zellen hemmt (WOLF et al. 1999) und der Transkriptionsfaktor MASH-1 bei der Differenzierung der chromaffinen Zellen eine entscheidende Rolle spielt.

Beim **Menschen** wandern die Zellen (sympathiko-chromaffinen Stammzellen) in der 7. Schwangerschaftswoche (SSW) von den sympathischen prävertebralen Ganglien aus und lagern sich medial an die NNR an. Die Zellen dringen weiter in die NNR ein, bilden innerhalb der fetalen NNR Zellgruppen und differenzieren sich zu den chromaffinen Zellen des NNM. Die chromaffinen Zellen sind in der 9. SSW nachweisbar. Das NNM ist bis zur 10. -12. SSW im Zentrum der NN eingeschlossen. Das NNM wächst langsam bis zur 20. SSW, danach schneller. Gleichzeitig wachsen sympathische Nervenfasern und Sinusoide ein. (CROWDER 1957, SUCHESTON und CANNON 1968, BOCIAN-SOBKOWSKA et al. 1996). Das Wachstum des NNM wird hauptsächlich durch die Entwicklung der kapillären Sinusoide und die Proliferation der medullären Zellen verursacht. Das Volumen von NNR (*fetale / definitive Zone*) zum NNM steht im Verhältnis 75/20/5 zwischen der 8.5.-18. SSW und 60/25/15 ab der 30. SSW (SUCHESTON und CANNON 1968, BOCIAN-SOBKOWSKA et al. 1996).

Während der ersten Embryonalmonate entwickelt sich das Nebennierenmark bei **Pferdefeten** aus den in die Rindenanlage eindringenden Gruppen von sympathiko-chromaffinen Blasten. Die Markbildungszellen erscheinen bis zur Mitte des fünften Fetalmonats als das Markgewebe, kompakt im Zentrum der NN. Im Unterschied zum **Menschen** ist beim **Pferd** die Entwicklung des Nebennierenmarks schon vor der Geburt abgeschlossen (NEHLS 1958).

Die Einwanderung der sympathiko-chromaffinen Blasten erfolgt von der dorsomedialen Seite des Organs her. Sie wird erstmals beim **Schwein** bei einer SSL von 40 mm (40.-45. Tag) und beim **Rind** mit einer SSL von 27 mm (30.-40. Tag) beobachtet. Diese wandern ins Zentrum der Rindenanlage ein und differenzieren sich zu den chromaffinen Zellen (RÜSSE und SINOWATZ 1991). Das NNM hat sich beim **Schwein** im Alter von etwa 8 Wochen (GUTTE et al. 1986), beim **Schaf** vom 50. Tag (BOSHIER et al. 1989) und beim **Rind** vom 60. Tag an (WROBEL und SÜß 1999) beim Fetus zu einem geschlossenen Zellverband im Inneren der NNR vereinigt. Beim **Schwein** sind NNR und NNM mit dem 80. Entwicklungstag bereits ausgebildet. Die Zellen des NNM sind zu großen Zellhaufen um die zentrale Vene zusammengelagert. Das Verhältnis von

NNM zu NNR beträgt 2:1 zu diesem Zeitpunkt und verschiebt sich im weiteren Verlauf der Ontogenese zugunsten der NNR. Während das NNM mit dem 60. Entwicklungstag ausschließlich aus NA-Zellen entsteht, enthält es ab dem 80. Entwicklungstag sowohl NA-Zellen, als auch A-Zellen. Elektronenmikroskopisch besteht NNM aus den chromaffinen Zellen, Nervenzellen, nicht myelinisierten Nervenfasern, Blutgefäßen und Bindegewebelementen (STADNICKA und VAN WYNSBERGHE 1982). Beim fetalen **Schaf** beträgt das NNM -Volumen 16 % (53. Tag), 37 % (100. Tag) und 26 % (Ende der Gravidität) der gesamten NN (BOSHIER et. Al 1989).

## 2.1 Funktionelle Entwicklung

Die chromaffinen Zellen synthetisieren und speichern verschiedene Peptide und Neuropeptide und geben diese ab. Das NNM des **Säugetier**fetus enthält fast nur Noradrenalin. Der Adrenalingehalt erhöht sich beim **Schwein** ab der Mitte der fetalen Zeit (LAROCHE et al. 1996), bei der **Ratte** erst postnatal zunehmend. Dieser Anteil schwankt bei den unterschiedlichen Tierarten während der embryonalen Entwicklung, bleibt aber konstant bei den adulten Tieren (VERHOFSTAD et al. 1989).

Das Enzym PNMT, das NA-Zellen in A-Zellen der chromaffinen Zellen umwandelt, wird durch GC angeregt (SEIDL und UNSICKER 1989, UNSICKER 1993). Dabei regulieren GC die PNMT-Aktivität im NNM auf eine komplizierte Art und Weise durch GC-Rezeptor unabhängige sowie GC-Rezeptor abhängige Mechanismen (HODEL 2001). BOSHIER et al. (1989) führten immunhistochemische Untersuchungen der NN des fetalen **Schaf** durch und stellten fest, dass die adrenomedullären Zellen ab dem 80. Entwicklungstag PNMT-immunpositiv reagieren. ADAMS et al. (1999) wiesen beim fetalen **Schaf** (109.-116. Tag) nach, dass die exogene Cortisol-Infusion zu einer verminderten PNMT-Synthese führt. So wird die Adrenalin-Synthese reguliert, dass die Stressantwort in der prä- und neonatale Periode beschränkt wird.

HAN et al. (1995) wiesen durch immunhistochemische Untersuchungen beim fetalen sowie neonatalen **Fohlens** nach, dass die adrenomedullären Zellen ab dem 150. Entwicklungstag PNMT-immunpositiv reagieren, während die Enzym-Aktivität (P450 scc, P450 c17, 3 $\beta$ -HSD) zu diesem Zeitpunkt in ca. 20 % der gesamten adrenokortikalen Zellen nachweisbar ist und erst unmittelbar vor / nach der Geburt einen signifikanten Anstieg aufweist. Während bei anderen Tierarten das Enzym PNMT durch GC reguliert wird (WAN und LIVETT 1989), könnte eine PNMT-Aktivität beim fetalen **Fohlen**

durch andere Faktoren reguliert werden (HAN et al. 1995).

TOTZAUER et al. (1995) wiesen durch immunhistochemische Untersuchungen mittels Chromogranin A (CgA) und Tyrosinhydroxylase (TH) am pränatalen **bovinen** NNM auf, dass das **bovine** fetale NNM bereits ab dem 35. Entwicklungstag CgA-immunpositiv und ab dem 60. Entwicklungstag TH-immunpositiv reagiert. Jedoch ist ab dem 85. Entwicklungstag diese Immunreaktivität in der Peripherie des fetalen NNMs lokalisiert, das durch die beginnende Glukokortikoidsynthese angeregt werden könnte.

CHEUNG (1988) führte Untersuchungen zur Bestimmung von vasoaktiven intestinalen Polypeptid (VIP) in der fetalen **ovinen** NNR durch und stellte fest, dass der VIP-Gehalt in der NN zwischen dem 80. und 110. Tag zunimmt und wieder unmittelbar vor der Geburt (140.Tag) abfällt.

BERGHORN et al. (2000) demonstrierten mittels immunhistochemischer Methoden zusätzlich die Interaktion zwischen dem VIP und dem Katecholaminsynthese-Enzym, Tyrosinhydroxylase (TH) beim fetalen **Schaf** und **Pavian** (am Tag der 85% der Gravidität). Sie stellten fest, dass die VIP-immunreaktiven Fasern der NNR beim fetalen **Schaf** häufiger nachweisbar sind als beim fetalen **Pavian**, und diese häufig mit TH-immunreaktiven Zellen in Kontakt stehen. Es wird vermutet, dass die VIP-Innervation eine Rolle bei der fetalen adrenalen Entwicklung beim **Schaf** spielt.

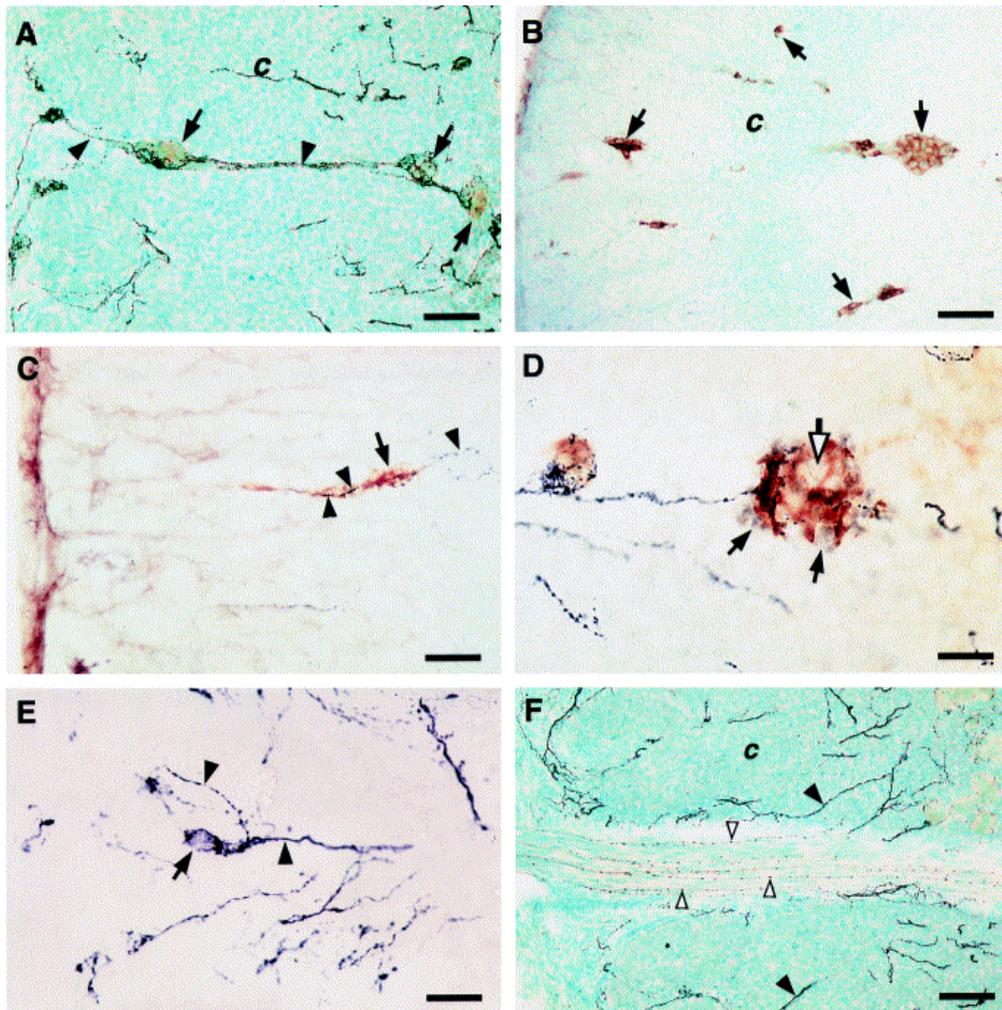


Abb. 10 Doppel-immunhistochemische Untersuchungen durch Tyrosinhydroxylase (TH)- und VIP-Immunaktivität der fetalen NNR.

**A: Schaf** TH-immunreaktive Zellen (braun und Pfeile) sind in der fetalen NNR deutlich zu sehen. VIP-immunreaktive Fasern (schwarz und Pfeilköpfe) sind deutlich nachweisbar.

**B, C: Pavian** TH-immunreaktive Zellen (Pfeile) sind in der fetalen NNR zu sehen. VIP-immunreaktive Fasern (schwarz und Pfeilköpfe) sind nur spärlich zu sehen.

**D, E, F: Schaf** D, E zeigen zwei verschiedenen VIP-immunreaktive Zelltypen (Pfeile). D: Zelle ohne deutliche Axone und liegt zwischen TH-Zellen; unbekanntes Phenotyp (weißer Pfeil); E: Zelle mit Neurofasern (Pfeilköpfe) und keine Assoziation mit TH-immunreaktive Zellen. F zeigt exogene VIP-immunreaktive Fasern (weiße Pfeilköpfe). c, Cortex; Skalastab: (A) = 60  $\mu\text{m}$ ; (B) = 100  $\mu\text{m}$ ; (C) = 50  $\mu\text{m}$ ; (D, E) = 25  $\mu\text{m}$ ; (F) = 80  $\mu\text{m}$  (aus BERGHORN et al. 2000).

POMERANTZ et al. (1996) untersuchten CRH-haltige Immunreaktivität (*CRH-like immunoactivity*) in der NN beim fetalen **Schaf** (ab 100.Tag) und adulten **Schaf** und fanden heraus, dass CRH-haltige Nervenfasern in den medullären Zellen in der Nähe von kortikalen Zellen lokalisiert sind und mit dem zunehmenden Alter, außer bei Neugeborenen (<12 Stunden), zunehmen. LI und MCDONALD (1997) vermuten die wichtige Rolle der CRH-haltige Innervation der NN über Splanchnikusnerven beim **Schaf** für die Geburt und neonatale physiologische Funktion .

### 3. Akzessorische Nebennieren

Akzessorische Nebennieren (*Glandulae suprarenales accessoriae*) kommen als Abspaltungen des embryonal, auch bei **Säugetieren** angelegten, Interrenal- und Adrenalorgans an verschiedenen Stellen des Bauchraumes vor. Sie bestehen entweder aus lipidreichen (Rindensubstanz) oder chromaffinen Zellen, aber selten aus beiden Zellarten. Akzessorische Nebennieren, die nur aus Rindensubstanz bestehen, kommen beim **Menschen** und bei allen Haustierarten, besonders **Schaf, Hund, Kaninchen** und **Meerschweinchen** vor. Diese haben eine wechselnde Größe bis zu einer Haselnuss, gelbliches Aussehen und zeigen unregelmäßig oder in typischer Weise angeordnete Rindenzellen. Sie finden sich in der Umgebung der NN, als Einschlüsse der Nieren, in den Nervengeflechten des Plexus solaris, sowie retroserös entlang der großen Bauchgefäßen, insbesondere auf dem Wege, den die Keimdrüsen, während der Embryonalentwicklung, Beckenwärts zurückgelegt haben (SCHWARZE 1941, NICKEL et al. 1992). Nach Untersuchungen von HULLINGER (1978) entwickeln sich die *Noduli* beim **Hund** aus der äußeren Schicht der NNR (Zona arcuata) in die Kapsel hinein mit zunehmendem Alter. So sind die *Noduli* beim jungen **Hund** intrakapsulär lokalisiert, während die beim älteren Hund perikapsulär oder extrakapsulär lokalisiert sind. PRASAD und SINHA (1980) untersuchten akzessorische Nebennieren (*accessory adrenal cortical nodule*) bei den verschiedenen Haussäugetieren und fanden heraus, dass die beim weiblichen **Büffel**, beim **Ochsen** aus Glomerulosa-, Faszikulata- und Retikularis-ähnlichen Zellen, beim **Pferd**, bei **Ziege** und **Schaf** aus Glomerulosa-, Faszikulata-ähnlichen Zellen, beim **Hund** aus nur Faszikulata-ähnlichen Zellen bestehen. Sie zeigen engen Kontakt zur Nebennierenkapsel (extrakapsulär) oder sie sind in der Nebennierenkapsel zu sehen (intrakapsulär).

## C. Makroskopische Anatomie der Nebenniere

### 1. Allgemeines

Die Nebennieren liegen retroperitoneal, medial des kranialen Nierenpols, eng an die Wand der V. cava caudalis bzw. der Aorta geschmiegt. Sie sind mit der Niere durch Binde- und Fettgewebe und durch Gefäße verbunden. Die rechte NN befindet sich meist mehr kranial und näher der Medianebene als die linke NN.

Die Form der NN zeigt tierartige und individuelle Unterschiede. Außerdem besitzen linke und rechte NN eine unterschiedliche Gestalt (SCHWARZE 1941, NICKEL et al. 1992).

Ihre Konsistenz ist derb-elastisch und ihre Farbe bei **Fleischfressern** gelblich-weiß, bei **Pferden, Wiederkäuern** und **Schweinen** dagegen hell-bis dunkelbraun. An den Schnittflächen durch frische Nebennieren ist die Grenze zwischen der helleren Rinde und dem dunkleren Mark schon makroskopisch deutlich erkennbar (NICKEL et al. 1992, DAHME und WEISS 1999). Die Oberfläche der NN ist meist glatt. **Schwein, Hund** und **Pferd** besitzen eine leicht höckerige NN-Oberfläche (DAHME und WEISS 1999).

Größe und Gewicht der NN schwanken je nach Körpergröße, Ernährungszustand, Alter, Rasse und vor allem Geschlecht. BEUSTR et al. (1973) untersuchten den Geschlechtsmorphismus sowie die jahresrhythmische Morphokinese der Nebennierenrinde des **Rehs** und stellten fest, dass die Zona glomerulosa bei männlichen Tieren breiter als die bei weiblichen, die Zona fasciculata und die Zona reticularis bei weiblichen Tieren breiter als die bei männlichen sind. Im allgemeinen ist die linke NN schwerer als die rechte. Beim **Pferd** scheint es meist umgekehrt sein. Bei der **Katze** sind beide NN etwa gleich groß. Trächtigkeit und Laktation wirken wachstumsfördernd auf die NN. Ebenso nehmen das absolute und relative Gewicht der NN mit steigendem Alter zu. Gut genährte Tiere besitzen ein relativ niedriges, schlecht konditionierte ein höheres NN-Gewicht (NICKEL et al. 1992).

Für die Haussäugetiere gab SCHUBERT (1921) die Maße und Gewichte von 140 Nebennieren-Paaren an. Die linke NN ist meist größer als die rechte (nur nicht bei **Pferd** und **Katze**), das Verhältnis von Gewicht der NN / Gewicht des Körpers nimmt zu in folgender Reihenfolge: **Schwein, Kalb, Jungrind, Rind, Ziege, Schaf, Pferd, Hund,**

**Katze.** Das relative Gewicht ist bei weiblichen Tieren am höchsten, niedriger bei Kastraten und am kleinsten bei männlichen Tieren, aber bei **Fleischfressern**, bei männlichen Tieren höher als bei weiblichen (SCHUBERT 1921). Nur beim **Kater** liegen größere NN-Gewichte vor, als bei der **Katze** (NICKEL et al. 1992).

## 2. Lage, Größe, Form und Gewicht

<i>Tierart</i>		<i>Länge in cm</i>	<i>Breite in cm</i>	<i>Dicke in cm</i>	<i>Absolutes Gewicht in g</i>
Pferd	R	4.0—11.5	2.0—5.0	0.7—1.8	5.5—41.0
	L	4.0—12.2	2.4—4.5	0.6—1.6	5.0—39.0
Rind	R	1.9—5.8	1.5—5.5	0.7—2.0	1.3—21.8
	L	2.6—9.0	1.5—5.0	0.5—1.7	1.4—25.6
Ziege	R	1.3—2.5	0.8—1.6	0.4—0.7	0.3—1.8
	L	1.5—3.0	0.8—1.5	0.4—0.9	0.3—2.0
Schaf	R	1.6—2.4	1.0—1.8	0.5—0.9	0.7—3.2
	L	1.8—3.0	1.0—1.5	0.6—0.9	1.0—3.6
Schwein	R	3.0—8.2	0.7—3.0	0.4—1.0	1.2—6.4
	L	3.0—8.5	0.6—1.9	0.4—1.5	1.3—6.2
Hund	R	0.8—2.9	0.6—1.8	0.2—0.7	0.06—1.4
	L	0.9—3.3	0.6—1.6	0.2—0.8	0.06—1.6
Katze	R	0.8—1.5	0.6—1.0	0.2—0.4	0.06—0.4
	L	0.8—1.2	0.5—0.9	0.2—0.4	0.06—0.3

Tab. 2 Eine Übersicht über die Maße für Länge, Breite und Dicke und das absolute Gewicht der Nebennieren verschiedener **Haussäugetiere**.

R rechte Nebenniere; L linke Nebenniere (aus SCHWARZE 1941).

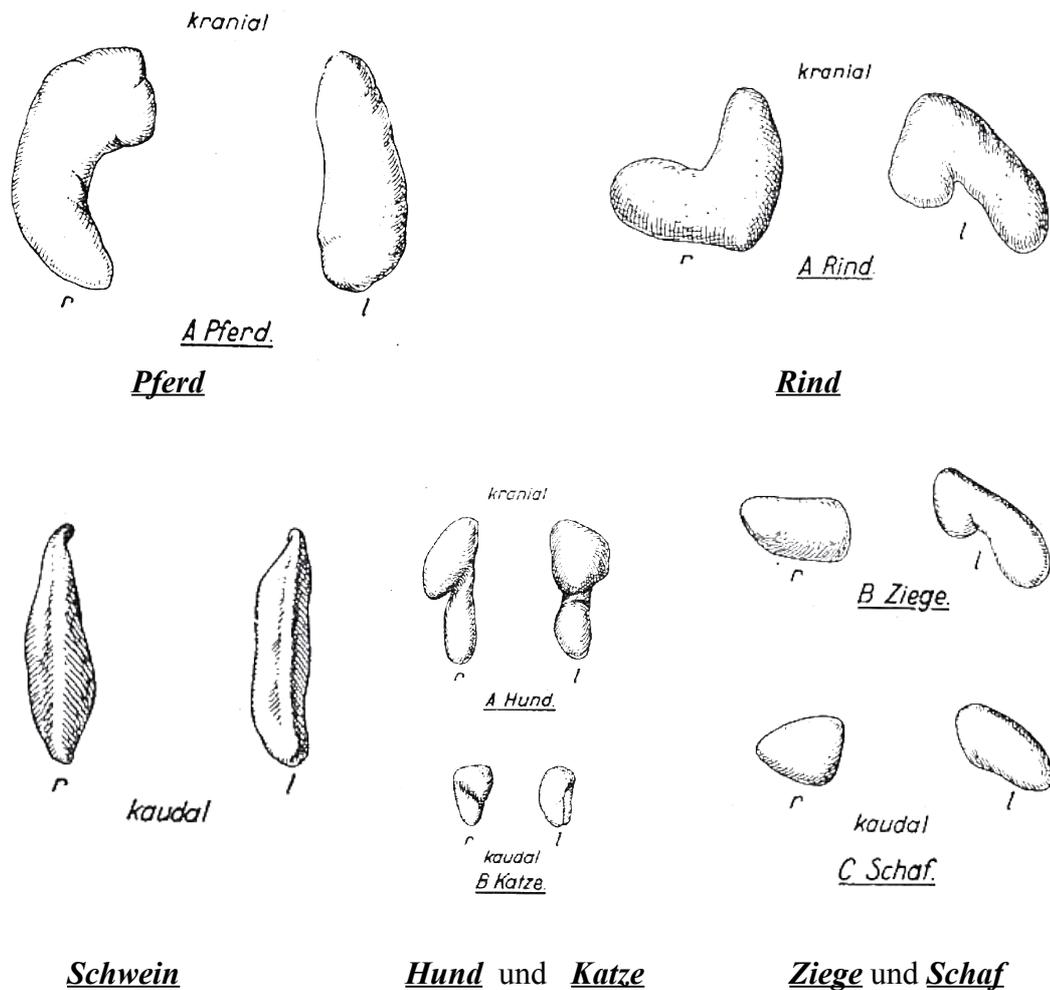


Abb. 11 Schematische Darstellung der rechten und linken Nebenniere verschiedener **Haussäugetiere** in der Ansicht von ventral. r-recht; l-links (aus SCHWARZE 1941).

## 2.1 Pferd

Beide Nebennieren liegen am medialen Rande der Nieren, eingelagert in Bindegewebe, das je nach dem Ernährungszustand, fetthaltig ist. Meist ist die rechte NN 1- 4 cm weiter thorakal gelegen als die linke. In der Regel liegt die linke zwischen dem kranialen Ende und dem Hilus der linken Niere, die rechte neben dem Hilus der rechten Niere (siehe Abb. 31). Der Rindenanteil schwankt zwischen 70-80 %, der Markteil zwischen 20-30 % des Nebennierenvolumens. Beim **Pferd** besitzt die linke NN eine zungenförmige, die rechte kommaförmige Gestalt (SCHWARZE 1941, NICKEL et al. 1992).

Das Nebennierengewicht des **Pferdes** ist nicht allein abhängig vom Alter, sondern auch von Geschlecht, Rasse, Ernährungszustand und bei **Stuten** außerdem noch von Rosse und Gravidität. Das Nebennierengewicht erreicht seinen höchsten Wert in den mittleren Lebensjahren, das durch einen Gewebezuwachs, an dem Mark und Rinde gemeinsam beteiligt sind, verursacht wird. Bei mitteljähri-gen **Stuten** ist die Zona reticularis besonders gut ausgeprägt. Die NNR rossiger und gravider **Stuten** zeichnen sich durch breite Randzonen aus. Die Zona reticularis gravider **Stuten** ist in den ersten Graviditätsmonaten besonders breit und in der zweiten Hälfte der Gravidität wieder annähernd normal groß (NEHLS 1958).

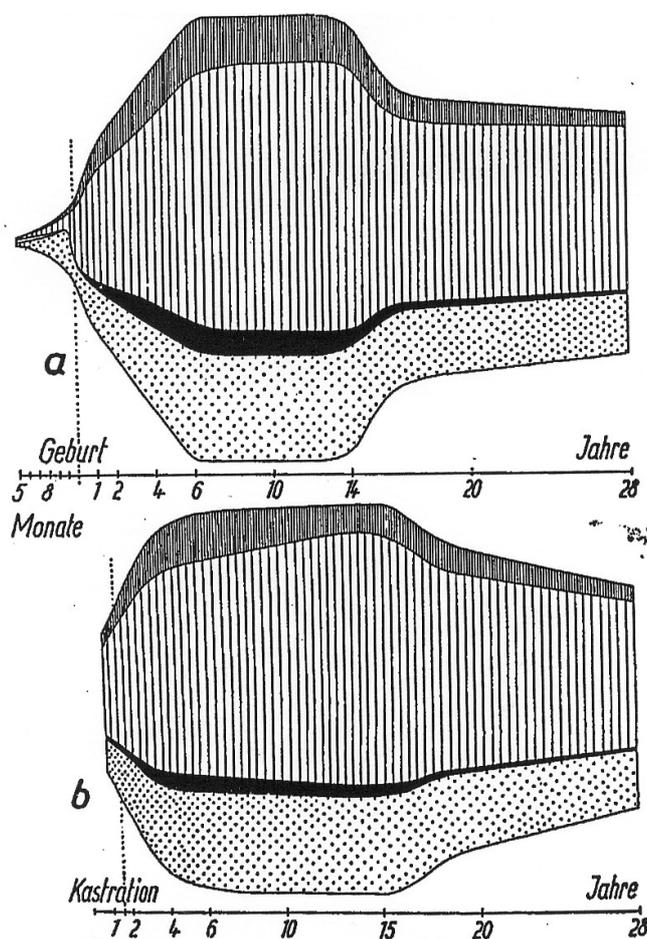


Abb. 12 Lebenskurve der Nebenniere des **Pferdes** (a. Stute, b. Wallache).  
 enge Schraffur: Zona arcuata; weite Schraffur: Zona fasciculata;  
 schwarz: Zona reticularis; weiß: fetale Zona reticularis; punktiert: Mark  
 (aus NEHLS 1958).

Das durchschnittliche NN-Gewicht beträgt nach NICKEL et al. (1992) 20- 44g.

Beim mittelgroßen **Pferd** ist die rechte NN durchschnittlich 78 mm lang, 35 mm breit und 13 mm dick. Die linke NN ist durchschnittlich 80 mm lang, 30 mm breit und 10 mm dick. Bei **Fohlen** sind die NN auffallend groß (WISSDORF et al. 1998).

## 2.2. Rind

Die NN liegen nicht so dicht an den Nieren wie beim **Pferd**, die linke ist sogar häufig verhältnismäßig weit von ihrer zugehörigen Niere entfernt. Dagegen liegen beide NN an der Hohlvene, mit deren Wand sie innig verwachsen sind, und zwar die linke an deren lateraler, die rechte an deren dorsaler Wand (SCHWARZE 1941), wobei die rechte von der Hohlvene vollständig verdeckt wird (NICKEL et al. 1992).

## 2.3 Kleine Wiederkäuer (Schaf, Ziege)

Die NN liegen wie beim **Rind** an der Hohlvene, mit deren Wand aber nur die rechte eng verwachsen ist, in einiger Entfernung von den Nieren und, bei stark ausgebildeter Fettkapsel, in dieser verbogen (SCHWARZE 1941, NICKEL et al. 1992).

## 2.4 Fleischfresser (Hund, Katze)

Beim **Hund** schmiegen sich die NN, eingeschlossen in fettreiches Bindegewebe, und 1- bis 1½ cm von den Nieren entfernt, dicht an die großen Gefäßstämme an. Wobei die linke an die linke Wand der Aorta, die rechte rechts und dorsal an die Hohlvene, von der sie nur z.T. verdeckt wird. Angrenzend quer bzw. schräg über die ventrale Fläche einer jeden NN zieht in einer Schnürfurche die Hauptlendenvene (SCHWARZE 1941, NICKEL et al. 1992).

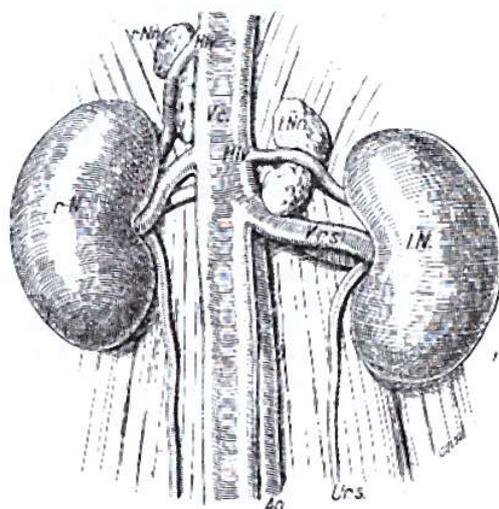


Abb. 13 NN und benachbarte Organe in Ventralansicht des **Hundes**.  
V.c.–hintere Hohlvene; Ao.–Aorta; l.N.–linke Niere; r.N.–rechte Niere;  
l.Nn.–linke Nebenniere; r.Nn.–rechte Nebenniere; Hlv.–Hauptlendenvene;  
V.r.s.–linke Nierenvene; Ur.s.–linker Harnleiter (aus SCHWARZE 1941).

Bei der **Katze** sind die NN im allgemeinen wie beim **Hund**, dicht an Aorta und Hohlvene gelegen und meist einige Millimeter von den Nieren entfernt (siehe Abb. 32).

Beim **Hund** ist jede NN unregelmäßig länglich, und dorsoventral leicht abgeplattet. Über ihre ventrale Fläche zieht der gemeinsame Stamm der V. phrenica caudalis und der V. abdominalis cranialis hinweg und hinterlässt bei der NN der **Katze** eine seichte, beim **Hund** eine deutliche Furche. Wegen dieser tiefen Furche können beim **Hund** an der rechten NN zwei unvollständig voneinander getrennte längliche, an der rechten zwei rundliche Lappen unterschieden werden (FREWEIN und VOLLMERHAUS 1994). Die rechte NN besitzt die Form der Ziffer “1”, die linke die Gestalt einer “8”. Die Größe schwankt je nach Rasse ziemlich stark. Die NN bei der **Katze** sind wesentlich kürzer als beim **Hund** und oval scheibenförmig (SCHWARZE 1941, NICKEL 1992, FREWEIN und VOLLMERHAUS 1994).

## 2.5 Schwein

Die NN liegen, ähnlich wie beim **Pferd**, medial von den Nieren, wenn auch nicht so dicht an diesen und meist vollständig vom Nierenfett eingehüllt, kranial vor dem Hilus der entsprechenden Niere ungefähr auf gleicher Höhe, so dass die rechte NN

gewöhnlich die rechte Niere kranialwärts überragt, während man die linke NN ganz an dem vor dem Hilus gelegenen Teil des medialen Randes der linken Niere antrifft (SCHWARZE 1941).

KLEMCKE et al. (1993) ermittelten in ihren Arbeiten eine signifikante negative Korrelation zwischen dem Geburtsgewicht und dem relativen adrenalen Gewicht, sowie dem Plasma Cortisolspiegel beim **Schwein**. Das NN-Gewicht (Milligramm/Kilogramm Körpergewicht) bei einer Gruppe von kleineren **Schweinen** ( $\leq 1.2$  kg) war um 46 % größer als das bei der Gruppe von größeren **Schweinen** ( $> 1.2$  kg) im gleichen Alter.

## D. Mikroskopische Anatomie der Nebenniere

### 1. Nebennierenkapsel

Die Nebennierenkapsel (*Capsula fibrosa*) ist besonders deutlich ausgebildet und enthält in seiner äußeren Kapselschicht zellarmes, kollagenes Bindegewebe mit elastischen Fasern, in seiner tiefen Kapselschicht zahlreiche Bindegewebezellen und Retikulinfasern, von der aus Gefäße und Nerven enthaltende Septen radiär in die Rindensubstanz ziehen. Es wird angenommen, dass diese zellreiche innere Schicht eine Keimzone für NNR-Zellen (*Blastem*) ist. Die NN-Kapsel enthält zahlreiche Blutgefäße und Nerven, die von hier aus in das Organinnere gelangen (SMOLLICH und MICHEL 1992).

Bei **Schaf** und **Rind** (SMOLLICH und MICHEL 1992), sowie bei der **Ziege** (JAMDAR und EMA 1982) treten ferner sowohl in der Kapsel, als auch in den Bindegewebszügen des peripheren Rindenbereichs in etwa 10-30 % der Fälle, mit kugelförmigen Melaningranula beladene Chromatophoren (*Melanophoren*) auf, die das Bild der sogenannten Kapselmelanose hervorrufen.

### 2. Nebennierenrinde

#### 2.1 Allgemeines

Die NNR zeigt aufgrund der Anordnung ihrer Endokrinozyten (*Endocrinocyti corticales*), sowie des Bindegewebs- und Gefäßsystems grundsätzlich einen Dreischichtenaufbau. Der periphere subkapsuläre Rindenbereich enthält entweder knäueiförmige (**Mensch, Wiederkäuer**) oder arkadenförmige (**Equiden, Schwein** und **Karnivoren**) Endokrinozytenformationen und wird entsprechend Zona glomerulosa s. arcuata genannt (JOST und SEELIGER 1978, NICKEL et al. 1992, LIEBICH 2004). GUTTE et al. (1986) sowie SMOLLICH und MICHEL (1992) beschrieben die äußere Rindenzone beim **Schwein** als knäueiförmige Zone (Zona glomerulosa). PRASAD und SINHA (1984) berichteten in ihren histologischen Untersuchungen der Zona glomerulosa, dass die knäueiförmige Zona glomerulosa beim **Büffel** und die arkadenförmige Zona arcuata beim **Pferd** und **Hund** sehr deutlich erkennbar sind, während diese Zone bei **Ziege, Schaf** und **Schwein** nicht deutlich abzugrenzen ist. Diese relativ schmale Zona glomerulosa/arcuata geht in radiär orientierte breiteste

faszikuläre Epithelverbände über. Von ihr läßt sich im allgemeinen mehr oder weniger deutlich die perimedulläre Zona reticularis abtrennen.

Ogleich die Grenzen zwischen diesen Zonen ein wenig indistinkt sind, zeigt jede Zone eine charakteristische Anordnung der Zellen (NUSSDORFER 1986).

Zwischen der Zona glomerulosa und der Zona fasciculata tritt die Zona intermedia auf, die undifferenzierte Zellen enthält und auch früher als “transitional zone”, “zone of compression” oder “sudanophobe zone” bezeichnet wurde. Diese Zone ist ausgeprägt bei **Ratte** (NICANDER 1952, NUSSDORFER 1986), **Hund** (NICANDER 1952, HULLINGER 1978, NUSSDORFER 1986, DELLMANN und CARITHERS 1996), **Rind** (NICANDER 1952), **Katze** und **Pferd** (NICANDER 1952, CATER und LEVER 1954, NUSSDORFER 1986, DELLMANN und CARITHERS 1996). Die Zellen in der Zona intermedia sind kleiner und besitzen sehr wenige Lipidtröpfchen (weniger als 1.4 % des Zellvolumens bei **Ratte**) im Vergleich zu den anderen Zonen (NUSSDORFER 1986). Es wird diskutiert, dass die Zona intermedia die undifferenzierten, adrenokortikalen Stammzellen enthalten könnte (siehe Kapitel E. 1).

PRASAD und SINHA (1981b) untersuchten die Nebennieren quantitativ bei verschiedenen adulten Tierarten mit morphometrischen Methoden.

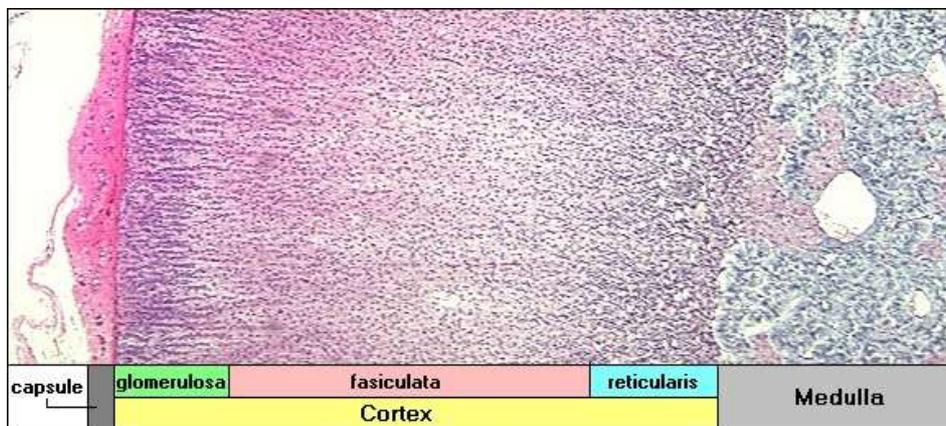
	<i>Eqine</i>		<i>Canine</i>		<i>Caprine</i>		<i>Ovine</i>		<i>Porcine</i>	
	m	f	m	f	m	f	m	f	m	f
<b>C</b>	62.75	98.68	77.46	81.16	79.93	68.32	141.79	133.74	28.45	24.20
<b>ZG</b>	301.37	268.34	131.33	137.82	150.47	132.88	141.24	144.88	90.14	94.84
<b>ZF</b>	1779.92	1926.59	988.68	1066.3	1503.17	2230.41	1409.3	1398.7	1133.84	1581.9
<b>ZR</b>	185.09	182.91	192.31	227.7	165.72	123.55	137.59	130.84	82.82	70.09
<b>M</b>	1378.19	1526.69	706.23	497.17	1332.86	1400.95	1153.32	1080.47	696.91	868.67

Tab. 3            Durchschnittliche Breite der verschiedenen Zonen (µm).  
 C Bindegewebskapsel; ZG Zona glomerulosa; ZF Zona fasciculata;  
 ZR Zona reticularis; M Medulla; m männlich; f weiblich.

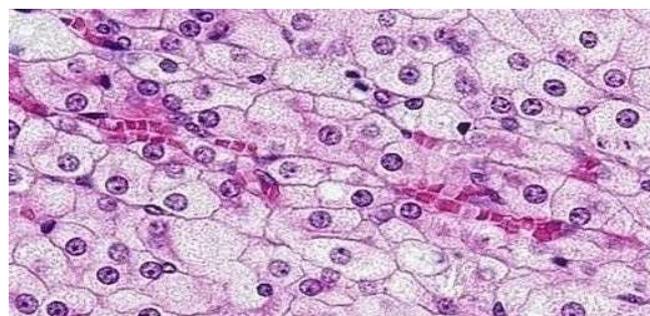
	<i>Eqine</i>		<i>Canine</i>		<i>Caprine</i>		<i>Ovine</i>		<i>Porcine</i>	
	m	f	m	f	m	f	m	f	m	f
C	1,7	2,47	3,69	4,03	2,48	1,73	4,75	4,63	1,4	0,92
ZG	8,14	6,7	6,27	6,86	4,66	3,36	4,73	5,01	4,44	3,59
ZF	47,96	48,13	47,17	53,05	46,51	56,38	47,24	48,42	55,79	59,93
ZR	5	4,57	9,17	11,33	5,12	3,12	4,62	4,53	4,08	2,66
M	37,2	38,13	33,7	24,73	41,23	35,41	38,66	37,41	34,29	32,91

Tab. 4 Prozentualer Anteil nach Tabelle 3 (aus PRASAD und SINHA 1981b).

Die NNR erscheint mikroskopisch wie eine *“tunneled continuum”* von polyedrischen (*polyhedral*) Zellen, die strangartig (*laminae*) angeordnet sind. Die laminäre Anordnung ist von feinen Bindegewebsfasern und Kapillaren (Sinusoide) begleitet. Die NNR zeigt einen ziemlich ähnlichen Aufbau bei verschiedenen Haussäugetieren. Die perikapillären Räume sind in allen drei Zonen ausgebildet. Sie sind 0.2-0.6 µm breit und etwas größer sowie irregulär in der inneren Zona fasciculata und Zona reticularis, als in der Zona glomerulosa (MOTTA et al. 1979, NUSSDORFER 1986).



A.



B

Abb. 14 A. Ein histologischer Überblick der Nebenniere eines **Kaninchens**.

B. Faszikulatazellen mit Kapillaren (Hämatoxylin-Eosin); (AUSTGEN et al. 2001).

Abgesehen von geringen Unterschieden, haben die Zellen der NNR den gleichen Feinbau. Ein gut entwickeltes glattes ER (endoplasmatisches Reticulum) bei einem geringen rauhen ER. Das glatte ER und große Mitochondrien dienen zur Synthese der Steroidhormone, die in den Lipidtröpfchen der Zellen gespeichert werden. Die Lipide, die in Form von kugeligen Granula oder Tröpfchen unterschiedlicher Größe auftreten, spielen für die Beurteilung der Rindenfunktion eine wichtige Rolle (NUSSDORFER 1986, SMOLLICH und MICHEL 1992).

Fast jede adrenokortikale Zelle, die mit dem kapillären (NUSSDORFER 1986) und perikapillären Labyrinthsystem assoziiert ist, besitzt Mikrovilli (MOTTA et al. 1979).

Mikrovilli in adrenokortikalen Zellen, vor allem in der Zona fasciculata, tragen zur Steroidogenese bei, durch erhöhte mikrovilläre Komplexität z. B. erhöhte mikrovilläre Masse und Doppelemembran-Formation (AZHAR et al. 2002). Mikrovilli sind wichtig für den Cholesteroltransport von LDH/HDL (*Low/High density lipoproteins*) durch die Zellmembran. Cholesterol häuft sich in Lysosomen unter bestimmten physiologischen Zuständen als Cholestein-Assimilation in Form von Lipid-Lysosomen-Komplexen (TÓTH et al. 1997a).

Nach ultrastrukturellen Merkmalen der Endokrinozyten lassen sich in den drei Zonen verschiedene Typen von Mitochondriencristae und Anteile anderer Zellbestandteile erkennen (NUSSDORFER 1986, ROSOL et al. 2001).

	<i>Zona glomerulosa</i>	<i>Zona fasciculata</i>	<i>Zona reticularis</i>
Lipidtropfen	6-10 %	10-15 %	4.1-10 %
Mitochondrien	25-30 % länglich bis oval tubuläre	26-36 % rund bis oval vesikuläre	33-42 % rund bis oval tubulovesikuläre
glattes ER	35-40 %	40-45 %	50.00%

Tab. 5           Prozentualer Volumen-Anteil der Zellbestandteile im Zytoplasma (%) und Typen von Mitochondriencristae bei der **Ratte** (aus NUSSDORFER 1986).

	<i>Zona glomerulosa</i>	<i>Zona fasciculata</i>	<i>Zona reticularis</i>
Lipidtröpfchen	++	++++	++
Mitochondrien (Cristae)	++++ lamelläre	++++ vesikuläre- tubulovesikuläre	++++ tubulovesikuläre
Golgi-Apparat	++++	++	++
glattes ER	+	++++	++++
Lysosomen	-	++	++++

Tab. 6 Allgemeine ultrastrukturelle Charakter der Endokrinozyten der NNR.

+ zeigt Häufigkeit in der Zelle (ROSOL et al. 2001).

## 2.2 Zona glomerulosa s. arcuata

Die Glomerulosazellen sind relativ klein mit durchschnittlichem Zellvolumen von 600-700  $\mu\text{m}^3$ , und enthalten weniger Lipidtröpfchen und Lysosomen dafür mehr Ribosomen im Vergleich zu den Faszikulatazellen. Mitochondrien sind länglich bis oval. Die innere mitochondriale Membran weist tubulolamelläre und lamelläre Leisten (*Cristae*) auf. Das glatte endoplasmatische Reticulum ist gut entwickelt.

Im Zytoplasma der Glomerulosazellen des **Rindes** kommen regelmäßig sog. azidophile Granula vor. Sie liegen in der Größenordnung von 1-3  $\mu\text{m}$  und sind gelegentlich auch im peripheren Rindenbereich nachzuweisen (Döcke 1994). Lipidtröpfchen sind sehr selten, entsprechen nicht mehr als 0.6% des gesamten Zellvolumens (NUSSDORFER 1986).

Außerdem sind beim **Rind** die elektronendichten-intramitochondrialen Körper, die mit den azidophilen Zytoplasmagranula identisch sind, charakteristisch (SMOLLICH und MICHEL 1992, KOVAL et al. 2000).

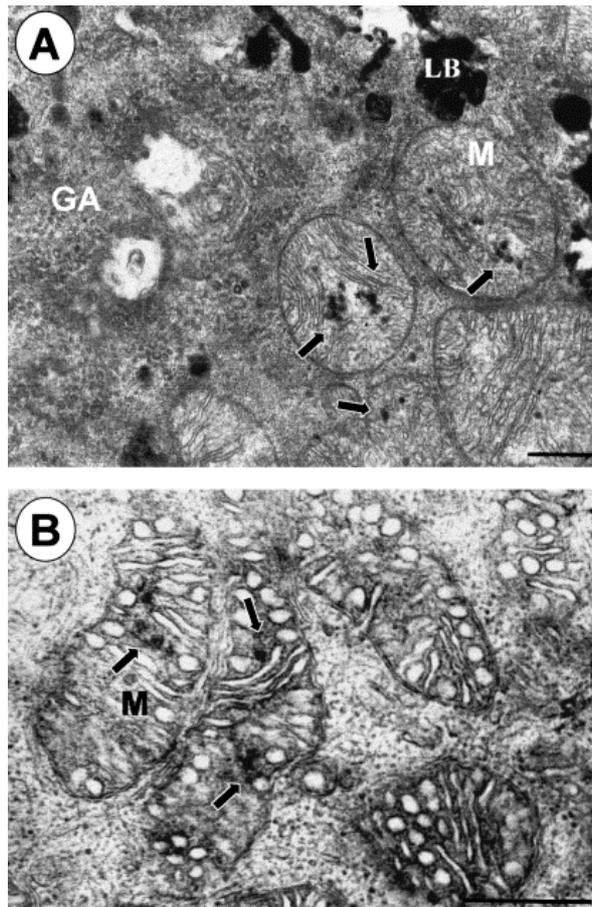


Abb. 15 Elektronenmikroskopische Aufnahme der **bovinen** adrenokortikalen Zellen.  
 (A) Zona glomerulosa; Mitochondrien (M) mit tubulolamellären und lamellären Cristae  
 → zeigt elektronendicht-intramitochondriale Körper. GA-Golgi-Apparat; LB-Lipofuzin.  
 (B) Zona fasciculata; Mitochondrien (M) mit tubulovesikulären Cristae.  
 → zeigt elektronendicht-intramitochondriale Körper.  
 Skalastab = 0.5  $\mu\text{m}$  (aus KOVAL et al. 2000).

### 2.3 Zona fasciculata

Das durchschnittliche Zellvolumen der Faszikulatazellen beträgt 1300-2000  $\mu\text{m}^3$ . Die Faszikulatazellen bilden Zellstränge, die durch die Sinuskapillaren getrennt sind. Die Zellen besitzen große, runde Kerne und ein Zytoplasma, das reichlich glattes ER, Mitochondrien mit meist tubulovesikulärer Innenstruktur, zahlreiche Lipidtröpfchen, aber wenig Ribosomen, spärlich rauhes ER und mehrere Phagolysomen enthält. Das Zytoplasma erscheint spongiös durch zahlreiche Lipidtröpfchen (NUSSDORFER 1986). BOSHIER und HOLLOWAY (1991) führten Untersuchungen an fetalen und neonatalen **Schafen** zur morphometrischen Bestimmung von Volumen bei unterschiedlichen

Zellorganellen der Zona fasciculata durch.

Zell-organellen Volumen	<i>53. Tag in der fetalen Zeit</i>	<i>100. Tag</i>	<i>130. Tag</i>	<i>144. Tag</i>	<i>2. Tag postnatal</i>
pro Zelle ( $\mu\text{m}^3$ )					
Mitochond.	103,9	64,5	108,2	178,6	231,8
g-ER	44,6	5,6	60	146,8	192,3
r-ER	6,4	3,8	4,5	5,2	5,5
Golgi-A	16,8	2,5	6,7	19,1	23,3
Lipidtropfen	1,8	1,6	3,8	2,2	5,2
Residuale Cytoplasma	288,3	187,3	255,3	407,9	519,7
pro 100 $\mu\text{m}^3$ Zytoplasma pro Zelle (%)					
Mitochond.	22,8	24,2	24,4	23,7	23,5
g-ER	10,1	2,1	14,2	19,4	19,3
r-ER	1,4	1,5	1,1	0,6	0,4
Golgi-A	3,6	1	1,4	2,7	2,3
Lipidtropfen	0,4	0,6	0,7	0,3	0,6
Residuale Zytoplasma	61,7	70,6	58,2	53,3	53,9

Tab. 7 Durchschnittliches Volumen der Zellorganelle der Zona fasciculata beim **Schaf** in der fetalen und postnatalen Zeit.

Mitochon. Mitochondrien; g-ER glattes endoplasmatisches Reticulum;  
r-ER rauches endoplasmatisches Reticulum; Golgi-A Golgi-Apparat  
(aus BOSHIER und HOLLOWAY 1991).

#### 2.4 Zona reticularis

Die regelmäßige, strangartige Anordnung der Faszikulatazellen ist in der Zona reticularis nicht mehr so deutlich. Die Zellen sind kleiner mit durchschnittlichem Zellvolumen von 800-1350  $\mu\text{m}^3$  und erscheinen als runde Zellnetze, die zwischen den Kapillaren liegen (NUSSDORFER 1986).

Die Zellen enthalten weniger Lipidtröpfchen und sie sind reichlicher mit Phagolysomen und Residualkörpern (Lipofuzin) gefüllt.

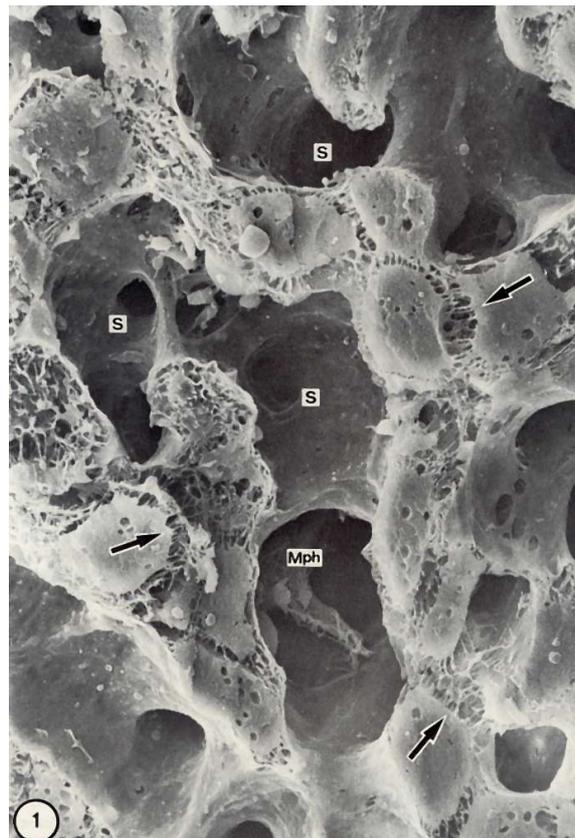


Abb. 16 Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme der Zona reticularis beim **Schwein**. Die Laminae der adrenokortikalen Zellen formen ein Labyrinth, in dem die zahlreichen Sinusoide lokalisiert sind. Die interzellulären und perisinusoidalen Räume (➔) sind erweitert und zeigen reichliche Mikrovilli von den adrenokortikalen Zellen besetzt. S–Sinusoide; Mph–Makrophagen im sinusoidalen Lumen; ( $\times 2700$ ). (aus MOTTA et al. 1979).

## 2.5 Gap junction in der NNR

Die Gap junction-Struktur wurde das erste Mal elektronenmikroskopisch in der NNR vom **Meerschweinchen** mittels Gefrierbruch (*freeze fracture*) nachgewiesen.

Gap junctions werden hauptsächlich in der Zona fasciculata und Zona reticularis in der NNR beobachtet, während sie in der Zona glomerulosa selten vorkommen (BLACK et al. 1979).

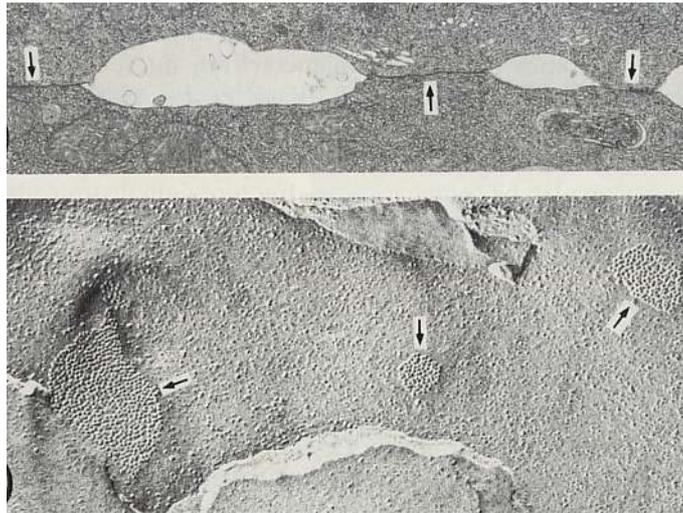


Abb. 17 Faszikulatazellen der NNR beim **Meerschweinchen**.  
Oben: Pfeile zeigen Gap junctions ( $\times 9800$ );  
Unten: Pfeile zeigen Zell-Zell Kontaktstelle auf dem Plasmamembran mittels Gefrierbruchtechnik ( $\times 48000$ ); (aus BLACK et al. 1979).

Diese Kommunikationsstellen zwischen benachbarten Zellen sind durch Kanalproteinkomplexe (*connexin 43*) verbunden, so dass ein durchgehender Kanal Stoffe mit einer Molekülmasse bis zu 1000 Dalton durchlassen kann. Gap junctions spielen sowohl für die Steroidogenese (ACTH-Antwort) als auch für die Zellproliferation eine funktionelle Rolle (EHRHART-BORNSTEIN et al. 1998, MURRAY et al. 2003).

## 2.6 Morphologische Beurteilung der Funktionslage der NNR

Es wurde schon früher beobachtet, dass jede Zone der NNR sowohl ihr Volumen als auch ihre Breite im Laufe des Lebens verändert. Das Volumen bzw. die Breite der verschiedenen Zonen ist eine der Regulationsfaktoren für die normale NN-Funktion (HORNSBY 1987). Der intakte architektonische Aufbau der NNR ist die Voraussetzung für die physiologische Hormonproduktion (HINES und AZZIZ 1999).

Das histologische Bild der NNR, sowie die feinere Struktur der verschiedenen Zelltypen mit verschiedenem Zellorganellengehalt, spiegelt damit die jeweilige hormonelle und funktionelle Gesamtsituation des Organismus wider (ROHEN und LÜTJEN-DRECOLL 2000).

Indikatoren sind neben dem Lipidgehalt die zonale Gliederung, sowie Zell-, Zellkern- und Kernkörperchengröße der Rindenzellen. Die Speicherung der Lipide in der NNR spielt eine wichtige Rolle zur Beurteilung der Rindenfunktion. Der Lipidgehalt der NNR wechselt einerseits mit dem Funktionszustand des Organs und andererseits tierartspezifisch (SMOLLICH und MICHEL 1992). Nach Untersuchungen von JOSSIPHOW (1968) steigt der Lipidgehalt in der NN in folgender Reihenfolge: **Rind, Schaf, Schwein, Hund, Mensch** sowohl in der Rinde als auch im Mark fortlaufend an. Wobei die Menge und Zusammensetzung der Lipide in der NN von der Ernährung und vom Funktionszustand des Organs abhängig sind. Während beim **Rind** ein Fünftel der Organtrockensubstanz aus Lipiden besteht, ist dies beim **Menschen** etwas die Hälfte (JOSSIPHOW 1968).

Die Nebenniere ist ein Schlüsselorgan für den Winterschlaf beim Tier, weil kein Winterschlaf ohne dieses Organ stattfindet (POPOVIC 1960).

ZANCANARO et al. (1997) untersuchten die Ultrastruktur der NNR der **Haselmaus** während des Winterschlafs und bei euthermischer Kondition und stellten fest, dass nur an Zellen in der Zona glomerulosa signifikante ultrastrukturelle Veränderungen während des Winterschlafs auftreten. Die Glomerulosazellen sind während des Winterschlafs durch reichlich glattes endoplasmatisches Reticulum (SER) und rundliche Mitochondrien mit tubulären Cristae, die mit SER engen Kontakt haben, gekennzeichnet. Während diese Zellen bei euthermischer Kondition kleinere SER und Mitochondrien besitzen. Die essentielle Bedeutung von Aldosteron für die Homöostase des Wasser- und Elektrolythaushaltes wurde beim Winterschlaf tier nachgewiesen.

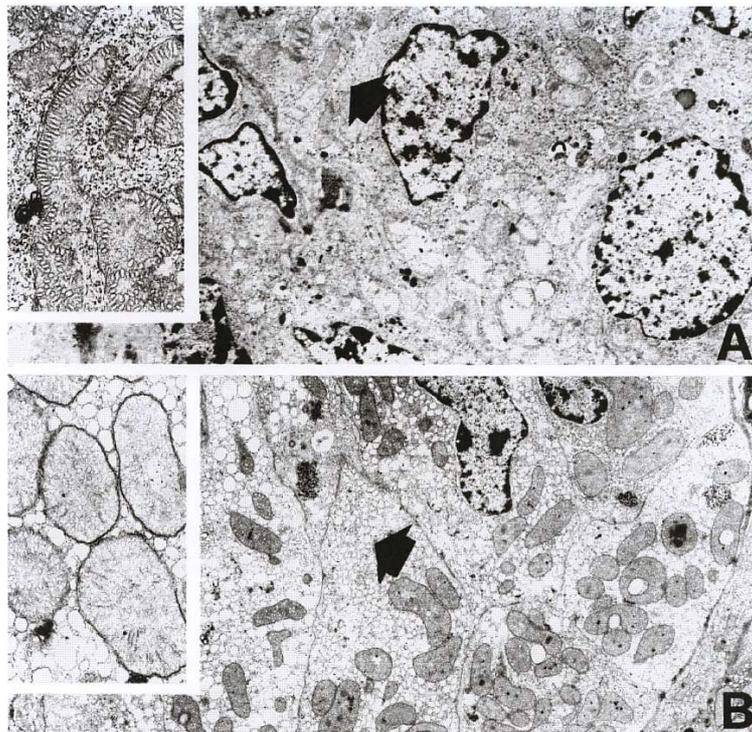


Abb. 18

Die Glomerulosazellen der **Haselmaus**.

**A.** bei euthermischer Kondition und **B.** beim Winterschlaf.

Der Pfeil zeigt glattes endoplasmatisches Reticulum (SER) und das kleine Nebenbild

zeigt Mitochondrien. A. ( $\times 5000$ ,  $\times 20000$ ); B. ( $\times 5000$ ,  $\times 18000$ );

(ZANCANARO et al. 1997).

Die Ultrastruktur der Mitochondrien zeigt die Differenzierung nicht nur in den verschiedenen Zonen in der NNR, sondern auch in verschiedenen funktionellen Zuständen. Das Muster der Innenmembran der Mitochondrien, vor allem in der Zona fasciculata, zeigt die Veränderungen nach den verschiedenen funktionellen Zuständen. So ermittelten BORNSTEIN et al. (1992) die Ultrastruktur der Mitochondrien der NNR bei hypophysektomierten **Ratten** und bei **Ratten** im stimulierten Zustand.

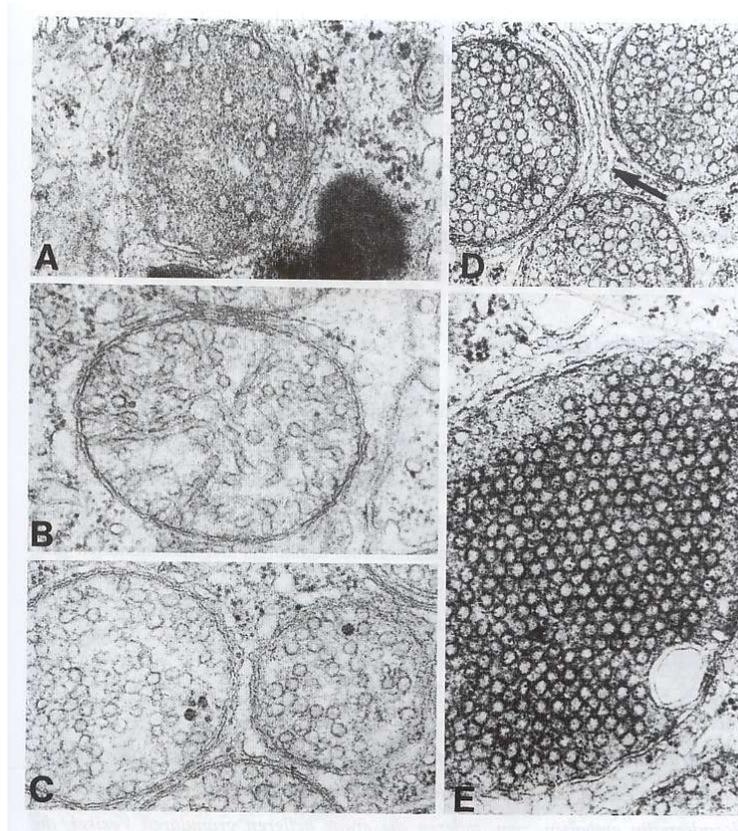


Abb. 19 Mitochondrien in der Zona fasciculata bei der **Ratte** ( $\times 45,000$ ).

**A.** Die Mitochondrien zeigen bei hypophysektomierten **Ratten** wenig Membranen mit einzelnen Vesikeln.

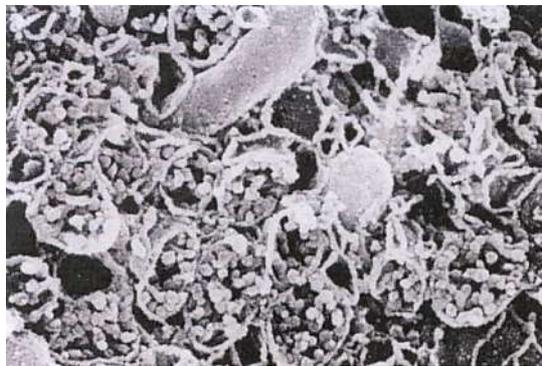
**B.** Im unstimulierten Zustand zeigen die Mitochondrien hauptsächlich vesikuläre Innenmembranen mit einzelnen kurzen tubulovesikulären Cristae.

**C.** In stimuliertem Zustand (60 Minuten nach CRH-Applikation) erscheinen die Mitochondrien mit vesikulären Cristae.

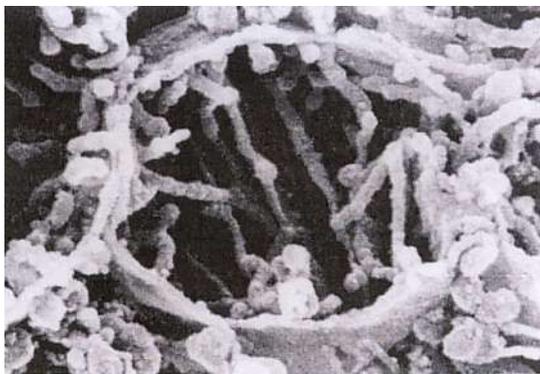
**D.** 8 Stunden nach CRH- Applikation nimmt die Dichte der Vesikel zu. Der Pfeil zeigt glattes endoplasmatisches Reticulum.

**E.** 24 Stunden nach CRH-Injektion erscheinen die Mitochondrien mit dicht gepackten vesikulären Cristae (aus BORNSTEIN et al. 1992).

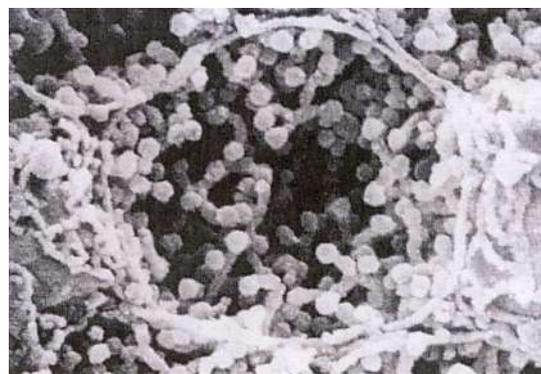
Die erste Untersuchung von Mitochondrien an **menschlichen** NN mittels “*high resolution scanning electron microscopy*” (HRSEM) zeigt, dass die innere Struktur der Mitochondrien in drei Zonen, mehr tubuläre Cristae, als bis jetzt angenommene, vesikuläre Cristae besitzt. Die Vesikel erscheinen mittels Transmissionselektronenmikroskopie (HRSEM) als fingerförmige tubuläre Cristae. Diese “digitiform cristae” haben eine segmentierte Form und eine Zwiebelform (*bulbus tip*). Die segmentierte Form der Cristae kann wichtige metabolische Implikationen haben (RIVA et al. 2003).



A. (HRSEM  $\times 22550$ )



B. (HRSEM  $\times 45000$ )



C. (HRSEM  $\times 40000$ )

Abb. 20

Die **menschlichen** adrenokortikalen Mitochondrien mittels Transmissionselektronenmikroskopie.

A. Mitochondrien sind mit den kleinen Kügelchen gefüllt (Zona glomerulosa).

B. Die innere Mitochondrienmembran ist in Form von Schläuchen (*Tubuli*) ausgebildet (Zona fasciculata).

C. Die kleinen Kügelchen haben Kontakt zu den tubulären Cristae (Zona reticularis).

(aus RIVA et al. 2003)

### 3. Nebennierenmark

#### 3.1 Allgemeines

Das NNM weist in morphologischer, wie in physiologischer Hinsicht, eine weitgehende Übereinstimmung mit den sympathischen Paraganglien auf (KOHN 1902).

Im Vergleich zur NNR besitzt das NNM ein gröberes Bindegewebsgerüst, das in artspezifischer Weise mehr oder weniger zahlreiche elastische Elemente enthält. Im bindegewebsreichen Markzentrum liegt großlumiges Gefäßsystem.

Die hormonproduzierenden Markzellen (*Endocrinocyti medullares*) zeichnen sich durch eine zarte Zytoplasmagranulierung und durch ihre Anfärbbarkeit mit Chromsalzen aus. Aufgrund dieser Chromaffinität werden die medullären Endokrinozyten als chromaffine Zellen bezeichnet (SMOLLICH und MICHEL 1992). Die chromaffinen Zellen kommen in drei Typen vor, Adrenalin-speichernde Zellen (A-Zellen), Noradrenalin-speichernde Zellen (NA-Zellen) und "small granule chromaffin cells" (SGC) (KOBAYASHI und COUPLAND 1993, LANGLEY und GRANT 1999). Der gesamte Katecholamingehalt von Adrenalin bis zu Noradrenalin weist starke Artunterschiede auf. Der Anteil des Adrenalinhalt von Nebennieren liegt beim **Schaf, Hund, Rind und Pferd** 67 - 80 % (DÖCKE 1994). Das Verhältnis von A-Zellen zu NA-Zellen beim **Schwein** 1:1 (VERHOFSTAD et al. 1989), bei der **Katze** liegt bei ca. 2:1 (EDWARDS et al. 1996), bei der **Ratte** 3:1 (PARKER et al. 1993, AUNIS und LANGLEY 1999). Nach AUNIS und LANGLEY (1999) liegt der Anteil der A-Zellen beim **Rind** und **Menschen** ca. 75 %. Die chromaffinen Zellen im NNM des **Meerschweinchens**, der **Marmosette** und **Kaninchens** (AUNIS und LANGLEY 1999) enthalten fast ausschließlich Adrenalin (PARKER et al. 1993).

Neben chromaffinen Zellen findet man im NNM allgemein der sympathische Ganglienzellen (PRASAD und SINHA 1981a, KOBAYASHI und COUPLAND 1993, DAGERLIND et al. 1995). Elektronenmikroskopisch können zwei Typen der Ganglienzellen unterschieden werden; die größeren multipolären Zellen, die der Neuronen entsprechen, und die kleinere Neuronen, die der SIF (*small intensely fluorescent*)- Zellen der sympathischen Ganglienzellen oder der SGC-Zellen ähnlich sind (KOBAYASHI und COUPLAND 1993).

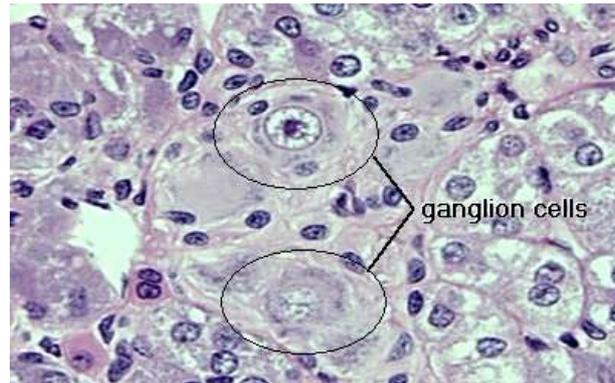


Abb. 21 Chromaffine Zellen im Nebennierenmark eines **Kaninchens**. Sympathische Ganglienzellen und Nervenfaserbündel, sowie zahlreiche Gefäße sind im NNM nachweisbar (aus AUSTGEN et al. 2001).

Die chromaffinen Zellen des Nebennierenmarks entwickeln sich aus der sympathoadrenalen Progenitorzellen der Neuralleiste. Die Hauptpopulationen der sympathoadrenalen Progenitorzellen sind in sympathischen Ganglien und Nebennierenmark zu finden (UNSICKER 1993, LANGLEY und GRANT 1999).

<i>Zelltyp</i>	<i>Lokalisation</i>	<i>Transmitter</i>
Neuronen	<ul style="list-style-type: none"> <li>•sympathische Ganglien</li> <li>•Nebenniere</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•hauptsächlich NA, einige DA oder ACh</li> <li>•hauptsächlich NA, einige oder ACh</li> </ul>
adrenerge chromaffine Zellen	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Nebennierenmark</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•A</li> </ul>
noradrenerge chromaffine Zellen	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Nebennierenmark</li> <li>•Paraganglien</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•NA</li> <li>•NA</li> </ul>
SIF / SGC Zellen	<ul style="list-style-type: none"> <li>•sympathische Ganglien</li> <li>•Paraganglien</li> <li>•Nebennierenmark</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•NA</li> <li>•DA und NA in Paraganglion caroticum</li> <li>•NA</li> </ul>

Tab. 8 Lokalisation und Transmitter der sympathoadrenalen Zellen. SIF–*small intensely fluorescent*; SGC–*small granule chromaffin*; A–Adrenalin; NA–Noradrenalin; Ach–Azeetylcholin; DA–Dopamin; (LANGLEY und GRANT 1999).

### 3.2 Chromaffine Zellen

ALFRED KOHN (1867-1959) führte den Begriff "chromaffin" für die durch Chromverbindungen anfärbbaren Zellen ein (KOHN 1902).

Die Hauptsekretionsprodukte, Adrenalin und Noradrenalin werden in den zytoplasmatischen Granula der chromaffinen Zellen gespeichert. Die Granula sind kleine membranumhüllte Bläschen (Vesikel) mit einem Durchmesser von etwa 0.3 Mikrometer. Eine chromaffine Zelle enthält ungefähr 30000 solcher chromaffinen Granula (CARMICHAEL und WINKLER 1985).

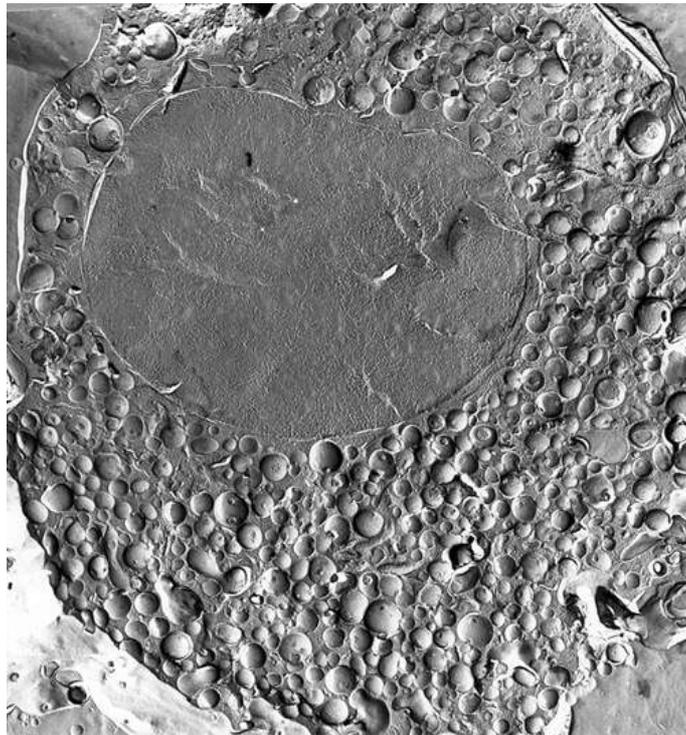


Abb. 22 Elektronenmikroskopische Aufnahme einer chromaffinen Zelle mit Hilfe der Gefrierbruchtechnik ( $\times 15300$ ).  
Eine chromaffine Zelle mit unzähligen chromaffinen Vesikeln. Das ovale Gebilde ist der Zellkern (aus CARMICHAEL und WINKLER 1985).

#### 3.2.1 A-Zellen und NA-Zellen

Nachdem HOLTZ et al. (1947) der Nachweis von Noradrenalin im Organismus gelang, wurden zahlreiche Untersuchungen durchgeführt, zwei verschiedene Hormone, Adrenalin und Noradrenalin, zu unterscheiden. Die Granulationen der chromaffinen Zellen enthalten entweder Adrenalin (Epinephrin) oder Noradrenalin (Norepinephrin). Beide Hormone sind leicht oxydierbar und färben sich nach Vorbehandlung mit kaliumbichromathaltigen Mitteln braun. Diese zwei verschiedenen Zellarten sind licht-/

elektronenmikroskopisch, histochemisch und immunzytochemisch durch ihre Größe, Gestalt, Lage, Kernlage, lichtoptische Dichte und Anfärbbarkeit ihres Zytoplasmas unterscheidbar. Die NA-Zellen erscheinen lichtmikroskopisch dunkler als A-Zellen durch ihren basophilen Zytoplasma. Die Granula zeigen im elektronenmikroskopischen Bild eine kugelförmige Matrix wechselnder Elektronendichte, die von einer einfachen Membran umgeben ist. Nur die NA-Zellen weisen, nach Fixierung mit Formaldehyd, eine deutliche gelbe Fluoreszenz auf, während die A-Zellen beim histochemischen Nachweis der sauren Phosphatase positiv reagieren. Nach Fixation in Glutaraldehyd und anschließender Behandlung des NNM mit Osmiumsäure kann zwischen dunkelbraun gefärbtem Noradrenalin und farblosem Adrenalin unterschieden werden (SMOLLICH 1966, HOPWOOD 1971, KOBAYASHI und COUPLAND 1993). Der Kondensations-Komplex von Noradrenalin und Glutaraldehyd ist unlösbar und bleibt als Speichergranula. Während Adrenalin löslich bleibt und diffundiert aus den Granula nach der folgenden Behandlung. Dieser bildet einen elektronentransparenten weiten hellen Hof "halo" um die dichte Substanz.

KOVAL et al. (2000) untersuchten elektronenmikroskopisch die **bovinen** chromaffinen Zellen in Kultur und stellten die folgenden Eigenschaften fest.

<i>Eigenschaften</i>	<i>A-Zellen</i>	<i>NA-Zellen</i>
Zytoplasma-Elektronendichte	mäßig	dicht
Granula-Durchmesser (nm)	141	181
Granula- Elektronendichte	mäßig	hoch
"Halo"	häufig	einzel
Granula Durchmesser-Variabilität	niedrig	hoch
Zellkern-Elektronendichte	mäßig	dicht
Golgi-Apparat	gut entwickelt	normal
Prozentualer Anteil (%)	75,4	24,6

Tab. 9 Eigenschaften der **bovinen** chromaffinen Zellen (aus KOVAL et al. 2000).

Ferner teilten KOVAL et al. (2000) die A-Zellen in zwei Arten:

1.) die chromaffinen Zellen mit elektronendichtem Zytoplasma und feinen Granula (49.1 % der gesamten Zellpopulation);

2.) die chromaffinen Zellen mit leicht elektronendichtem Zytoplasma und “Halo” enthaltenden Granula, mit sehr gut entwickeltem rauhem endoplasmatischem Reticulum (26.3 %); und die NA-Zellen in zwei Arten:

- 1.) die chromaffinen Zellen mit elektronendichtem Zytoplasma und großen Granula (21.1 %);
- 2.) die chromaffinen Zellen mit mäßig elektronendichtem Zytoplasma und mit zahlreichem varicose rauhem endoplasmatischem Reticulum (3.5 %).

Jedoch interpretierten GLAVINOVIC et al. (1998) “Halo” als Eigenschaft der NA-Zellen. Der elektronentransparente, helle Hof “halo” entsteht um die dichte Substanz der Vesikel beim Schwellen des Produktes aus dem Kondensation-Komplex von Noradrenalin und Glutaraldehyd.

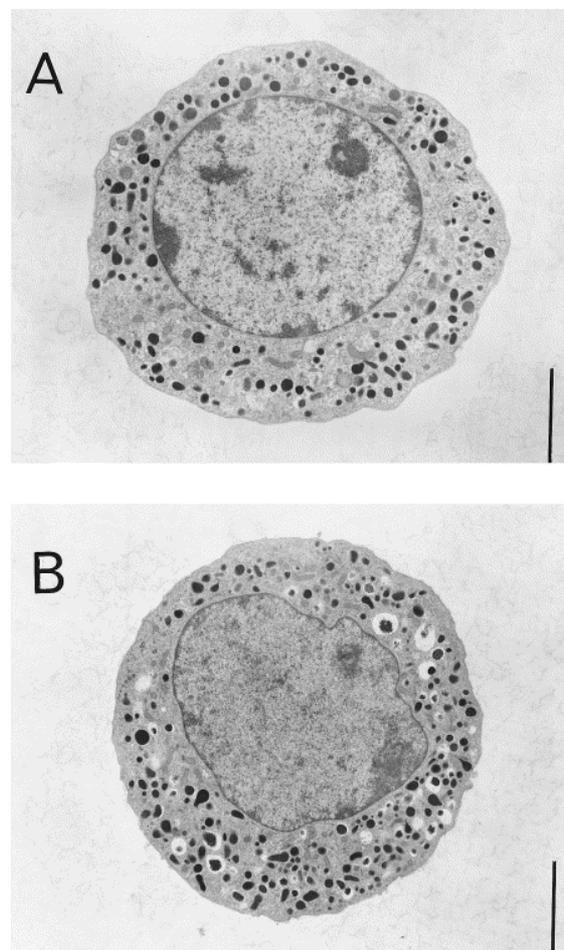


Abb. 23 Elektronenmikroskopische Aufnahme der **bovinen** chromaffinen Zellen.  
A. A-Zellen; B. NA-Zellen; Die Granula der NA-Zellen zeigen eine dichte Kernzone und sind durch einen weiten hellen Hof (*Halo*) von der Vesikelwand getrennt.  
Skalastab = 3 µm; (aus GLAVINOVIC et al. 1998).

SMOLLICH (1966), PRASAD und SINHA (1981a) stellten fest, dass der deutlich ausgeprägte morphologische Unterschied zwischen NA-Zellen und A-Zellen ein charakteristisches Merkmal des NNM der meisten Ungulaten (**Rind, Schaf, Schwein, Pferd**) ist. Die Zellkerne der A-Zellen sind im Durchschnitt größer als die der NA-Zellen, wobei das Zellkernvolumen der NA-Zellen im Durchschnitt zwischen rund 15-36 % unter dem der A-Zellen liegt. A-Zellen befinden sich in der peripheren Markzone und NA-Zellen im Markzentrum bei den **Ungulaten**, während sie bei den Karnivoren (**Hund, Katze**) in unregelmäßigen Komplexen nebeneinander ohne eine bestimmte Lokalisation auftreten. BLANCO et al. (2001) untersuchten quantitativ durch stereometrische Methode die Größe sowie die Gestalt der Zellkerne (*Nucleus*) in verschiedenen Zonen der NN beim **Kalb** und fanden heraus, dass die Zellkerne der NA-Zellen größer sind, als die der A-Zellen und der kortikalen Zellen.

SUZUKI und KACHI (1996) teilten in ihren Arbeiten durch immunhistochemische Methoden mittels chromaffin-Reaktion und PNMT-Immunreaktion, das Verteilungsmuster von A-Zellen und NA-Zellen in vier verschiedenen Typen, je nach der Lokalisation ein. Typ-I ist gekennzeichnet durch vorwiegende A-Zellen Region und verstreute NA-Zellen Inseln. Typ-I kommt bei der **Ratte, Katze**, beim **Hund, Pferd** und beim **Rind** vor. Jedoch haben die NA-Zellen-Inseln nur beim **Rind** keinen Kontakt mit den adrenalen kortikalen Zellen. Somit gehört das **Rind** einem intermedialen Typ, zwischen Typ-I und Typ-II an. Beim Typ-II sind die NA-Zellen im Zentrum des Marks lokalisiert und typisch beim **Schwein**. Beim Typ-III sind die A-Zellen im Zentrum des Marks lokalisiert und typisch beim **Goldhamster**. Typ-IV kommt beim **Kaninchen** vor.

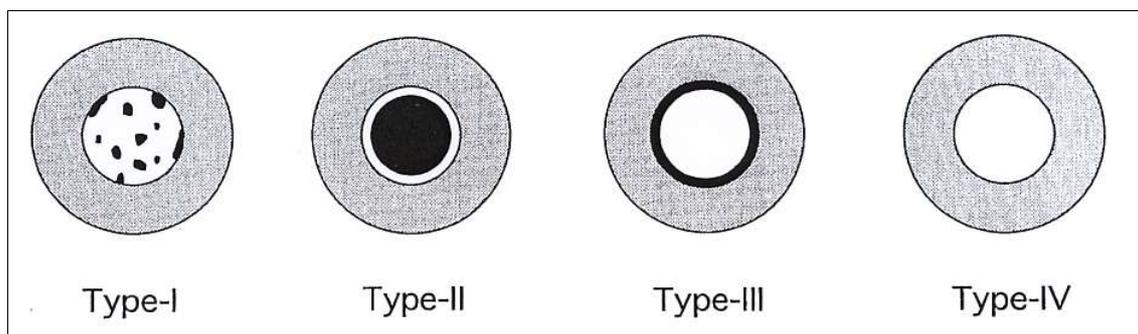


Abb. 24 Vier verschiedene Typen der Verteilungsmuster von A-Zellen und NA-Zellen.  
 Grau—NNR; weiß—A-Zellen Region; schwarz—NA-Zellen Region  
 (aus SUZUKI und KACHI 1996).

Die Granula der A-Zellen haben einen Durchmesser von 150-200 nm. Bei den NA-Zellen treten größere Granula mit einem Durchmesser von 200-300 nm auf. Ihre Elektronendichte ist wesentlich höher als bei den A-Zellen (BÖCK 1982). Im Gegensatz zu den kortikalen Zellen besitzen die medullären chromaffinen Zellen nur wenige, kleine Mitochondrien, kaum ER, dagegen viele, freie Ribosomen und einen ausgeprägten Golgi-Komplex (KOVAL et al. 2000, ROHEN und LÜTJEN-DRECOLL 2000).

Katecholamine gelangen über ATP-abhängige Transportmechanismen in das Innere der chromaffinen Granula. Die Ausscheidung der Hormone erfolgt exozytotisch (CARMICHAEL und WINKLER 1985, BURGOYNE et al. 1993, UNSICKER 1993 AUNIS und LANGLEY 1999, BURGOYNE und MORGAN 2003). Außerdem enthalten chromaffine Vesikel zahlreiche Neurotransmitter, Neuropeptide und Proteine, die mit den Katecholaminen zusammen freigesetzt werden (KOBAYASHI und COUPLAND 1993, EHRHART-BORNSTEIN et al. 1998, WHITWORTH et al. 2003).

### 3.2.2 Small granule chromaffin cells (SGC)

Das NNM enthält neben Adrenalin-speichernden Zellen (A-Zellen) und Noradrenalin-speichernden Zellen (NA-Zellen) einen dritten Typ der chromaffinen Zellen. Diese zeichnen sich durch ihre geringere Größe, eine enge Kern-Plasma-Reaktion, den Besitz zahlreicher Ribosomen und Polyribosomen, sowie verhältnismäßig kleiner Sekretgranula wechselnder Elektronendichte aus und werden als “small granule chromaffin cells” (SGC) bezeichnet. SGC kommen selten im NNM beim **Haussäugetier** vor. Bei der **Maus** bestehen 1.8–4.0 % (KOBAYASHI und COUPLAND 1993), bzw. bis 5 % (LANGLEY und GRAND 1999) der chromaffinen Zellen aus SGC. Diese besitzen kleine Granula von 80 nm Durchmesser (BÖCK 1982). Im Zytoplasma liegen SGC in zwei Typen, als sekretorische Granula mit einem Durchmesser von 100-230 nm oder als Aggregate von Vesikeln vom synaptischen Typ mit einem Durchmesser von 30-40 nm (KOBAYASHI und COUPLAND 1977, 1993). Nach KAJIHARA et al. (1978) besitzen SGC im NNM vom **Hund** relativ große Granula mit einem Durchmesser von 100-200 nm. SGC sind möglicherweise Vorstufen, die sich über intermediäre Zelltypen zu typischen NA-Zellen und A-Zellen differenzieren können (KAJIHARA et al. 1978).

### 3.3 Non-chromaffine Zellen

Stützzellen (*supporting cells* oder *sustentacular cells*) sind den Gliazellen im zentralen Nervensystem ähnlich und durch immunhistochemische Methoden mittels S-100 Protein nachweisbar (SUZUKI und KACHI 1996).

SUZUKI und KACHI (1996) ermittelten besondere Beziehungen zwischen den NA-Zellen und den Stützzellen im NNM bei verschiedenen Tierarten. Beim A-Typ liegen die S-100 Protein positiven Zellen am dichtesten, sowohl marginal als auch zentral in der NA-Zellen Region. **Schwein** und **Pferd** gehören diesem Typ-I an. Beim Typ-II sind die S-100 Protein positiven Zellen mehr zentral lokalisiert. **Ratte**, **Katze**, **Hund** und **Rind** gehören diesem Typ-II an. **Hamster** gehört dem Typ-III an, bei dem die S-100 Protein positiven Zellen am spärlichsten, aber gleichmäßig im Parenchym der NA-Zellen Region liegen. Sie vermuteten die funktionelle Rolle der Stützzellen in der Regulation von Noradrenalin-Freisetzung, vor allem Kalzium-Metabolismus in den NA-Zellen.

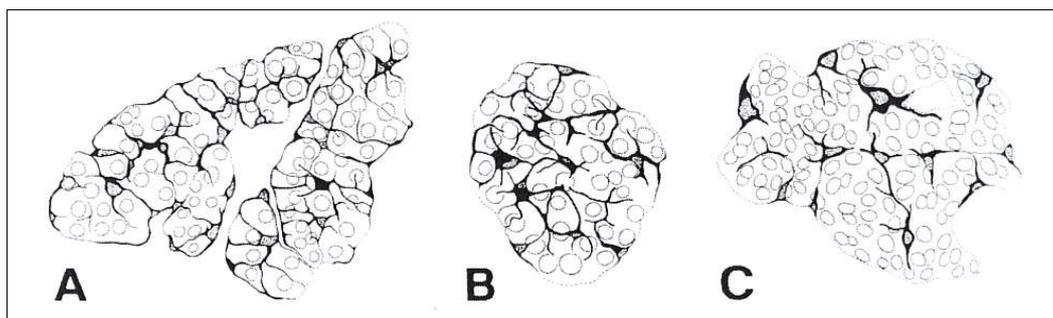


Abb. 25 Schematische Darstellung der S-100 Protein positiven Stützzellen im Parenchym der NA-Zellen Inseln.

Stützzellen – im punktierten, schwarzen Bereich und die schwarze Linie;

NA-Zellen – O und fein gestrichelte Linie (aus SUZUKI und KACHI 1996).

### 3.4 Exozytose

Die Freisetzung von A und NA aus den chromaffinen Zellen erfolgt mittels Exozytose. Die Sekretion beginnt mit der Bewegung der Granula (Vesikel) vom Synthesort zum Sekretionsort an der Plasmamembran. Die Vesikel wandern zur Zelloberfläche, verschmelzen mit der Plasmamembran durch eine Fusion und es erfolgt die Freisetzung des gesamten Inhaltes an die angrenzenden Sinusoide. Dabei spielt die intrazelluläre  $Ca^{2+}$ -Konzentration eine essentielle Rolle. (CARMICHAEL und WINKLER 1985, BURGOYNE et al. 1993). Exozytose ist ein komplexes Phänomen, das viele Proteine,

so genannte “SNARE-Komplex”, am Mechanismus beteiligt. Der “SNARE-Komplex” heftet Vesikel und Plasmamembran zusammen und steht in Wechselwirkung mit  $\text{Ca}^{2+}$ -Signale. (AUNIS und LANGLEY 1999, BURGOYNE und MORGAN 2003).

Die eingebaute Vesikelmembran schnürt ein endozytotisches Vesikel ab und kehrt mit ihm zum Golgi-Apparat zurück, wo sie zur Produktion neuer chromaffiner Vesikel wiederverwendet wird. Ein Teil der zurückgeführten Vesikelmembran wird in Lysosomen abgebaut (CARMICHAEL und WINKLER 1985).

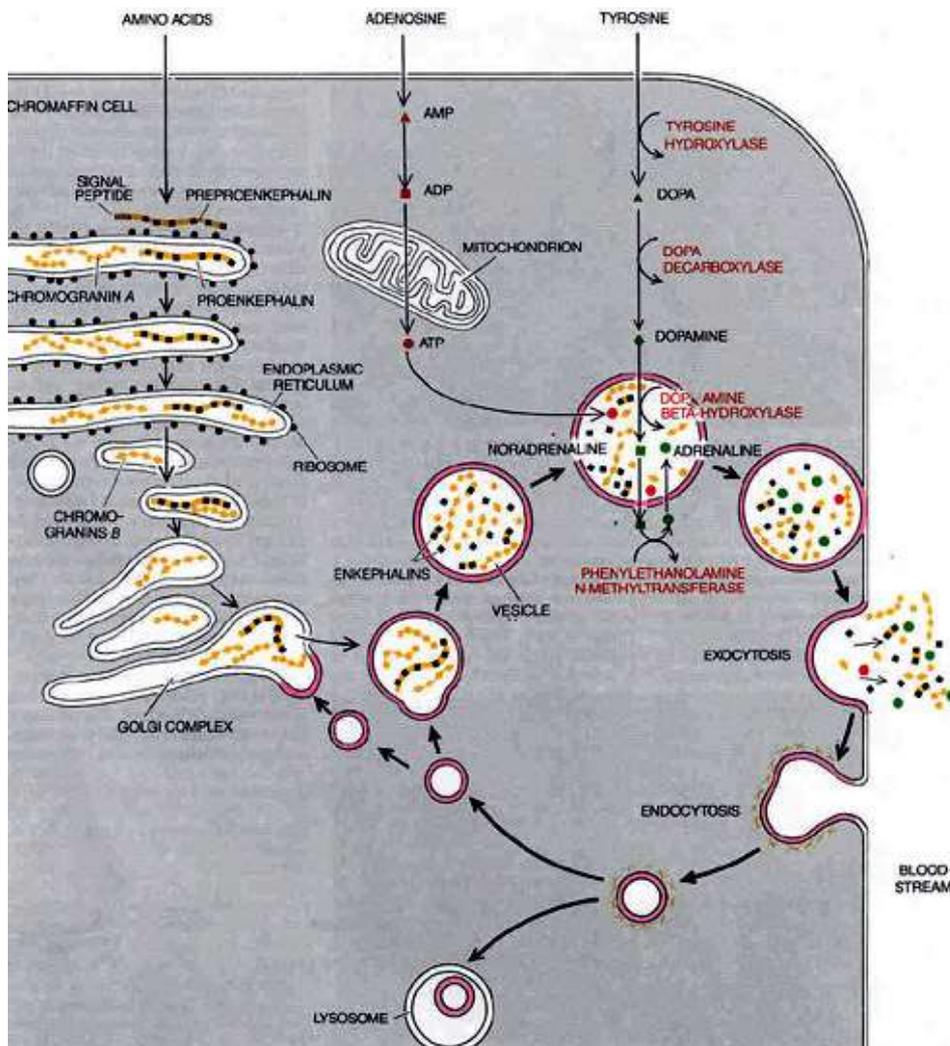


Abb. 26 Schematische Darstellung der Synthese- und Transportwege der Vesikel in einer chromaffinen Zelle.

AMP–Adenosinmonophosphat; ADP–Adenosindiphosphat; ATP–Adosintriphosphat (aus CARMICHAEL und WINKLER 1985).

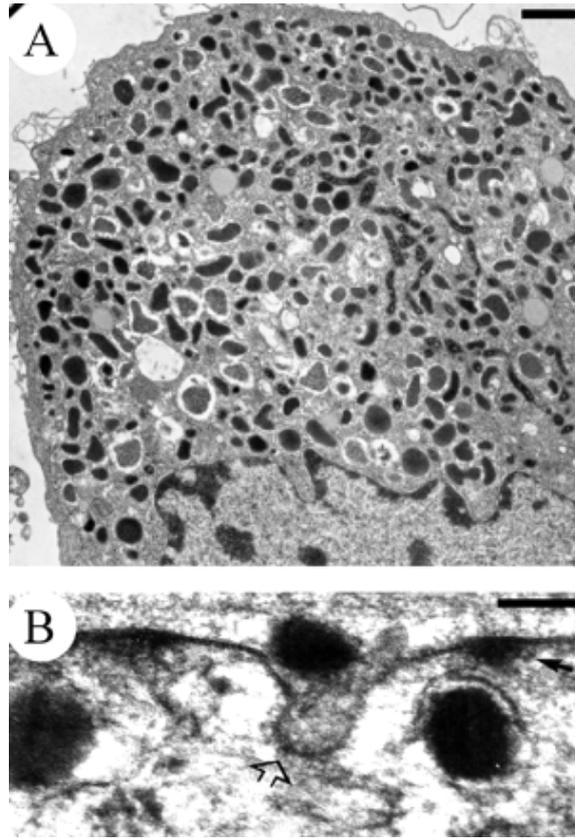


Abb. 27 Elektronenmikroskopische Aufnahme der sekretorischen Granula einer chromaffinen Zelle im Nebennierenmark eines **Hamsters**.  
*A*: Eine Übersicht einer unstimulierten chromaffinen Zelle. Skalastab = 1 µm.  
*B*: ⇒ Freisetzung der Granula (*granule core*) mittels Exozytose von der chromaffinen Zelle. Skalastab = 100 nm (aus BURGOYNE und MORGAN 2003).

## 4. Blutgefäßsystem

### 4.1 Allgemeines

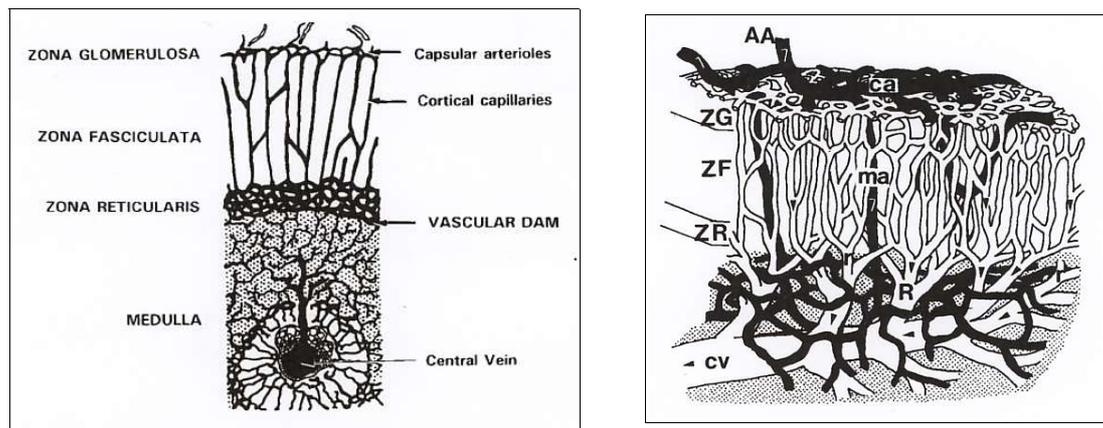
Die NN ist ein sehr gut vaskularisiertes Organ. Beispielsweise beträgt das Gewicht der Nebenniere nur ca. 0.02 % des gesamten Körpergewichtes, jedoch erhält sie ca. 0.14 % des gesamten kardialen Blutes (BRESLOW 1992, EHRHART-BORNSTEIN et al. 1998).

Für den Blutzufuß sorgen mehrere kleine *Rami suprarenales*, die aus in der Nähe gelegenen große Arterien (*Aorta abdominis*, *A. coeliaca*, *A. mesenterica cranialis*, *A. renalis*, *A. lumbalis*, *A. phrenica caudalis*) abzweigen, sowie *Aa. suprarenales*, die im Wesentlichen von den *Aa. renales* stammen. Die Arterien erreichen das Organ über die Kapsel, bilden einen subkapsulären Plexus und mit ihren Ästen ein radiäres Kapillarnetz, zu den kortikalen Sinuskapillaren in der NNR, und gehen markwärts in ein Netz von venösem Gefäßsystem im NNM über. In der Zona reticularis bilden die Kapillargefäße ein dichtes sinusoidales Netzwerk. Die venösen Gefäße des NNM sammeln sich in der *V. centralis*.

Darüber hinaus erhält das Mark noch eine zweite, direkte arterielle Versorgung durch Arteriolen (*Aa. perforantes*, *Aa. perpendiculares*), die unverzweigt durch die NNR hindurchziehen. Die abgehenden Kapillaren bilden ein eigenes Netzwerk (*Plexus*) von Sinusoiden, das die chromaffinen Zellen umfasst; versorgen das Mark mit sauerstoffreichem Blut und münden ebenfalls in die *V. centralis* (BRESLOW 1992, NICKEL et al. 1992).

SPARROW und COUPLAND (1987) untersuchten die Blutfluss-Verteilung der NN bei der **Ratte** und stellten fest, dass nur 7.4 % ( $7.4 \pm 1.0$  %) des gesamten Blutflusses der NN das Mark direkt durchfließen, während die übrigen 92.6 % ( $91.7 \pm 1.0$  % in der Zona glomerulosa und  $1.0 \pm 0.2$  % in der Zona fasciculata / Zona reticularis) erst nach Durchströmen der NNR das Mark erreichen.

BASSETT und WEST (1997) beschrieben das Konzept vom adrenomedullären vaskulären Damm (*vascular dam*), in der Übergangszone zwischen der Zona glomerulosa und der Medulla, wobei die wurzelförmig verlaufenden medullären Kapillargefäße und die longitudinal verlaufenden Muskelfasern der medullären Vene eine wesentliche Rolle spielen.



A

B.

Abb. 28 Schematische Darstellung der Gefäßversorgung der Nebenniere.  
 ZG Zona glomerulosa; ZF Zona fasciculata; ZR Zona reticularis;  
 AA–adrenale Arterien; ca–kortikale Arterien; ma–medulläre Arterien;  
 R–postkapilläre Venulen; cv–Vena centralis (aus BASSETT und WEST 1997).

Der Blutabfluß erfolgt über die *Vv. suprarenales*, die aus *V. centralis* hervorgehen und in die *V. renalis* oder *V. cava caudalis* oder auch in beide Gefäße, tierartlich variierend, münden. Die Gefäßversorgung zeigt nicht nur Tierartunterschiede, sondern auch Individuenunterschiede, sodass selbst bei verschiedenen Individuen derselben Art die Beziehung der NN zur Vene nicht konstant ist (SCHWARZE 1940, BENNETT und KILHAM 1940, NICKEL et al. 1992, BRESLOW 1992).

## 4.2 Struktur

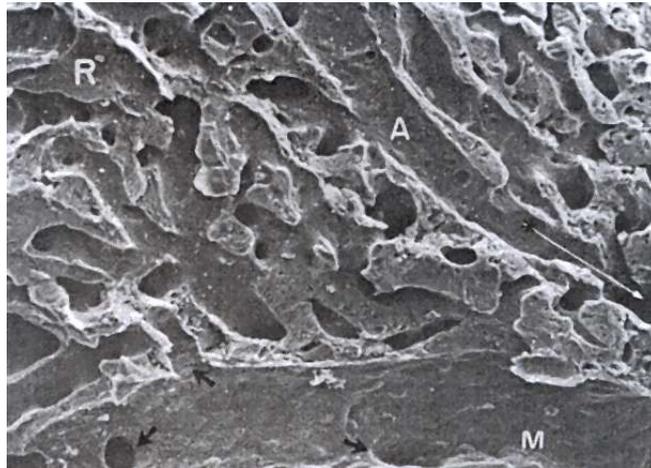


Abb. 29 Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme der Blutgefäße in der NN beim **Schwein**.  
( $\times 500$ )

( $\rightarrow$ ) Sinuskapillaren in der Zona reticularis (R) münden an der Rinden-Mark-Grenze in die Markvene im NNM (M).

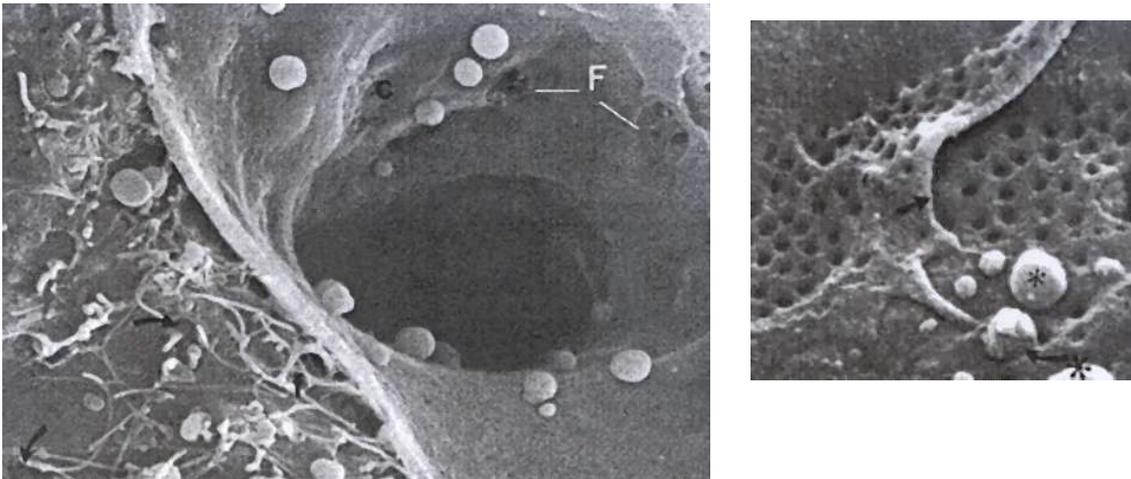
( $\Rightarrow$ ) Arteriole (A) zieht unverzweigt durch die NNR zum Mark hin.

(aus MOTTA et al. 1979)

Die Kapillargefäße (Sinusoide) ziehen durch das Parenchym in die Rindenzone mit feinen Bindegewebssepten in die longitudinale oder transversale Richtung, dabei treten zahlreiche Anastomosen auf. Ihr Durchmesser ist variabel 8-16  $\mu\text{m}$ , in der Zona fasciculata enger und in der Zona reticularis wieder weiter

Die Kapillaren sind mit den flachen Endothelzellen, die zahlreiche Fensterungen aufweisen, ausgekleidet. Parenchymzellen bilden gegen die Kapillarwand zahlreiche Mikrovilli aus. Die Kapillaren weisen tierartlich unterschiedlich eine mehr oder weniger ausgeprägte Fensterung im Endothel auf, welche bei der Sekretion der Hormone eine Rolle spielt.

Die Fensterungen erscheinen wie eine Siebplatte, wobei die Poren rund bis oval sind und gruppenweise liegen. Ihre Größe ist sehr variabel. Die größeren Fensterungen sind in der Zona fasciculata und Zona reticularis zu sehen und ihr Durchmesser beträgt 50-100 nm. Zahlreiche Fasern und dichte sphärische Körper (*dense spheroidal bodies*) liegen in verschiedener Größe im perikapillären Spaltraum und im sinusoidalen Lumen. Die perikapillären Räume sind in allen drei Zonen ausgebildet. Sie sind 0.2-0.6  $\mu\text{m}$  breit, etwas größer und unregelmäßiger in der inneren Zona fasciculata und reticularis, als in der Zona glomerulosa (MOTTA et al. 1979).



A.

B.

Abb. 30

Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme der Zona fasciculata der **Katze**.

A. ↗Zahlreiche Fasern (f) und dichte sphärische Körper in verschiedener Größe im perikapillären Spaltraum und im sinusoidalen Lumen. Die endotheliale Wand ist mit kleinen Fensterungen versehen. c (*clusters*)–Haufen; F– Spalt (× 17,000).

B. Zahlreiche Fensterungen; ↗Überlappen der Endothelzellen; \* Der Vorsprung der dichten sphärischen Körper im sinusoidalen Lumen (× 49,000).

(aus MOTTA et al. 1979)

### 4.3 Tierartliche Besonderheiten

Die Zahl der medullären Arterien variiert bei den verschiedenen Tierspezies, was zur unterschiedlichen Regulation des kortikalen und medullären Blutflusses führen könnte (BRESLOW 1992).

Beim **Pferd** stammen die *Rami suprarenales caudales* jederseits aus der *A. renalis*.

Die aus der *V. centralis* hervorgehenden 1-2 *Vv. suprarenales* leiten das Blut der NN linkerseits in die *V. renalis*, rechterseits überwiegend in die *V. cava caudalis* (SCHWARZE 1940, WISSDORF et al. 1998).

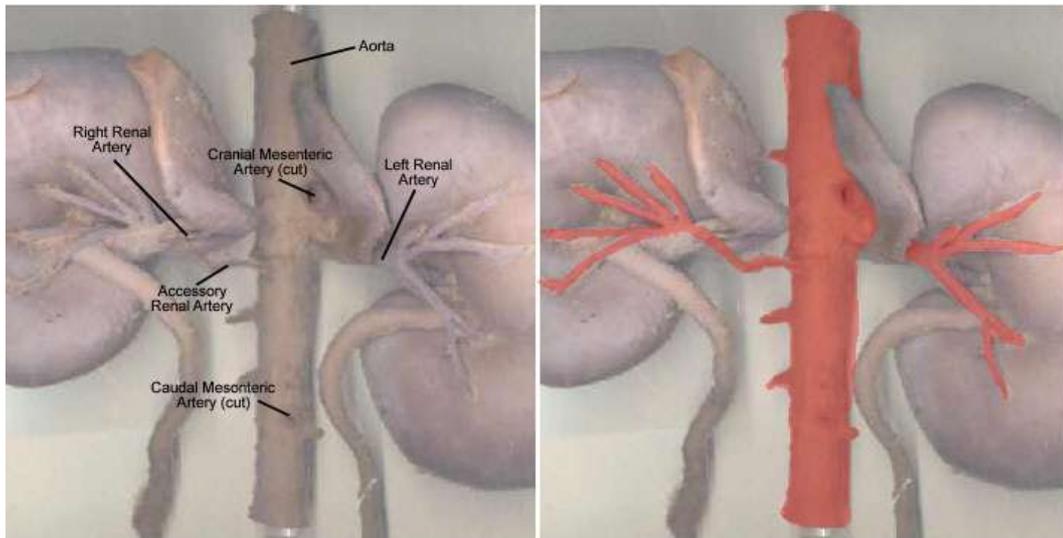
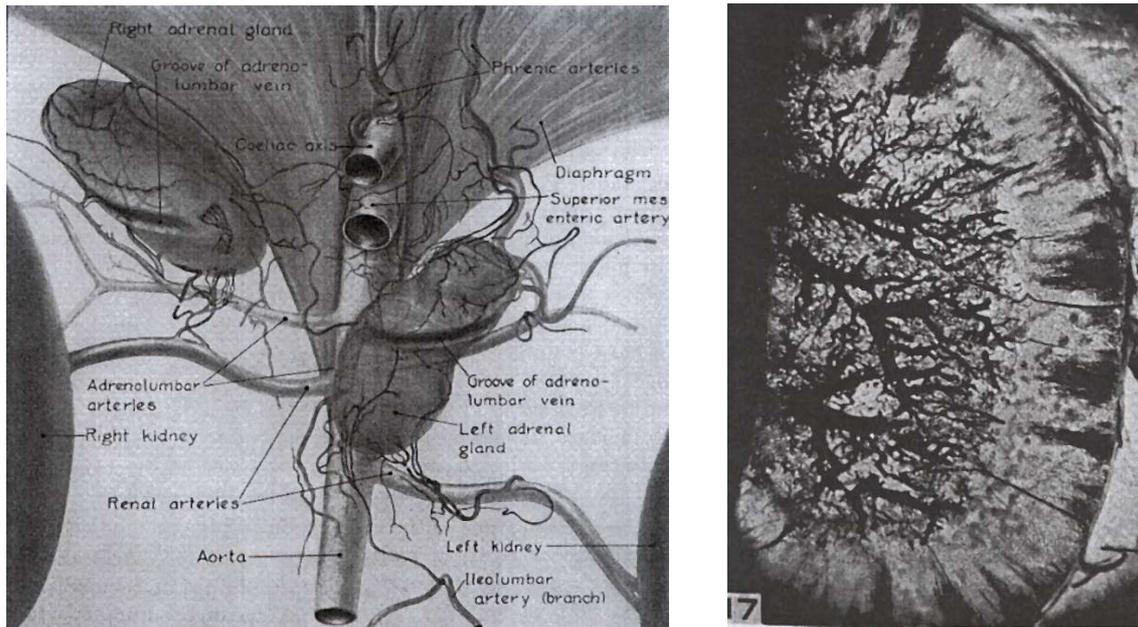


Abb. 31 Nebennieren und Nieren des **Pferdes** in Ventralansicht.  
(Quelle: ROS et al. 2002)

Bei **Schafen** und **Ziegen** entstanden die *Rami suprarenales* aus den ersten und zweiten *Aa. lumbales*. Die *Rami suprarenales craniales* sind bei **Schafen** aus der *A. celiaca* oder sowohl aus der *A. celiaca* als auch aus der *A. mesenterica cranialis* und bei den **Ziegen** aus der *A. mesenterica cranialis* entsprungen. Die *Rami suprarenales caudales* der linken NN entstanden bei **Schafen** und **Ziegen** aus der *A. renalis sinistra*. Bei beiden Tierarten wurden keine Arterie aus der Aorta oder aus den *Aa. phrenicae caudales* zu den NN gesehen (KARADAĞ 1995). Das abführende Gefäß zieht links in die *V. renalis sinistra*, rechts direkt durch 1-2 *Vv. suprarenales* in die *V. cava caudalis* (SCHWARZE 1940).

Bei der **Katze** sorgen mehrere kleine *Rami suprarenales* aus der *A. phrenicoabdominalis* und der *A. renalis* sowie die *Aa. suprarenales*, aus der *Aorta abdominalis*, für den Blutzufuß (BENNETT und KILHAM 1940, BABIC und GOMERCIC 1972). Die Katze besitzt 1-4 *Vv. suprarenales*, die in die, den NN aufliegenden Lendenvenen (*V. lumbalis*), münden (BENNETT und KILHAM 1940, SCHWARZE 1940).



**A.**

**B.**

Abb. 32 **A.** Nebennieren der **Katze** in Ventralansicht.

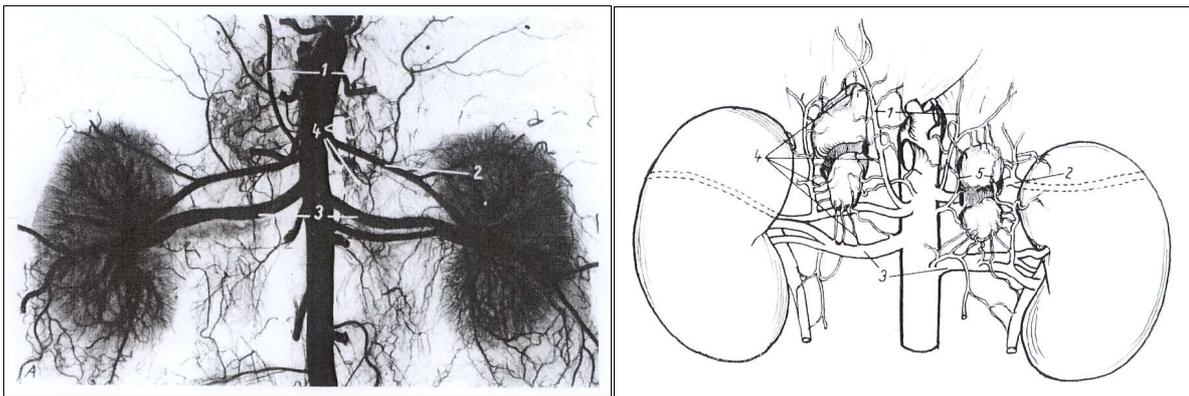
An den ventralen Flächen ist je eine deutlich sichtbare Furche für die V. lumbalis (*Groove of adrenolumbar vein*) zu sehen.

**B.** Gefäßinjektion der NN einer **Katze**.

Die zuführenden Arterien erreichen die NN-Kapsel, bilden einen subkapsulären Plexus und ziehen markwärts. Einige unverzweigte medulläre Arterien sind nachweisbar (aus BENNETT und KILHAM 1940).

Die Nebennieren des **Hundes** werden durch 10-25 Arterien, die aus vielen Quellen hervorgehen, versorgt. Die Arterien erreichen das Organ von allen Seiten und verteilen sich auf ihrer ventralen und, zum größeren Teil, auf ihrer dorsalen Oberfläche. Die meisten NN-Arterien und ihre Verzweigungen sind stets durch 1-2 Außen- und 3-6 Anastomosen im Organ miteinander verbunden. Die Zweige der Arterien bilden auf der Oberfläche des Organs und in seiner Kapsel das Arteriolar-Kapillarnetz, ferner charakteristische Geflechte in der Zona glomerulosa, Zona fasciculata und Zona reticularis. Es gibt in 1 mm<sup>2</sup> Rindenschnitt der Zona fasciculata 1256-1311 Kapillaren. Jedes Kapillargefäß der Rinde ist in der Regel durch 2-3 dünne Endothelzellen begrenzt, die mehrere durch Diaphragmen geschlossene Poren besitzen. Die schwach ausgebildete Basalmembran trennt das Endothel von dem subendothelialen (perivaskulären) Spalt (DOLISCHNIJ 1973).

Der Hund besitzt beidseits 5-8 *Vv. suprarenales*, die in der Regel in die Lendenvenen, aber auch direkt in *V. cava caudalis* münden können (SCHWARZE 1940).



**A.**

**B.**

Abb. 33 Röntgenaufnahme (A) und Schema (B) der arteriellen Gefäße der Nebennieren des **Hundes**.

1—rechte und linke A. phrenica; 2—linke A. phrenicoabdominalis; 3—Aa. renales;  
 4—Aa. suprarenales craniales, mediae et caudales;  
 5—interarterielle Anastomosen zwischen Aa. suprarenales; (aus DOLISCHNIJ 1973).

#### 4.4 Funktion

Durch die einzigartige Anordnung des NN-Gefäßsystems müssen die in der Rinde gebildeten Wirkstoffe zuerst das Mark passieren, bevor sie über die abführenden Markvenen in den Kreislauf kommen. In der Wand der großen abführenden Venen finden sich immer Längsmuskelpolster in der Adventitia (*Tunica externa*), so dass diese Venen den Blutrückstrom drosseln oder, durch einen totalen Verschluss des Lumens, sogar absperren können (Drossel- oder Sperrvenen) - eine Regulationsmöglichkeit, die in Stresssituationen eine wichtige Rolle spielt (BASSETT und WEST 1997, ROHEN und LÜTJEN-DRECOLL 2000).

DOLISCHNIJ (1973) untersuchte die morphofunktionalen Besonderheiten der Blutgefäße der NN beim **Hund** unter normalen und pathologischen Bedingungen. Er stellte fest, dass die einzelnen Bestandteile der Blutbahnen der NN fähig sind, bei lokaler und temporärer, totaler ½ - 1 stündiger Ischämie dank ihrer Plastizität und ihres Reaktionsvermögens sich durch Kollateralbahnen wieder zu regenerieren.

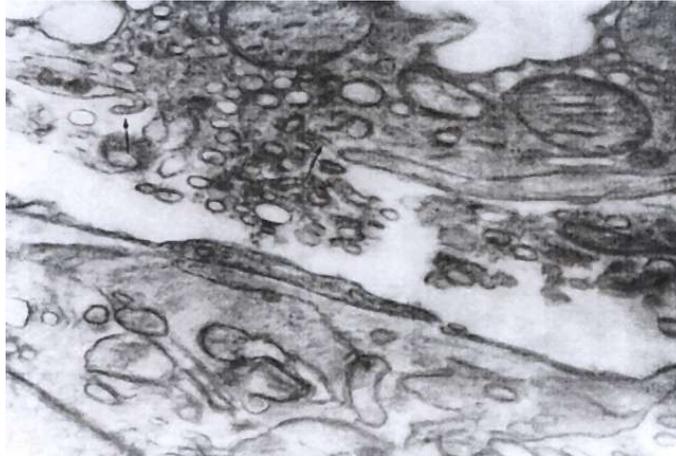


Abb. 34 Eröffnung der Verbindung zwischen 2 benachbarten Endothelzellen und die Aussonderung des Parenchymzelleninhaltes (wie in der Norm) ins Kapillarlumen nach 30 Min. Ischämie beim **Hund**. Pfeile zeigen die Grenze zwischen beiden benachbarten Endothelzellen. (aus DOLISCHNIJ 1973)

HORSBY (1987) fand, dass die Steroidkonzentrationen in den Kapillargefäßen von außen (Zona glomerulosa) in Richtung zum Mark steil ansteigen und vermutete, dass der zentripetale Blutfluss in der NNR für einen Steroidkonzentrations-Gradienten im Blutgefäßsystem sorgt, der auch zur morphologischen und funktionellen Zonierung beiträgt.

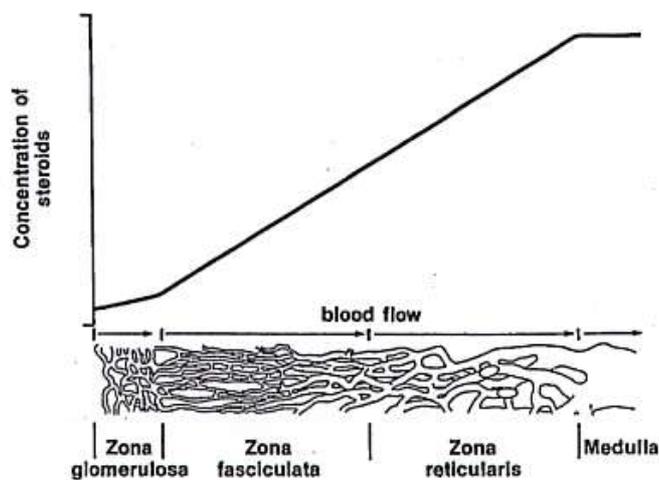


Abb. 35 Schematische Darstellung des Steroidkonzentrations-Gradienten im Kapillarsystem in verschiedenen Zonen der NN (aus HORSBY 1987).

Die Veränderung der Blutflussrate der NNR spielt eine wichtige Rolle bei der Regulation von Glukokortikoidsekretion (BASSETT und WEST 1997, LÖNNING et al. 1997).

SASANO et al. (1998) untersuchten die vaskuläre Dichte (VD: Kapillargefäßzahl/mm<sup>2</sup>), die endotheliale Fläche pro Kapillargefäß (EA: µm<sup>2</sup>/Kapillargefäß), und die vaskuläre Fläche (VA: Prozentsatz % von EA/Feld) bei normalen und adrenokortikalen Carcinoma-NN beim **Menschen**. Als Ergebnis weist die Zona reticularis die größte vaskuläre Dichte (Vaskularisation) in drei Zonen auf. Carcinoma-NN zeigten eine signifikant höhere endotheliale Fläche pro Kapillargefäß, ohne die vaskuläre Dichte zu ändern.

	<b>VD</b>	<b>EA</b>	<b>VA</b>
Normal	702,2	65,4	4,26
Zona glomerulosa	676	57,8	3,78
Zona fasciculata	636,8	68,4	3,79
Zona reticularis	793,9	69,9	5,19
Carcinoma	573,2	113,4	6,34

Tab. 10 Vaskularisation der **menschlichen** Nebenniere.

**VD:** Kapillargefäßzahl / mm<sup>2</sup>; **EA:** Der endotheliale Bereich µm<sup>2</sup> / Kapillargefäß;

**VA:** Prozentsatz % von EA / Feld (aus SASANO et al. 1998).

#### 4.5 Regulation

Die Blutflussrate der NN wird hormonal durch Adrenokortikotropes Hormon (ACTH) und neuronal durch die adrenale Nervenversorgung sowie verschiedene Neuropeptide reguliert. Die Veränderung der Blutflussrate spielt eine wichtige Rolle für die Steroidfreisetzung (BRESLOW 1992, BASSETT und WEST 1997). Produkte aus den vaskulären endothelialen Zellen, wie Endothelin, Adrenomedullin und Stickstoffmonoxid (NO) beeinflussen auch den adrenalen Blutfluss. Neue Studien zeigen, dass Wachstumsfaktoren für Endothelium, VEGF (*vascular endothelial growth factor*), vor allem EG-VEGF (*endocrine-gland-derived vascular endothelial growth factor*), der von LeCOUTER et al. (2001) identifiziert wurde, spielt bei der Proliferation, Migration und Fenestration der kapillären endothelialen Zellen von endokrinen Organen eine wichtige Rolle (LeCOUTER et al. 2001, LIN et al. 2002, THOMAS et al. 2003).

#### 4.5.1 Humorale Regulation

ACTH kontrolliert die koordinierte Entwicklung der Vaskularisation und der endokrinen Gewebsmasse (THOMAS et al. 2003).

Nach BRESLOW (1992) erhöht sich der adrenokortikale Blutfluss durch Hypoxie, diese wird stets von einer erhöhten ATCH- und Kortikosteroidsekretion begleitet. Die arteriale Sauerstoff (O<sub>2</sub>) Spannung ist ein Regulator für die kortikale Durchblutung.

ATCH stimuliert Mastzellen, die in der Nebennierenkapsel lokalisiert sind. Diese setzen vasoaktive Substanzen, wie Histamin oder Serotonin frei, die vasodilatative Effekte auf die adrenale Durchblutung haben (HINSON et al. 1989).

#### 4.5.2 Neurale Regulation

Die Stimulation der Splanchnikusnerven wirkt auf den Blutfluss der NN beim **Kalb** (EDWARDS und JONES 1987a) und beim **Hund** (ENGELAND und GANN 1989).

GAUMANN et al. (1989) führten Untersuchungen zur Bestimmung der adrenalen Katecholamine und Neuropeptide bei der **Katze**, unter der Stimulation der Splanchnikusnerven durch und vermuteten, dass der Effekt der Splanchnikusnerven auf den Blutfluss durch Neuropeptide reguliert werden könnte. HINSON et al. (1994) bestätigten die Effekte der verschiedenen Neuropeptide, wie VIP (vasoaktives intestinales Peptid), Met-enkephalin, Leu-enkephalin, Neurotensin, Substance P und Neuropeptide Y auf den Blutfluss der NN und ermittelten den signifikant positiven Effekt von VIP für Vasodilatation, während Neuropeptide Y einen negativen Effekt zeigte. NPY- und VIP-haltige Fasern kommen hauptsächlich in der Nähe von den kleinen Gefäßen in der NN vor, die bei der Regulation des lokalen Blutflusses eine wichtige Rolle spielen (LI et al. 1999).

Nach BASSETT und WEST (1997) wirkt das lokale CRH, das durch Splanchnikusnerven-Stimulation in der kortikomedullären Region freigesetzt wird, als Vasodilatator auf die medullären Kapillargefäße und die Zentralvene. So wird der "vascular damm" Effekt wieder aufgehoben.

BRESLOW et al. (1987) demonstrierten, dass die Stimulation der Splanchnikusnerven nach hämorrhagischer Hypotension und bei Hypoxie zu einem signifikanten Anstieg des medullären Blutflusses durch aktive Vasodilatation führt, während diese keinen Einfluss auf den kortikalen Blutfluss zeigten. Die medulläre Vasodilatation wird, in Begleitung mit einer vermehrten Katecholaminsekretion, neural vermittelt. Ob die medullären Blutgefäße direkt innerviert werden, oder die medulläre Vasodilatation sekundär auf die

sekretorische Antwort auftritt, muss noch geklärt werden.

Auf der Gefäßwand der Zentralvene (*V. centralis*) und dem venösen Netzwerk im NNM befinden sich “vascular smooth muscle cells” (SMCs). Diese longitudinal angeordneten SMCs pressen die Gefäßwand, wie “a wet sponge” durch Kontraktion, und reduzieren das Nebennierenvolumen. Dabei wird der Hormon-Abfluss im stimulierten Zustand verstärkt. So tragen die *V. centralis*, in die das kortikale und das medulläre Blut münden, zur Hormonfreisetzung durch die Kontraktion des Gefäßes bei. Dabei stimuliert das Neuropeptid Y aus den chromaffinen Zellen die Kontraktion der venösen Blutgefäße im **bovinen** NNM (LØNNING et al. 1997).

#### 4.5.3. Effekte der vaskulären endothelialen Produkte

Endothelin führt zu einer Zunahme der Kathecholaminfreisetzung von perfundierten intakten NN (LØNNING et al. 1997), sowie von kultivierten **porcinen** und **bovinen** chromaffinen Zellen (BJERKÅS et al. 1998). So zeigt Endothelin vasokonstriktorische und vasodilatative Effekte in der NN und reguliert den adrenalen Blutfluss (BOARDER und MARRIOTT 1991, BJERKÅS et al. 1998, HINOJOSA-LABORDE und LANGE 1999).

Adrenomedullin wurde von KITAMURA et al. (1993) erstmals aus einem **menschlichen** adrenomedullären Tumor extrahiert. Adrenomedullin ist ein Polypeptid, nicht nur im NNM, sondern auch in der NNR, vor allem in der Zona glomerulosa lokalisiert, und beeinflusst die adrenale Funktion parakrin. Auf die Blutgefäße wirkt Adrenomedullin vasodilatativ (KAPAS und HINSON 2002).

Die Wirkung von Stickstoffmonoxid (NO) auf die Blutgefäße wurde von FURCHGOTT und ZAWADZKI (1980) entdeckt. NO spielt eine wichtige Rolle bei der Regulation des adrenalen Blutflusses. NO wird durch Stickoxid-Synthase (NOS) aus der Aminosäure Arginin synthetisiert und aus den Kapillarendothelzellen freigesetzt. Einige vasoaktive Substanzen, wie Azetylcholin, Noradrenalin, Serotonin setzen bei Hämorrhagie, Hypoxie und bei der Stimulation der Splanchnikusnerven, NO frei. NO ist ein wichtiger endogener Vasodilatator. Die Stickoxid-Synthase-enthaltenden Neuronen werden im NNM identifiziert. So dient NO auch als Neurotransmitter und reguliert den adrenalen Blutfluss (BRESLOW et al. 1993).

## 5 Innervation

### 5.1 Allgemeines

Die nervöse Versorgung der NN ist besonders reichhaltig. Heute ist bekannt, dass die Innervation bei der richtigen Funktion und Integrität der NN eine entscheidende Rolle spielt. Die Innervation der Nebenniere erfolgt hauptsächlich über sympathische, aber auch über parasympathische Anteile des vegetativen Nervensystems. Ferner kommen peptinerge Fasern und afferente Innervation hinzu. (PARKER et al. 1990 und 1993, EDWARDS und JONES 1993, GONKOWSKI 2002).

Schon am Ende des 19. Jahrhunderts erkannte DREYER (1899) die funktionelle Innervation der NN über die direkten thorakalen Splanchnikusnerven beim **Hund**.

Seit sog. retrograde *Tracer*, radioaktiv markierte Indikatoren (*tracer*), für die Untersuchungen der Innervation der NN eingesetzt werden, um Ursprungsgebiete eines Nervenfasernetzes zu charakterisieren, wurde zuerst die präganglionäre, sympathische Innervation der NN und später auch die postganglionäre, sympathische Innervation nachgewiesen (COUPLAND et al. 1989, PARKER et al. 1990 und 1993). Die präganglionären Neurone der Sympathikusfasern des Nebennierenmarks liegen im Seitenhorn des Rückenmarks, vom dritten Thorakal- bis zum zweiten Lumbalsegment. Die postganglionären Neuronen liegen beiderseits der Wirbelsäule in der paravertebralen Ganglienreihe, dem Grenzstrang (*sympathetic chain*) oder in den prävertebralen ganglionären Ganglien (*suprarenal ganglion*) bei **Ratte** und **Meerschweinchen** (PARKER et al. 1993) oder in adrenalen Ganglien beim **Hund** (SALEH et al. 1974). Das Verhältnis von den präganglionären zu den postganglionären Nervenfasern zeigt tierartige Unterschiede auf. Nach PARKER et al. (1993) erhalten die NN bei der **Ratte** 88.2% und beim **Meerschweinchen** 77.0% präganglionäre Nervenfasern, sowie 11.8% (9.2% *sympathetic chain*, 2.6% *suprarenal ganglion*) und 23.0% (17.4% *sympathetic chain*, 5.6% *suprarenal ganglion*) postganglionäre Nervenfasern. Bereits wiesen PRENTICE und WOOD (1975) auf eine duale Innervation des Nebennierenmarks bei der **Katze** sowohl cholinerg als auch adrenerg (noradrenerg) hin.

Die Zellen der NN erhalten eine exogene (*extrinsic*) und eine endogene (*intrinsic*) Innervation. Die exogene nervale Versorgung erfolgt in erster Linie über präganglionäre, cholinerge (Acetylcholin als Transmitter) und postganglionäre, adrenerge (Noradrenalin

als Transmitter) Sympathikusfasern. Die Mehrzahl der Nervenfasern gelangt über Splanchnikusnerven in die Kapsel, wo sie zunächst ein Nervengeflecht (*Plexus*) bilden. Diese durchziehen die NNR um die Arteriole und verbinden sich mit den chromaffinen Zellen im NNM, um durch den synaptischen Impuls, Katecholamine zu produzieren und aus den chromaffinen Zellen an sie angrenzenden Sinusoide zu sezernieren (UNSICKER 1971, COUPLAND et al. 1989, PARKER et al. 1993, JÁNOSSY et al. 1998).

Bei der endogenen Innervation innervieren die medullären, ganglionären Zellen als postganglionäre Neuronen, sowohl die chromaffinen Zellen, als auch die kortikalen Zellen (PARKER et al. 1993, OOMORI et al. 1994, DAGERLIND et al. 1995).

DAGERLIND et al. (1995) demonstrierten bei der **Ratte** mittels *retrograde-tracing* Technik, dass adrenomedulläre Ganglien ihre Axone in den Splanchnikusnerven zurück projizieren und vermuteten ein mögliches Feedback-System, welches die präganglionäre Innervation der NN moduliert.

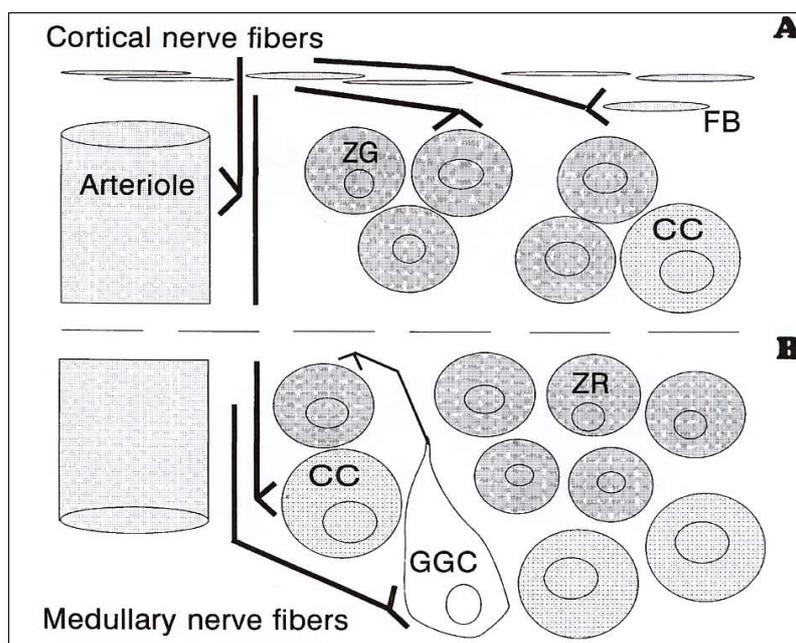


Abb. 36

Schematisches Diagramm der Verteilung der Nervenendigungen.

**A.** in der Kapsel/Zona glomerulosa und **B.** in der kortikalen juxta-medullären Region.

**A.** Splanchnikusnerven innervieren Arteriole, Glomerulosazellen und Fibroblasten in der Nähe von den kortikalen Kapillaren.

**B.** In der Medulla innervieren die meisten Nervenfasern die chromaffinen Zellen. GGC (ganglionäre Zellen) sind im Mark in einer kleinen Gruppe zu sehen.

ZG–Zona glomerulosa; CC–chromaffine Zellen; ZR–Zona reticularis; FB–Fibroblasten (aus TÓTH et al. 1997b).

COUPLAND et al. (1988) sowie PARKER et al. (1993) wiesen die parasympathische Innervation des Nebennierenmarks bei der **Ratte** und beim **Meerschweinchen** nach. Die präganglionären parasympathischen Fasern stammen aus dem *N. vagus*.

Außer über sympathische und parasympathische Nervenfasern wurde auch über afferente Nervenfasern der NN beim **Menschen** und **Haussäugetier** berichtet (PARKER et al. 1993, GONKOSKI 2002).

## 5.2 Noradrenerge und cholinerge Innervation

Die cholinergen Nervenendigungen sind überall in der Rinde und im Mark verteilt, während noradrenerge Nervenendigungen (*varicose axon terminals*) hauptsächlich in der Rinde, vor allem in der Zona glomerulosa um die Arteriolen, lokalisiert sind (UNSICKER 1971, VIZI et al. 1992, VINSON et al. 1994). VIZI et al. (1992) beobachteten bei der **Ratten**-NN katecholaminerge (noradrenerge) Axonendigung (*varicosities*) in der Nähe von Glomerulosazellen ohne synaptischen Kontakt und vermuteten, die Rolle solcher Fasern bei der Kortikosteroidsynthese und Sekretion. Es wird angenommen, dass die postganglionären, noradrenergen Nervenfasern hauptsächlich die NNR, in einer Assoziation mit den Blutgefäßen innervieren (DAGERLIND 1995).

Es wurde auch eine direkte Innervation der NNR bei **Ratte**, **Schwein** (UNSICKER 1971) und **Schaf** (ROBINSON et al. 1977) bestätigt. Neue morphologische und immunohistochemische Untersuchungen zeigen die direkte Innervation der NNR. Einige Nerven, deren Zellkörper außerhalb der NN liegen, penetrieren die Nebennierenkapsel parallel zu den Blutgefäßen und bilden Plexus, während die Zellkörper anderer Nerven sich im NNM befinden und die Nervenversorgung der NNR über die Splanchnikusnerven übernehmen (CHARLTON et al. 1991, VINSON et al. 1994, McNICOL et al. 1994).

Neue Studien zeigen den lokalen modulierenden Effekt der noradrenergen Fasern in der Umgebung der Glomerulosazellen und der Arteriolen, die die Durchblutung der NN und auch die Steroidogenese regulieren (TÓTH et al. 1997b).

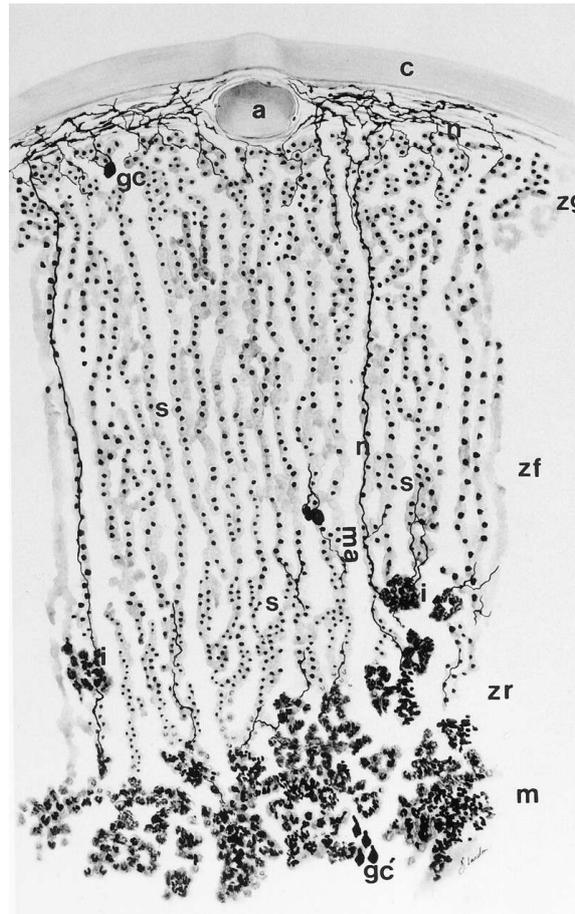


Abb. 37 Beziehung zwischen den noradrenergen Nervenfasern und den Blutgefäßen bei **Ratten**-NN.

Die meisten Nervenfasern sind in der Nebennierenkapsel und Nebennierensubkapsel lokalisiert und laufen gemeinsam mit den Gefäßen. Außerdem sind einzelne ganglionäre Zellen und chromaffine Zellen zwischen den kortikalen Zellen zu sehen.

c– Bindegewebskapsel; zg– Zona glomerulosa; zf– Zona fasciculata; zr– Zona reticularis; m– Nebennierenmark; n– Nervenfasern; a– Arteriole; s– Sinusoide; i– Inseln chromaffine Zellen; gc– ganglionäre Zellen; (aus VINSON et al. 1994).

Durch licht-/elektronenmikroskopische Untersuchungen zeigen die ganglionären Zellen und die Nervenfasern von den ganglionären Zellen Acetylcholinesterase-positive Reaktionen.

Die Acetylcholinesterase-positiven (cholinerge) Nervenfasern konnten sowohl im NNM als auch in der NNR bei der **Ratte** (PARKER et al.1993, JÁNOSSY et al. 1998), beim **Meerschweinchen** (PARKER et al.1993), beim **Schwein** (UNSICKER 1971), beim **Schaf** (ROBINSON et al. 1977), bei der **Ziege** (WATANABE et al. 1990), bei der **Marmosette** und beim **Menschen** (CHARLTON et al. 1991) identifiziert werden.

Die Acetylcholinesterase-positiven Nervenfasern in der NNR wurden bei der **Ratte** in der subkapsulären Region und der Zona glomerulosa, beim **Schaf**, bei der **Ziege** und beim **Menschen** vor allem in der subkapsulären Region und der Zona reticularis identifiziert. Die cholinergen Nervenfasern in den Nebennieren von **Ratten** sind lokalisiert in der Bindegewebekapsel, in der Zona glomerulosa und in NNM. Sie sind sehr selten in der Zona fasciculata, wo sie in einer Insel von chromaffinem Gewebe ohne Verzweigungen enden, zu finden (JÁNOSSY et al. 1998). JÁNOSSY et al. (1998) vermuten die Existenz des muskarinischen Rezeptors in der Kapsel und der Zona glomerulosa. Somit entwickelt sich ein direkter funktioneller cholinerges Einfluss in der Zona glomerulosa.

### 5.3 Neuropeptide und peptinerge Innervation

Zusammen mit Acetylcholin / Katecholaminen werden verschiedene endogene Neuropeptide als Co-Transmitter ausgeschüttet, die nicht nur die NNM-, sondern auch die NNR-Funktion modulieren (DELARUE et al. 2001, WHITWORTH 2003).

Neuropeptid-haltige (peptinerge) Nervenendigungen wurden auch in der NNR bei **Ratte**, **Maus**, **Meerschweinchen**, **Katze**, **Pferd**, **Schaf** und **Menschen** identifiziert (VARNDELL et al. 1984, HOLGERT et al. 1998, NUSSDORFER und MALENDOWICZ 1998a, LI et al. 1999, BERGHORN et al. 2000).

Die wichtigen Neuropeptide sind Substanz P, NPY (Neuropeptid-Y), VIP (vasoaktives intestinales Peptid) und PACAP (*pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide*).

Substanz P moduliert die Katecholaminsekretion in den isolierten chromaffinen Zellen der **Ratte** und in der perfundierten **Rattennebenniere** (ZHOU und LIVETT 1990). Nach HINSON et al. (1994) stimuliert Substanz P auch die Corticosteronsekretion bei der **Ratte**.

NPY wurde 1982 im **porcinen** Gehirn isoliert und im folgenden Jahr in der NN, vor allem im NNM, identifiziert (LUNDBERG et al. 1983). Der NPY-Inhalt der NN zeigt nicht nur bei den verschiedenen Tierarten, sondern auch bei den verschiedenen Untersuchungsgruppen, Unterschiede. Beispielsweise zeigen **Maus** und **Katze** höhere NPY-Werte, während **Ratte** und **Schwein** sehr niedrige NPY-Werte aufweisen. Die chromaffinen Zellen, vor allem A-Zellen, zeigen höchste Konzentration der NPY-Werte, aber zahlreiche Studien demonstrierten das extensive Netzwerk der NPY-immunreaktiven Nervenfasern in der NNR bei der **Ratte**, der **Maus**, beim

**Meerschweinchen**, bei der **Katze** und beim **Pferd** (VARNDELL et al. 1984, RENSHAW und HINSON 2001). NPY ist beim **Schwein** hauptsächlich assoziiert mit perivaskulären Nervenfasern. Weder NPY- noch VIP-immunreaktive chromaffine Zellen wurden beim **Schwein** nachgewiesen (KONG et al. 1989). NPY wird bei der **Katze** mit Katecholaminen als Cotransmitter in der NN freigesetzt. Splanchnikusnervenstimulation führt zur Freisetzung von NPY (LUNDBERG et al. 1986).

HINSON und KAPAS (1996) untersuchten die Effekte von Splanchnikusnervensektion auf verschiedene Neuropeptiden in den verschiedenen Zonen bei der **Ratte** und fanden heraus, dass die Splanchnikusnerven NPY, Substanz P hauptsächlich in der Kapsel / Zona glomerulosa, und VIP in der inneren Zonen / Medulla regulieren. Die Synthese von NPY und Substanz P wird durch die postganglionären, adrenergen Sympathikusfasern oder die endogene, medulläre, ganglionäre Innervation verstärkt. Die Synthese von VIP wird durch die präganglionären, cholinergen Sympathikusfasern verstärkt (HINSON und KAPAS 1996).

VIP-haltige Nervenfasern wurden in der NNR bei **Ratte** (VINSON et al. 1994), **Schwein** (KONG et al. 1989) und **Schaf** (BERGHORN et al. 2000) gefunden. In der NN ist VIP in den Splanchnikusnerven und chromaffinen Zellen lokalisiert.

VIP und PACAP werden hauptsächlich in den chromaffinen Zellen im NNM synthetisiert. Bei **Ratte**, **Rind** (YOSHIKAWA et al. 1990), **Schwein** (KONG et al. 1989), **Schaffetus** (BERGHORN et al. 2000), und beim **Menschen** (HAIDAN et al. 1998) entstammen zahlreiche VIP-haltige Nervenfasern in der NN von medullären Ganglienzellen. Auch zahlreiche VIP-haltige und wahrscheinlich alle PACAP-haltigen Nervenfasern erreichen exogen über Splanchnikusnerven die NN.

Außerdem wird VIP beim **Hund** als Antwort auf eine direkte Splanchnikusnervenstimulation in den Venen freigesetzt (GASPO et al. 1995, HILL et al. 1995).

VIP und PACAP verstärken die ATCH-Sekretion in unterschiedlicher Weise, VIP durch Stimulation der hypothalamischen CRH-Freisetzung und PACAP durch direkte Stimulation der ATCH. Durch diesen zentralen Mechanismus verstärken VIP und PACAP die Glukokortikoidsekretion aus der NNR (NUSSDORFER und MALENDOWICZ 1998a).

BERGHORN et al. (2000) demonstrierten mittels immunohistochemischer Methoden die Interaktion zwischen dem VIP und der Tyrosinhydroxylase (TH) beim **Schaf** und **Pavian**. Sie stellten die hoch entwickelte Interaktion zwischen adrenokortikalen Zellen,

Katecholaminen und VIP fest.

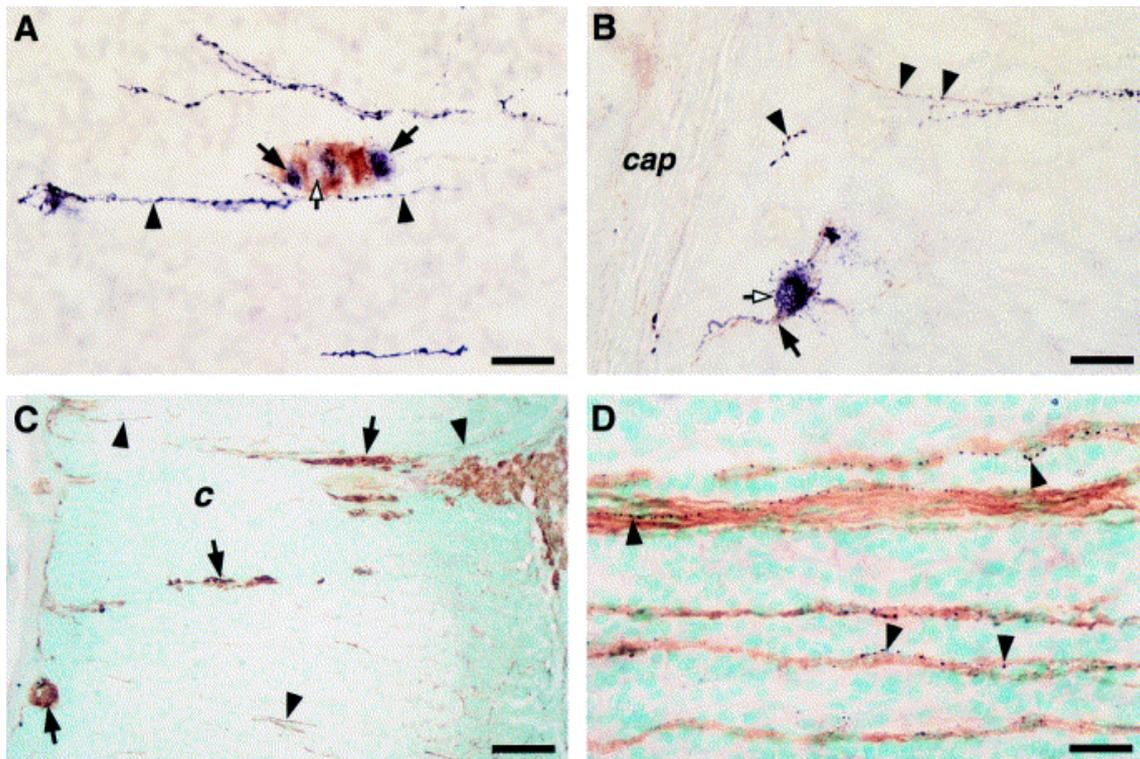


Abb. 38 Doppel-immunhistochemische Untersuchungen durch Tyrosinhydroxylase (TH)- und VIP-Immunaktivität der adulten NNR.

**A,B: Schaf** A: VIP-immunreaktive (schwarz) Zellen (Pfeile) zwischen TH-immunreaktiven Zellen (braun) mit VIP-immunreaktiven Fasern (Pfeilköpfe); unbekanntes Phänotyp (weißer Pfeil);

B: VIP-immunreaktive (schwarz und weißer Pfeil) und TH-immunreaktive (braun und Pfeile) Ganglienzelle sind in der Nähe der Kapsel nachweisbar; Nervenfasern (Pfeilköpfe);

**C,D: Pavian** C: stark TH-immunreaktive Zellen (braun und Pfeile) und Nervenfasern (Pfeilköpfe); D-TH-immunreaktive Nervenfasern (braun); VIP-immunreaktive Fasern (schwarz und Pfeilköpfe); cap-Kapsel; c-Cortex;

Skalastab: (A, B, D) = 25 µm; (C) = 170 µm (aus BERGHORN et al. 2000).

MIYATA et al. (1989) isolierten die *pituitary adenyate cyclase-activating polypeptide* (PACAP) vom **ovinen** Hypothalamus. PACAP sind im Gehirn und in peripheren Organen, einschließlich NN, weit verbreitet und haben vielseitige Wirkungen.

PACAP zeigen 68 % strukturelle Homologie zu VIP und haben eine potentielle sekretorische Wirkung auf adrenale Katecholamine in vitro und in vivo (VAUDRY et al. 2000). PACAP sind in den Splanchnikusnerven und chromaffinen Zellen im NNM lokalisiert bei **Ratte** (WATNABE et al. 1995), **Kalb** (EDWARDS und JONES 1994),

**Hund** (LAMOUCHE et al. 1999, LAMOUCHE und YAMAGUCHI 2003) und beim **Menschen** besonders im Zusammenhang mit NNM-Tumoren (*Phäochromozytome*) (NERI et al. 1996, MAZZOCCHI et al. 2002). Beim **Schwein** wurden PACAP in den Splanchnikusnerven sowohl im NNM, als auch in der NNR nachgewiesen (TORNOE et al. 2000).

PACAP und Katecholamine werden beim **Hund** sowohl durch Stimulation der Splanchnikusnerven, als auch durch exogene Acetylcholine in vivo induziert. Es wird vermutet, dass PACAP als peptinerger Neurotransmitter oder Neuromodulatorens im NNM wirken (LAMOUCHE et al. 1999, LAMOUCHE und YAMAGUCHI 2003).

Beim **Schwein** werden durch PACAP-Infusion sowie durch Splanchnikusnervenstimulation, kortikale (Cortisol) und medulläre (Pancreastatin und Katecholamine) sekretorische Produkte freigesetzt (TORNOE et al. 2000).

OOMORI et al. (1994) demonstrierten durch immunhistochemische Untersuchungen bei der **Ratte**, dass die medullären ganglionären Zellen Noradrenalin (noradrenerg) und NPY oder nur NPY, oder VIP und Acetylcholin (cholinerg) enthalten.

DAGERLIND et al. (1995) sowie HOLTERT et al. (1998) teilten die medullären ganglionären Zellen bei der **Ratte** in zwei Typen ein. Typ I sind noradrenerge und NPY-positive Zellen, während die Typ II-Zellen *neuronal nitric oxide synthase* (nNOS) und VIP produzieren. Ferner fanden BERGHORN et al. (2000) beim **Schaf** und **Pavian** VIP- und TH-immunreaktive Ganglienzellen.

Seitdem die vasokonstriktorische Wirkung von Neuropeptid Y und die vasodilatative Wirkung von VIP und *nitric oxide* (NO) auf den Blutfluss der NN bekannt sind (BRESLOW 1992, BRESLOW et al. 1993, VINSON et al. 1994), ist die Funktion medullärer ganglionärer Neuronen bei der Regulation des Blutflusses in der NN erklärbar (DAGERLIND et al. 1995).

#### 5.4 Afferente Innervation

Die NN bei der **Ratte**, beim **Meerschweinchen** und bei der **Marmosette** erhalten signifikante zuführende Nervenfasern (*afferent nerve fibers*) (PARKER et al. 1993).

BERGHORN et al. (2000) wiesen beim fetalen **Schaf** die neurale VIP-Immunreaktivität in den dorsalen Wurzelganglien (*dorsal root ganglia*) nach und vermuteten eine mögliche sensorische Herkunft der adrenalen VIP-reaktiven Nervenfasern.

Nach GONKOWSKI (2002) innervieren die spinalen afferenten Neurone in den dorsalen Wurzelganglien (*dorsal root ganglia*) vom dritten Thorakal (Th)- bis zum

dritten Lumbalsegment (Th6-Th7 18% und Th12-Th14 47%) im Rückenmark, die NN beim **Schwein**. Die physiologische Rolle der sensorischen, afferenten Innervation der NN ist noch nicht sicher geklärt. GONKOWSKI (2002) vermuteten, dass sensorische Neuronen an der Versorgung der NN während der Übermittlung der Schmerzreize zum Rückenmark beteiligt sind. Die NNR des **Menschen** wird auch durch sensorische, afferente Fasern innerviert. Dabei haben afferente Fasern lokalen Effekt, durch Freisetzung von Neurotransmittern, wie Substance-P (SP) und calcitonin gene-related peptide (CGRP) (HEYM 1997).

ULRICH-LAI et al. (2001) zeigten bei der **Ratte**, dass die Aktivität der afferenten Nervenfasern mit Capsaicin, die Freisetzung von CGRP aus der Zona glomerulosa hervorruft und ein Abschwächen der Aldosteronfreisetzung nur beim Fehlen von ACTH eintritt. Das Ergebnis unterstützt nicht nur die neuronale Steuerung der adrenalen Steroidproduktion, sondern auch eine endokrine Steuerung z. B. ACTH der adrenalen neuralen Funktionen.

### **5.5 Einfluss der adrenalen Innervation auf die adrenokortikale Funktion**

EDWARDS und JONES (1987a) wiesen am **Kalb** sowie ENGELAND und GANN (1989) am **Hund** nach, dass durch die Stimulation der Splanchnikusnerven, die Cortisolsekretion auf das Doppelte ansteigt, während am hypophysektomierten **Kalb**, das durch die Sektion der Splanchnikusnerven, eine verminderte Cortisolsekretion auf exogenes ACTH eintritt (EDWARDS und JONES 1987b). Es wird vermutet, dass die Effekte der Splanchnikusnerven auf die Blutgefäße zu einer vermehrten Cortisolsekretion führen (EDWARDS und JONES 1987a, ENGELAND und GANN 1989). BORNSTEIN et al. (1990) führten Untersuchungen an isolierten, perfundierten **Schweine**-NN mit intakter Splanchnikusinnervation durch und stellten fest, dass die elektrische Reizung der Splanchnikusnerven nicht nur zu einer Katecholamin-ausschüttung, sondern auch zu einer Sekretion von Steroidhormonen führt.

LI und MCDONALD (1997) demonstrierten bei fetalen (125. Tag) und adulten **Schafen** die CRH-haltigen sympathischen Neuronen vom fünften bis zum dreizehnten Thorakalsegment im Rückenmark und deren Innervation über die Splanchnikusnerven im NNM und vermuteten die mögliche Interaktionen zwischen NNR und NNM bei der CRH-Innervation.

## E. Funktionelle Anatomie der Nebenniere

### 1. Funktionelle Morphologie

#### 1.1 Funktionelle Zonierung der Nebennierenrinde

ARNOLD (1866) führte als erster die Einteilung der NNR in die drei Zonen ein.

Es wurde schon früher beobachtet, dass jede Zone der NNR ihr Volumen bzw. ihre Breite verändert. Seitdem GOTTSCHAUS (1883) die Theorie der Zellwanderung in der Nebennierenrinde erstellte, werden drei Theorien, nämlich die Transformationsfeld-Theorie, die Zonale Theorie und die Migrationstheorie vom Vorgang der Zonierung in der Nebennierenrinde bis heute diskutiert.

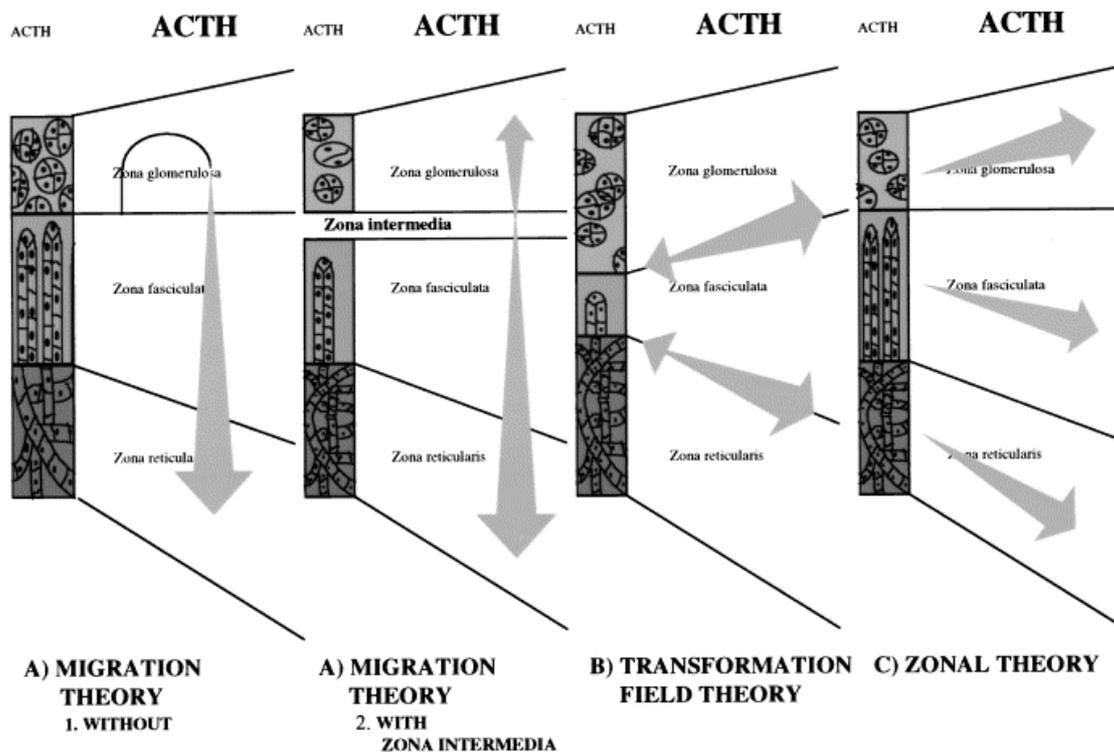


Abb. 39 Schematische Darstellung der drei Theorien der Zonierung.

A)1. Migrationstheorie ohne Zona intermedia; A)2. mit Zona intermedia;

B) Transformationsfeld-Theorie;

C) Zonale Theorie; (aus WOLKERDÖRFER und BORNSTEIN 1998).

#### 1.1.1 Transformationsfeld-Theorie

Die Ausbildung der Nebennierenrinde unterliegt, während der verschiedenen Abschnitte des prä- und postnatalen Lebens, starken Veränderungen, besonders im Grenzbereich

zwischen der Zona glomerulosa und der Zona fasciculata (äußeres Transformationsfeld) sowie zwischen der Zona fasciculata und der Zona reticularis (inneres Transformationsfeld). Bei ständig erhöhter Hormonproduktion vermehren sich die Faszikulatazellen, sodass die Zona fasciculata größer wird (*progressive* Transformation). Abnehmende funktionelle Beanspruchung der NNR führt zur *regressiven* Transformation mit Verschmälerung der Zona fasciculata und Inaktivierung der Faszikulatazellen. Die Zona glomerulosa und die Zona reticularis dienen als Reservezonen, deren Zellen bei Bedarf in aktive Zellen der Zona fasciculata transformiert werden können. TONUTTI (1951) beschrieb als erster die *regressive* Transformation der NNR nach Hypophysektomie beim **Meerschweinchen**, die *progressive* Transformation bei längerwährender, verstärkter kortikotroper Aktivität des Hypophysenvorderlappens. Nach ihm reagieren die einzelnen Zonen der NNR auf wechselnde Leistungsanforderungen. Die *progressive* Transformation der NNR tritt spontan ein, wenn der Organismus in eine von innen oder außen geänderte Situation gerät, die die Auslösung der SELYESCHEN (1946) Alarmreaktion bedingt. Die NNR ist strukturell so aufgebaut, dass sie rasch ihre sekretorische Kapazität den Erfordernissen anpassen kann.

### 1.1.2 Zonale Theorie

SWANN (1940) sowie GREEP und DEANE (1949) behaupteten nach experimentellen Studien, dass die Zellen in der jeweiligen Zone eigene Zellen bilden und ersetzen können. Diese Theorie geht von einer langsamen Proliferationsrate jeder Zone aus, die für eine angemessene funktionell-unabhängige Erhaltung der NNR sorgt. CHESTER-JONES (1957) nannte diese Theorie die "zonal theory".

### 1.1.3 Migrationstheorie

GOTTSCHAU (1883) behauptete, dass die NNR-Zellen in den äußeren Schichten der NN sich ständig erneuern, differenzieren und zentripetal markwärts wandern. Seitdem radioaktive <sup>3</sup>H-Thymidin als Zellproliferationsmarker eingesetzt wurde, unterstützten viele Forscher diese Theorie (BRENNER 1963, ZAJICEK et al. 1986, NUSSDORFER et al. 1986).

ZAJICEK et al. (1986) nannten diese undifferenzierten Zellen "Adenozyten". Sie demonstrierten bei der **Ratte**, dass die subkapsulären Stammzellen in verschiedenen Entwicklungsstadien im Laufe ihres Lebens, während ihrer zentripetalen Wanderung,

sich in drei verschiedenen Adenozyten (Glomerulosazellen, Faszikularzellen und Retikulariszellen) differenzieren.

HULLINGER (1978) beschrieb die Zona intermedia beim **Hund** als Blastem der NNR und die biproliferative Zone, von der die Zellen sowohl in Richtung der Zona arcuata, als auch der Zona fasciculata wandern. Im Gegensatz zur “classic migration theorie” (Abb. 39 A.1) nannte NUSSDORFER et al. (1986) diese Theorie “proliferative intermediate zone hypothesis” (Abb. 39 A.2).

In neuerer Zeit fanden MITANI et al. (1994) eine neue Zone zwischen der Zona glomerulosa und der Zona fasciculata bei adulten **Ratten**, die funktionell undifferenzierte Zellen enthält. Diese Zone zeigt immunhistochemisch weder Antikörper gegen Aldosteron Synthese Cytochrom (P 450 aldo) noch Steroid 11 $\beta$ -Hydroxylase (P 450 11 $\beta$ ) und bleibt ungefärbt. Es wird angenommen, dass es sich um adrenale kortikale Stammzellen bei der **Ratte** handelt.

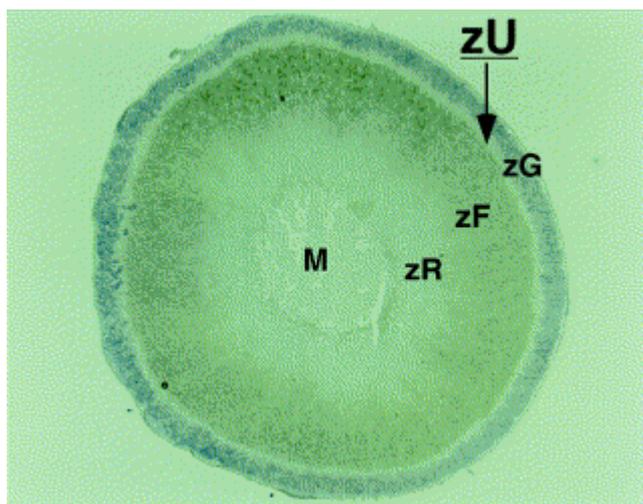


Abb. 40 Querschnitt der **Rattennebenniere** (männlich, 200g Körpergewicht).  
 zG Zona glomerulosa- blau gefärbt gegen P 450 aldo; zU undifferenzierte Zone;  
 zF Zona fasciculata-braun gefärbt gegen 11 $\beta$ -Hydroxylase;  
 zR Zona reticularis; M Medulla (aus MITANI et al. 2003).

MITANI et al. (1999) untersuchten die Lokalisation der DNA-synthetisierenden Zellen und der Apoptosezellen mit Hilfe der radioaktiven Markierung von DNA “5-bromo-2'-deoxyuridine” (BrdU), sowohl in der fetalen NN, als auch in adulten NN bei **Ratten**. Sie fanden folgendes:

- 1.) Die Separation der Rinde und der Medulla, sowie die Entwicklung einer funktionellen Zonenbildung beginnen um die Zeit der Geburt;
- 2.) DNA-synthetisierende Zellen sind in allen drei Zonen nachweisbar und proliferieren ohne Migration während der fetalen Periode;
- 3.) Postnatal sind DNA-synthetisierende Zellen auf der undifferenzierten Zone, zwischen der Zona glomerulosa und der Zona fasciculata beschränkt und wandern zentripetal markwärts;
- 4.) Die Apoptosezellen treten im innersten Teil der Rinde (Zona reticularis) auf, in der viele Makrophagen anwesend sind.

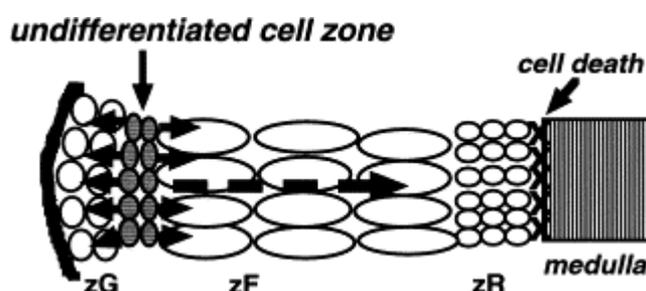


Abb. 41 Schematische Darstellung der Proliferation der Nebennierenrindenzellen von adulten **Ratten**.  
zG Zona glomerulosa; zF Zona fasciculata; zR Zona reticularis  
(aus MITANI et al. 2003).

KATAOKA et al. (1996) wiesen mittels eines Zellproliferationsmarkers von  $^3\text{H}$ -Thymidin bei der **Maus** die adrenalen kortikalen Stammzellen, zwischen der Zona glomerulosa und der Zona fasciculata und deren bidirektionalen Migration nach.

Obwohl zahlreiche Untersuchungen die Zellmigrationstheorie der Adrenozyten aufwiesen, ist der genaue Mechanismus dieses Vorgangs noch nicht geklärt.

Sicher ist, dass ACTH essentiell bei diesem Prozess ist, da eine Hypophysektomie an Tieren zu einer reversiblen Nebennierenatrophie führt. Es ist heute bekannt, dass ACTH bei verschiedenen Prozessen (Proliferation, Differenzierung der adrenokortikalen Phänotyp, Apoptose und Migration) die NN reguliert (VINSON 2003). Der Einfluss der extrazellulären Matrix Proteinen auf Zellmigration der Nebennierenrinde wurde in den letzten Jahren erforscht (PELLERIN et al. 1997, CHAMOIX et al. 2001 und 2002).

PELLERIN et al. (1997) formulierten zwei Hypothesen über die Migrationskraft der adrenokortikalen Zellen. Die erste Hypothese wird von vielen Forscher postuliert, dass

der mitotische Druck im subkapsulären Bereich für einen zentripetalen Strom der adrenokortikalen Zellen sorgt. Die zweite Hypothese besagt, dass die Zellmigration durch einen Gradienten der "chemoattractant" (z. B. extrazellulären Matrix Proteine, wie Laminin, Fibronectin), der in der inneren Schicht der NNR entsteht, getrieben wird (PELLERIN et al. 1997, FEIGE J.-J. et al. 1998).

Die NN unterliegt stets einem Gewebesumbauprozess. Die Zellproliferation und der programmierte Zelltod (Apoptose) stehen im Gleichgewicht unter physiologischen Bedingungen. Dabei spielt das Gleichgewicht eine wichtige Rolle, um dynamisches Gewebe zu erhalten (SASANO et al. 1995, WOLKERDÖRFER et al. 1996, WOLKERDÖRFER und BORNSTEIN 1998, SPENCER et al. 1999).

Die morphologischen Eigenschaften der Apoptosezellen sind die Kondensation des Chromatins und Zytoplasmas, die Schrumpfung des Zellkerns, die Umformung der Kernmembran und Plasmamembran und die Bildung des apoptotischen Körpers (*apoptotic body*). Dabei bleiben Chromatinanteile / Zellorganellen enthalten (WOLKERDÖRFER et al. 1996, WOLKERDÖRFER und BORNSTEIN 1998).

So untersuchten SASANO et al. (1995) die Zellproliferation mit Hilfe des Antigens Ki 67 und den programmierten Zelltod (Apoptose) mit Hilfe der "3'-OH nick end labeling" (ISNT) Technik an **menschlichen** NN. Sie wiesen nach, dass Apoptosezellen hauptsächlich in der Zona reticularis und der Zona glomerulosa lokalisiert sind, während Proliferationszellen in der Zona fasciculata liegen. Das deutet auf die Zellwanderung in den zwei Richtungen hin, von der Zona fasciculata zur Zona reticularis und von der Zona fasciculata zur Zona glomerulosa.

Dagegen ermittelten WOLKERDÖRFER et al. (1996) mit Hilfe der "in situ end labeling" (ISEL) Technik an **menschlichen** NN, den höchsten apoptotischen Index 50.46 % in der Zona glomerulosa, folgend 9.4 % in der Zona fasciculata, 3.9 % in der Zona reticularis, 7.4 % in der Medulla. Dabei muss man berücksichtigen, dass die ISEL-Technik allgemein nicht nur in apoptotischen Zellen, sondern auch in nekrotischen- und S-Phase-Zellen zu positiven Ergebnissen führt. Darüber hinaus wiesen WOLKERDÖRFER et al. (1996) sowie WOLKERDÖRFER und BORNSTEIN (1998) durch immunhistochemische Untersuchungen mittels PCNA (*proliferating cell nuclear antigen*) darauf, dass sowohl die Apoptose als auch die Zellproliferation in allen Zonen der NNR stattfinden, jedoch in jeder Zone unterschiedlich reguliert werden kann.

MARK et al. (1997) beschrieben eine Interaktion zwischen den T-Helfer Zellen und den

adrenokortikalen Zellen, die durch Liganden, wie Fas (CD 95) und Fas Ligand (Fas-L), vermittelt wird, welche die Apoptose der adrenokortikalen Zellen reguliert.

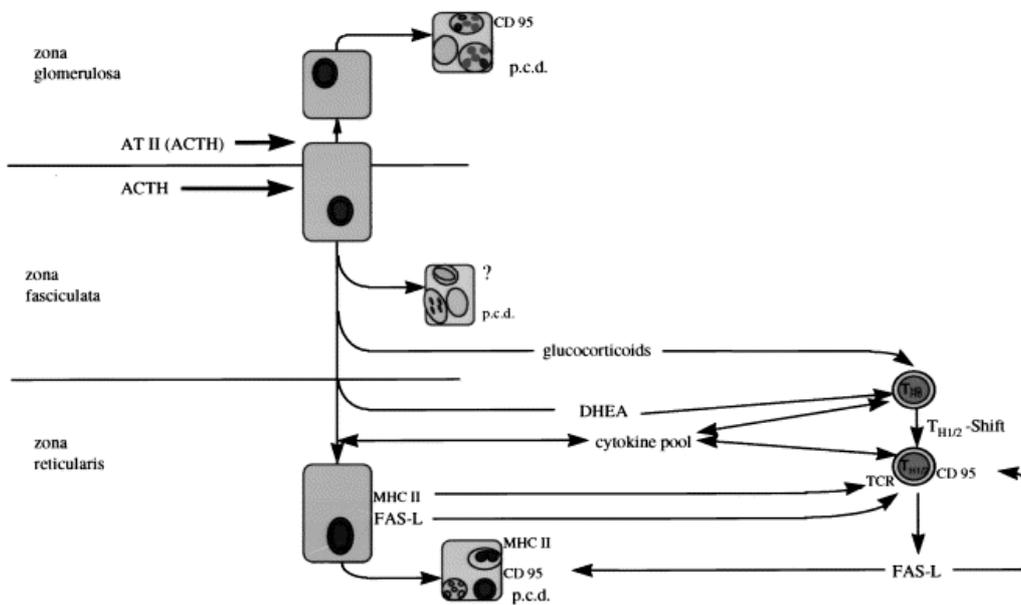


Abb. 42 Unterschiedliche Regulation der Apoptose und Zonierung der Nebennierenrinde. Fas (CD 95), Fas Ligand (Fas-L) und MHC class II (*major histocompatibility class II*) sind die Schlüsselmoleküle, die an Apoptose beteiligt sind. Die binden die adrenokortikalen Zellen mit T-Lymphozyten. Rezeptoren wie CD 95 (FAS-Antigen) and AT II (Angiotensin Typ II Rezeptor), die antiproliferative und Apoptose-induzierende Effekte haben, sind in der NNR nachweisbar. Zone-spezifische Produkte, wie Glukokorticoide and DHEA modulieren die Konversion der T-Lymphozyten (T-Helferzellen 1 / 2). Die hohe Differenzierung der kortikalen Zellen und Zytokine fördern MHC class II (*major histocompatibility class II*)-Aktivität, die auf T-Zell-Rezeptor (TCR) einwirkt und FAS-Ligand (FAS-L)-Aktivität auslöst. FAS-L induziert Apoptose in kortikalen Zellen und T-Zellen. p.c.d “programmed cell death” (WOLKERDÖRFER und BORNSTEIN 1998).

BLANCO et al. (2001) untersuchten quantitativ durch stereometrische Methoden, die Größe und Gestalt der Zellkerne (*Nucleus*) in normalen Zellen sowie in Apoptosezellen in verschiedenen Zonen der NN beim **Kalb**. Sie stellten folgendes fest:

- 1.) Die apoptotischen Zellkerne sind durchschnittlich 39.3 % kleiner als die normalen Zellkerne (NA- Zellen 43 %, A-Zellen und Retikuraliszellen 41 %, Faszikulatazellen und 39 %, Glomerulosazellen 32 %);

2.) Die normalen Zellkerne von NA-Zellen sind signifikant größer als andere Zellen. Die apoptotischen Zellkerne zeigen irreguläre Formen, aber keine signifikanten Unterschiede in ihrer Größe in verschiedenen Zonen.

3.) Die Apoptose findet in allen Zonen statt, und dabei nimmt die Apoptoserate (mittels TUNEL-Methode) von der äußeren (Zona glomerulosa) zur inneren Zone (Zona reticularis) zu.

## 1.2 Regenerationsfähigkeit

Die Nebenniere der **Ratte** hat eine große Regenerationsfähigkeit im Vergleich zu denen anderen Säugetieren. Schon 1938 von INGLE und HIGGINS wurde durch eine experimentelle Studie (Gewebe-Transplantation bei der **Ratte**) die hohe Regenerationsfähigkeit des adrenokortikalen Gewebes nachgewiesen, während das adrenomedulläre Gewebe nicht regenerierte. GREEP und DEANE (1949) wiesen bei der **Ratte** nach, dass nach Enukleation der Nebenniere, die Regeneration von den Glomerulosazellen ausgeht. BELLONI et al. (1982) autotransplantierten adrenokortikales Gewebe von der äußeren Schicht der Zona glomerulosa, in die Milz bei der **Ratte** und wiesen eine schnelle (30-36 Tage) Regeneration der adrenokortikalen Zellen nach. Elektronenmikroskopisch ist der Regenerationsprozess mit der morphologischen Differenzierung der adrenokortikalen Zellen assoziiert, z. B. mit einem gut entwickelten glattes ER (endoplasmatisches Reticulum), Mitochondrien mit vesikulären Cristae, Lipidtröpfchen, und einem gut entwickelten Golgi-Apparat.

ENGELAND und LEVAY-YOUNG (1999) wiesen auch eine NNR-Regeneration durch die Differenzierung subkapsulärer Kortikalzellen bei **Ratten** nach. Es wird daher die Existenz von Stammzellen in der äußeren Schicht der NNR vermutet. Unter der Kapsel befindet sich eine Schicht kleiner, undifferenzierter Zellen, die proliferationsfähig sind und neue Glomerulosa- bzw. Faszikulatazellen bilden können (*subkapsuläres Blastem*). Diese Schicht gilt als hauptsächliche Regenerationsschicht für das Rindenparenchym.

TEEBKEN et al. (2001) transplantierten Glomerulosazellen sowie Faszikulatazellen unter die Nierenkapsel bei einer adrenaletominierten **Ratte** und wiesen nach, dass die Glomerulosazellen zur Bildung eines Neokortex mit Aufbau einer Zona glomerulosa und Zona fasciculata führen, sowie Aldosteron und Corticosteron produzieren. Dagegen bleiben die Faszikulatazellen zwar vital, können jedoch keine Zona glomerulosa bilden. Diese Beobachtungen bekräftigen wiederum die Zellmigrationstheorie.

Als weitere Regenerationszone kommt die Zona intermedia in Frage, die besonderes bei

**Ratte** (MITANI et al. 1999 und 2003), **Hund** (HULLINGER 1978, DELLMANN und CARITHERS 1996) und **Pferd** (DELLMANN und CARITHERS 1996) ausgeprägt ist. Von ihrem Entstehungsort werden die Zellen bidirektional nach innen und außen abgedrängt. Nach HULLINGER (1978) entsteht die Zona arcuata beim **Hund** postnatal aus einer äußeren zellulären Kapselschicht und entsteht die Zona intermedia aus einer tieferen Schicht. Diese Zona intermedia enthält Stammzellen für die adulte NNR und produziert biproliferativ zentrifugal wandernde Arcuatazellen oder zentripetal wandernde Faszikulatazellen.

Neue immunhistochemische Untersuchungen mittels PCNA (*proliferating cell nuclear antigen*) von PIGNATELLI et al. (2002) bei der **Ratte** zeigen, dass ACTH nicht nur die Proliferation der äußeren Schicht der Kortikalzellen, sondern auch die Proliferation der kapsulären Fibroblasten induziert. Es wurde erneut diskutiert, dass die kapsulären Fibroblasten die Stammzellen sein könnten.

Aus dem Proopiomelanocortin (POMC) hervorgehenden Hormone, wie ACTH (PIGNATELLI et al. 2002) und Pro- $\gamma$ -Melanozyten-stimulierendes Hormon (Pro- $\gamma$ -MSH)/(N-POMC 1-77), werden als wichtige Mediatoren für die adrenale Regeneration vermutet (ALFANO et al. 1985, BLAND 2003).

ZIELENIEWSKI et al. (1995) demonstrierten bei der **Ratte**, dass Interleukin 1b (IL-1b) als *growth-promoting factor*, die Zellproliferation der Nebennierenrinde stimuliert.

ULRICH-LAI et al. (2003) stellten in ihren Arbeiten fest, dass die Transsektion der Splanchnikusnerven, welche sensorische *calcitonin gene-related peptide* (CGRP) und präganglionäre, sympathische, *vesicular acetylcholine transporter* (VAcHT)-positive Fasern enthalten, die Regeneration der NN bei der **Ratte** verzögert. Sie vermuteten, dass VAcHT-positive Fasern die Regeneration der NN beschleunigen und eine capsaicin-sensitive afferente CGRP-positive Innervation die Regeneration der NN verzögert.

### 1.3 Wachstum

ACTH reguliert nicht nur die Kortikosteroidsynthese, sondern auch das Wachstum und die Replikation der kortikalen Zellen. So führt die Stimulation durch ACTH zur Hypertrophie (die erste Konsequenz) und darauffolgenden Hyperplasie mit einer Zellproliferation, während ein dauerhafter ACTH-Mangel zur Atrophie der NNR führt.

PIGNATELLI et al. (2002) wiesen durch immunhistochemische Untersuchungen mittels PCNA (*proliferating cell nuclear antigen*) bei der **Ratte** nach, dass das adrenale Gewicht sowie die Zahl der S-Phase-Zellen unter ACTH-Einfluss signifikant stiegen,

wobei die S-Phase-Zellen hauptsächlich in der Kapsel, in der Zona glomerulosa und in der Zona intermedia lokalisiert waren.

Jedoch ist der proliferative Effekt von ACTH auf adrenokortikale Zellen kontrovers (PIGNATELLI et al. 2002, BLAND et al. 2003). ACTH steigert die Steroidbiosynthese und hemmt das Wachstum, während N-terminalen Proopiomelanocortin (POMC) entgegengesetzt wirkt. Es wird vermutet, dass die Steuerung dieses Gleichgewichtes bei der **Ratte** über eine adrenale Protease (AsP) erfolgt.

Die durch AT-II Typ1-Rezeptor induzierte Zellproliferation der **bovinen** adrenokortikalen Zellen wurde nachgewiesen (NATARAJAN et al. 1992).

Es gibt zahlreiche Hinweise darauf, dass AT-II als Wachstumsmodulator an der Hypertrophie, Zellproliferation der adrenokortikalen Zellen sowie am Umbauprozess der NN beteiligt ist. AT II- Wirkungen werden über zwei Rezeptorsubtypen Typ I (AT 1) und Typ II (AT 2) vermittelt. Die wesentliche Aktivität wird durch Rezeptor Typ I vermittelt. Der AT II Typ1-Rezeptor stimuliert, während der Typ 2-Rezeptor die Zellproliferation hemmt und die Zelldifferentierung fördert.

AT-II stimuliert nicht nur die Steroidgenese in der NN, sondern auch die DNA-Synthese und Zellproliferation der NN (TANABE et al. 1998, NUSSDORFER und MAZZOCCHI 1998b).

Eine einseitige Adrenalectomie führt zur Proliferation der Glomerulosazellen sowie der Faszikulatazellen der anderen Nebenniere. Das Phänomen (*compensatory adrenal growth*) wird neural durch ventromediale hypothalamische Kerne vermittelt (BLAND et al. 2003).

Zusammenfassend stellten BLAND et al. (2003) vier verschiedene Typen "tissue remodeling" der embryonalen und adulten NN zusammen.

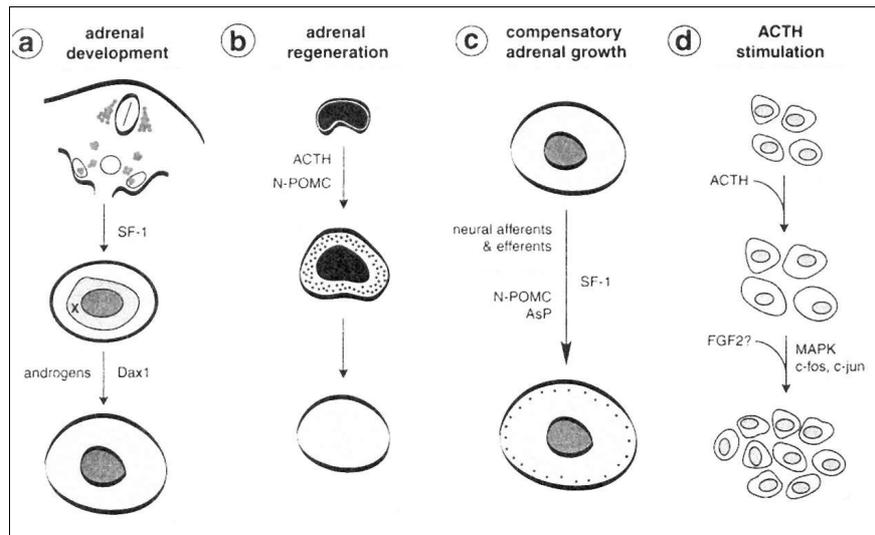


Abb. 43 Schematische Darstellung der "tissue remodelling" der fetalen und adulten Nebenniere.

**a.** die Entwicklung der Nebenniere. Ad4BP/SF-1 (steroidogenetic factor 1) ist eine der zentralen Regulatoren in der Entwicklung der NNR.

**b.** Regeneration der Nebenniere.

**c.** Kompensatorisches Nebennierenwachstum. Die ventromedialen hypothalamischen Kerne vermitteln neural dieses kompensatorische Nebennierenwachstum (*compensatory adrenal growth*).

**d.** ATCH-Stimulation. Peptidhormone und Growth Faktoren werden über Aktivierung der MAPK (*mitogene-activated protein kinase*) gesteuert. FGF 2 (*fbroblast growth factor 2*) stimuliert das Wachstum und Proliferation der adrenokortikalen Zellen.

AsP *adrenal secretory protease*; N-POMC N-terminalen Proopiomelanocortin; FGF *fibroblast growth factor*; MAPK *mitogene-activated protein kinase*; c-fos, c-jun Transkriptionsfaktoren;

(aus BLAND et al. 2003).

## 2. Neuroendokrinologie der Nebenniere

Die Effekte von Neurotransmittern und Neuropeptiden auf die Regulation der NNR sind heute bekannt (VINSON et al. 1994, EHRHART-BORNSTEIN et al. 1998, DELARUE et al. 2001, WHITWORTH et al. 2003). Viele Neurotransmitter und Neuropeptide wirken sowohl direkt auf die adrenokortikalen Zellen, als auch indirekt, durch die Stimulation der chromaffinen Zellen, und stimulieren so die Kortikosteroidsekretion (DELARUE et al. 2001).

### 2.1 Parakrine Kontrolle

Neue Untersuchungen, mittels immunhistochemischer Nachweismethoden, zeigen Hinweise auf eine parakrine oder neuronale Kontrolle der NNR-Funktionen durch die adrenalen Nerven und/oder chromaffinen Zellen.

Immunhistochemische Nachweismethoden werden durch zelltypspezifische Marker zur Charakterisierung von NNR-Zellen und chromaffinen Zellen verwendet (ISHIMURA und FUJITA 1997).

Seitdem medulläre Zellen in der Zona glomerulosa von **Ratten**-Nebennieren erstmals beobachtet wurden (FORTAK und KMIEC 1968), zeigten die immunhistochemischen Untersuchungen, dass chromaffine Zellen in der NNR bei **Ratten**, **Schwein** (GALLOPAYET et al. 1987, BORNSTEIN 1991), und **Rind** (BORNSTEIN 1991) vorkommen. In den **Schweine**-Nebennieren sind die chromaffinen Zellen über die gesamte Rinde verteilt, die durch Immunfärbung mit Chromogranin A und Synaptophysin gut dargestellt werden können.

PRASAD und SINHA (1980) wiesen bei **Pferd** und **Ziege** die adrenokortikalen Zellen im NNM nach. In **Rinder**-Nebennieren zeigt die Färbung mit einem Antikörper gegen  $17\alpha$ -Hydroxylase, dass adrenokortikale Zellen häufig innerhalb des Nebennierenmarks, vor allem um die Blutgefäße herum, vorkommen (BORNSTEIN 1991).

Die Immunfärbung der **menschlichen**-NN mittels  $17\alpha$ -Hydroxylase zeigte häufig adrenokortikale Zellen innerhalb des NNM. Kleine und große Inseln kortikaler Zellen sind innerhalb der Medulla zu sehen. Auch zeigt die Färbung der chromaffinen Zellen mit Chromogranin A das Vorkommen medullärer Zellen innerhalb der NNR beim **Menschen** (BORNSTEIN 1994). Das weist auf eine parakrine Kontrolle zwischen den Markzellen und Kortikalzellen hin.

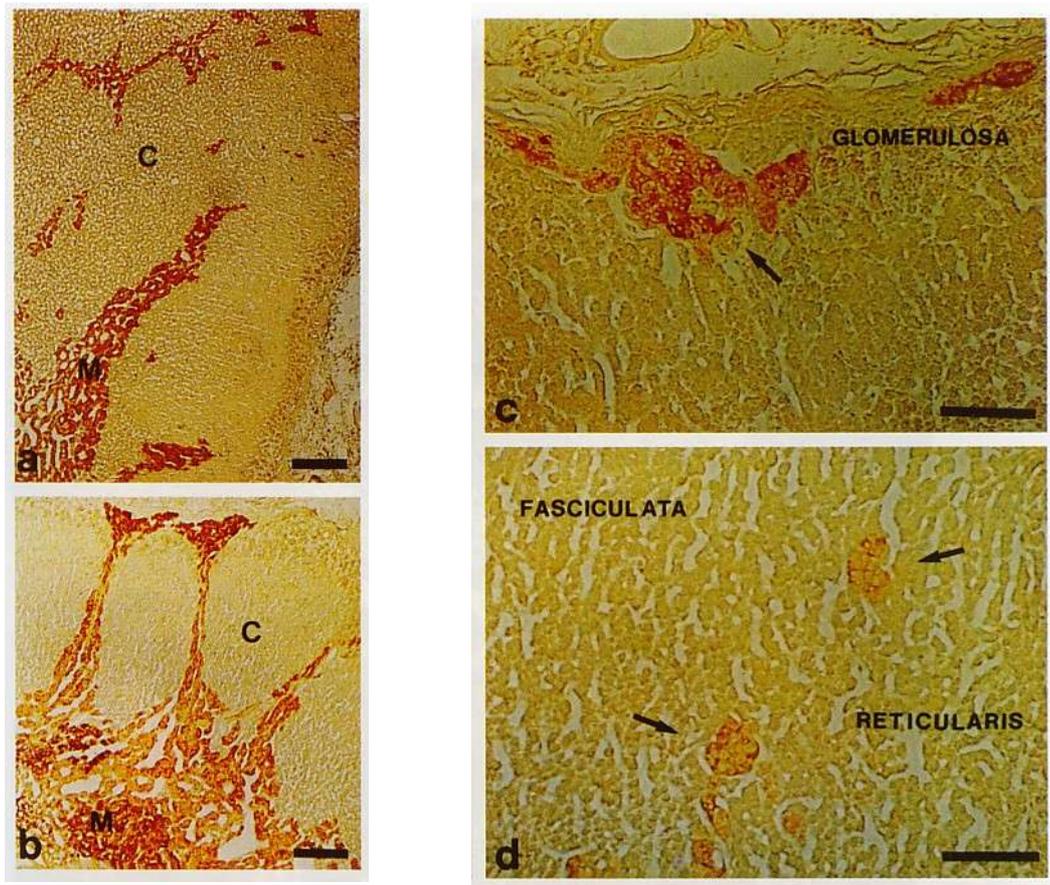
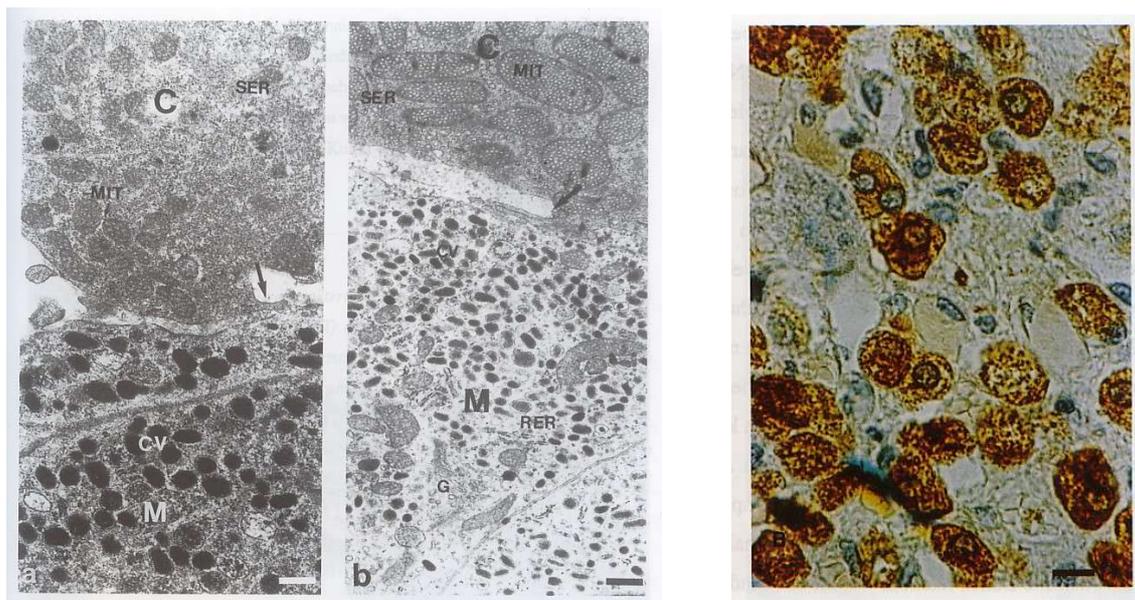


Abb. 44 **a, b** Paraffinschnitte von **Schweine**-NN, immungefärbt gegen Chromagranin A. Die adrenomedullären Zellen sind immungefärbt. Strahlen medullärer Zellen durchwandern die ganze NNR; Skalastab=200 µm  
**c, d** Paraffinschnitte von **Schweine**-NN, immungefärbt gegen Synapophysin.  
**c**–eine Anhäufung chromaffiner Zellen im subkapsulären Bereich der Zona glomerulosa;  
**d**–kleine Inseln und einzelne chromaffine Zellen in der Zona reticularis (Pfeil)  
 C kortikales Gewebe; M medulläres Gewebe; Skalastab=50 µm  
 (aus BORNSTEIN 1991).



**a** **b.** **c.**

Abb. 45 Elektronenmikroskopische Aufnahme von **a. Schweine-** und **b. Rattennebnieren**. **a, b** zeigen direkten Kontakt der Faszikulatazellen (C) mit den chromaffinen Zellen (M). Die Faszikulatazelle enthält vesikuläre Mitochondrien (MIT) und reichlich glattes endoplasmatisches Reticulum (ER). Der Pfeil zeigt Filopodien der Faszikulatazellen, die mit chromaffinen Zellen in Kontakt stehen. Die chromaffinen Zellen (M) mit chromaffinen Vesikeln (CV) und rauhem endoplasmatischem Reticulum (RER). Skalastab = 0.5 µm; (aus BORNSTEIN et al. 1991).

**c.** Paraffinschnitte **menschlicher** Nebennieren. Immungefärbt gegen die 17α-Hydroxylase. Die adrenokortikalen Zellen (immungefärbt) sind innerhalb des Nebennierenmarks nachweisbar. Skalastab=25 µm; (aus BORNSTEIN 1994).

Neurotransmitter und Neuropeptide, die aus der adrenalen Nerven und/oder adrenomedullären chromaffinen Zellen stammen, beeinflussen die NNR-Funktion durch eine direkte parakrine Regulation (BORNSTEIN et al. 1991, 1994 und 1997, SHEPHERD und HOLZWARTH 1996 und 2001, EHRHART-BORNSTEIN et al. 1998, DELARUE et al. 2001, WHITWORTH et al. 2003).

Tabelle 11 zeigt die Effekte von verschiedenen Neurotransmittern auf die Steroidogenese bei verschiedenen Spezies durch verschiedene Systeme.

<b>Transmitter</b>	<b>Spezies und Systeme</b>	<b>Effekt auf Steroidogenese</b>
Adrenalin	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Porcine, perfundierte NN</li> <li>•Meerschweinchen, perfundierte NN</li> <li>•Bovine, adrenokortikale Zellen in Kultur</li> <li>•Bovine, subkapsuläre Zellen in Kultur</li> <li>•Ratte, adrenale kapsuläre Explants /zerlegte Glomerulosazellen</li> <li>•Ratte, adrenale kapsuläre Explants</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑Aldosteron und Cortisol, ↑Androstenedion</li> <li>↑Cortisol</li> <li>↑Cortisol</li> <li>↑Aldosteron</li> <li>↑Aldosteron</li> <li>↑Ang II-stimulierte Aldosteron</li> </ul>
Noradrenalin	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Porcine, perfundierte NN</li> <li>•Bovine, subkapsuläre Zellen in Kultur</li> <li>•Ratte, adrenale kapsuläre Explants /zerlegte Glomerulosazellen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑Aldosteron und Cortisol</li> <li>↑Aldosteron</li> <li>↑Aldosteron</li> </ul>
Dopamin	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Bovine, adrenokortikale Zellen in Kultur</li> <li>•Ratte, Glomerulosazellen</li> <li>•Ratte, perfundierte NN</li> <li>•Ratte, Glomerulosazellen in Kultur</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↓Aldosteron</li> <li>↓Ang II-stimulierte Aldosteron</li> <li>↓Ang II-stimulierte Aldosteron</li> <li>↓Aldosteron</li> <li>↑Aldosteron</li> </ul>
Azetylcholin	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Kälber, hypophysektomiert</li> <li>•Bovine, adrenokortikale Zellen</li> <li>•Ratte, perfundierte NN</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑Cortisol</li> <li>↑Aldosteron</li> <li>↑Aldosteron</li> </ul>
Serotonin	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Human, Meerschweinchen, Kaninchen, Ratte, bovine, adrenale Schnitte</li> <li>•Human, perfundierte adrenale Schnitte</li> <li>•Hund, perfundierte NN</li> <li>•Ratte, perfundierte NN</li> <li>•Rat, zerlegte Glomerulosazellen / isolierte adrenokortikale Zellen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑Kortikosteroide</li> <li>↑Aldosteron und Cortisol</li> <li>↑Cortisol</li> <li>↑Aldosteron und Corticosteron</li> <li>↑Aldosteron</li> </ul>
VIP	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Porcine, perfundierte NN</li> <li>•Porcine, perfundierte NN</li> <li>•Human, adrenokortikale Zellen in Kultur</li> <li>•Bovine, <i>in vivo</i>, Hypophysektomie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑Aldosteron und Cortisol</li> <li>↑Androstenedion</li> <li>↑Aldosteron, Cortisol, und Androstenedion</li> <li>↑Aldosteron, ↑Cortisol mit basalem ACTH -Niveau</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Bovine, adrenokortikale Zellen in Kultur</li> <li>•Ratte, perfundierte NN</li> <li>•Rat, kapsuläre / glomerulosa preparation</li> <li>•Ratte, zerlegte Zellen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑Cortisol</li> <li>↑Corticosteron, ↑Aldosteron</li> <li>↑Aldosteron, vermittelt durch Katecholamine, ↑Corticosteron</li> <li>↑Aldosteron und Cortisol (Cortisol vermittelt durch chromaffine Zellen)</li> </ul>
Galanin	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Porcine, perfundierte NN</li> <li>•Ratte, Hypophysektomie</li> <li>•Ratte, isolierte Faszikulata-, Retikulariszellen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑Aldosteron und Cortisol</li> <li>↑Corticosteron</li> <li>↑Corticosteron</li> </ul>
Vasopressin	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Ratte, hypophysektomiert / perfundierte NN / Glomerulosazellen in Kultur</li> <li>•Human, perfundierte adrenokortikale Zellen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑Aldosteron und Corticosteron</li> <li>↑Cortisol</li> </ul>
Oxytozin	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Ratte, perfundierte NN / isolierte zerlegte adrenokortikale Zellen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑Aldosteron und Corticosteron</li> </ul>
Neuropeptid Y	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Ratte, Glomerulosazellen</li> <li>•Ratte, adrenale Kapsel/Glomerulosa</li> <li>•Ratte, perfundierte NN</li> <li>•Ratte, perfundierte NN</li> <li>•Ratte, isolierte adrenokortikale Zellen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↓Aldosteron und 18-OH-Corticosteron,</li> <li>↑11-Deoxycorticosteron und Corticosteron</li> <li>↑Aldosteron, kein Effekt auf Corticosteron</li> <li>↑Corticosteron</li> <li>↑Aldosteron</li> <li>↓Corticosteron</li> </ul>
Substance P	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Bovine, adrenokortikale Zellen in Kultur</li> <li>•Ratte, perfundierte NN</li> <li>•Ratte, Glomerulosazellen</li> <li>•Ratte, <i>in vivo</i>, hypophysektomiert</li> <li>Rat, <i>in vivo</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑Corticosteron und Aldosteron</li> <li>↑Aldosteron, ↑Cortisol</li> <li>↓Aldosteron und 18-OH-Corticosteron, ↑11-Deoxycorticosteron und Corticosteron</li> <li>↑Corticosteron</li> <li>↑Aldosteron, Glomerulosa-hypertrophie</li> </ul>
PACAP	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Human, adrenale Schnitte</li> <li>•Kälber, hypophysektomiert</li> <li>•Bovine, Glomerulosazellen in Kultur</li> <li>•Ratte, adrenale Schnitte</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑Aldosteron, durch Katecholamine; kein Effekt auf Cortisol</li> <li>↑Cortisol</li> <li>↑Aldosteron</li> <li>↑Corticosteron, Aldosteron</li> </ul>

	•Ratte, zerlegte Zellen	kein Effekt auf Corticosteron, Aldosteron
Somatostatin	•Ratte, isolierte adrenokortikale Zellen	↓Ang II-stimulierte Aldosteron
ANP	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Bovine, adrenokortikale Zellen in Kultur</li> <li>•Bovine, Glomerulosazellen in Kultur</li> <li>•Bovine, Faszikulatazellen in Kultur</li> <li>•Human, adrenokortikale Zellen in Kultur</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↓Aldosteron, 19-OH-Androstenedion, Cortisol, und DHEA</li> <li>↓Aldosteron, Deoxycorticosteron, und Progesteron</li> <li>↓Cortisol, Corticosteron, und Progesteron</li> <li>↓Aldosteron, 19-OH-Androstenedion, Cortisol, und DHEA</li> </ul>
CGRP	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Kälber, hypophysektomiert</li> <li>•Ratte, isolierte perfundierte NN</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑Cortisol</li> <li>↑Aldosteron und Corticosteron</li> </ul>
Leu-Enkephalin / Met-Enkephalin	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Bovine, Ratte isolierte Zellen</li> <li>•Ratte, perfundierte NN</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↓Aldosteron und Cortisol</li> <li>↑Aldosteron, ↑Corticosteron</li> </ul>

Tab. 11 Einfluss auf die Steroidogenese von Transmittern und Neuropeptiden, die aus adrenalen Nerven und/oder adrenomedullären chromaffinen Zellen, durch verschiedene experimentelle Systeme.

Ang II–Angiotensin II; ANP–Atriale natriuretische Peptid; CGRP–calcitonin gene-related peptide; VIP–vasoaktive intestinale Polypeptid; PACAP–pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (aus EHRHART-BORNSTEIN et al. 1998).

Besonders spielt VIP (vasoaktives intestinales Polypeptid) eine wichtige Rolle beim **Schaf** als ein wirksamer Regulator zwischen NNR/NNM Funktion (BERGHORN et al. 2000).

### 3. Immunendokrinologie der Nebenniere

Schon früher dokumentierte THOMAS ADDISON (1855), dass die Patienten mit Nebenniereninsuffizienz eine vermehrte zirkulierende Lymphozytenzahl aufweisen und vermutete die Rolle der Nebenniere in der Immunreaktivität.

Seitdem die Studien Mitte der 80er Jahre ergaben, dass Zytokin (Interleukin-1) direkt zur Hormonsekretion auf der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HPA-Achse) führt, wurde die Interaktion zwischen Immunsystem und der HPA-Achse intensiv untersucht und eine Vielzahl von Zytokinen entdeckt. In "The Cytokine Handbook" definiert THOMSON (1991) Zytokine als regulatorische Proteine, die aus den Leukozyten, aber auch aus anderen Zellen im Körper sezerniert werden. Ihre Hauptaufgabe besteht neben den zahlreichen Aktionen (*pleiotropic actions*) in der Regulation der zellulären immunologischen sowie inflammatorischen Antwort. Die Stimulation des Immunsystems führt durch freigesetzte Zytokine zur Stimulation der HPA-Achse und Freisetzung von Glukokortikoiden, die wiederum antiinflammatorische und immunsuppressive Eigenschaften haben.

Die immunologischen Faktoren spielen eine Schlüsselrolle für diese bidirektionale Kommunikation zwischen Immunsystem und neuroendokrinen System (TURNBULL und RIVIER 1999).

#### 3.1 Immunzellen und Zytokine in der Nebenniere

Bis zu 20 % der gesamten Zellen der endokrinen Organe, inklusive der Nebenniere, sind von lymphatischer Herkunft. Makrophagen wurden hauptsächlich in Glomerulosazellen bei der **Maus** identifiziert (HUME et al. 1984).

Makrophagen (GONZALES-HERNANDES et al. 1994) sowie Lymphozyten (MARX et al. 1998a) wurden im physiologischen Zustand in **menschlichen** NN in allen Zonen, aber häufig in der Zona reticularis, im Übergang zum Mark, identifiziert. Makrophagen bilden Zytokine, aber Zytokine wie Interleukin 1 (IL-1), Interleukin 6 (IL-6) und Tumornekrosefaktor- $\alpha$  werden nicht nur in Makrophagen der NN, sondern auch in den parenchymalen Zellen der NN bei **Ratte** und beim **Menschen** gebildet (BESEDOVSKY und DEL REY 1996, NUSSDORFER und MAZZOCCHI 1998b, TURNBULL und RIVIER 1999).

Ihre Lokalisation und ihre Funktion sind in der folgenden Tabelle (Tab. 11) zusammengefasst.

<i>Zytokine</i>	<i>Lokalisation</i>	<i>Funktion</i>
Interleukin 1 (IL-1 $\alpha$ und IL-1 $\beta$ )	Chromaffine Zellen (Ratte, Maus) Zona reticularis (Mensch)	•die Verstärkung der immunologischen Antwort $\hat{=}$ (T-Helfer Zellen, IL-2 und Expression von IL-2 Rezeptoren, B-Zellen, Immunglobulinen, Natürliche Killerzellen)
Interleukin 6 (IL-6)	Zona glomerulosa (Ratte), Zona reticularis (Mensch)	•Differenzierungsfaktor für T-Zellen und B-Zellen •aktiviert die hämopoetischen Progenitorzellen
Tumornekrosefaktor- $\alpha$	Zona glomerulosa (Ratte), Zona reticularis (Mensch)	•immunostimulativ und vermittelt inflammatorische Antwort •stimuliert andere Wachstumsfaktoren und Zytokine

Tab. 12 Die Lokalisation und die Funktion der Zytokine in der Nebenniere.  
(aus BESEDOVSKY und DEL REY 1996, TURNBULL und RIVIER 1999)

### 3.2 Interaktion zwischen Immunsystem und Nebenniere

Die Bedeutung der Zytokine, in der Vermittlung von Wechselwirkungen zwischen der NN und dem Immunsystem, wurde von vielen Autoren beschrieben. Die Stimulation des Immunsystems führt, durch Freisetzung von Zytokinen (Tumornekrosefaktor- $\alpha$ , Interleukin IL-1, IL-2, IL-6), kaskadenförmig zur Stimulation der HPA-Achse. Der Anstieg der Zytokine führt zu einer vermehrten Freisetzung von CRH, ACTH und schließlich Glukokortikoiden. Interleukin-6 greift direkt in Regulation durch die Hypophyse ein, stimuliert ACTH und bewirkt eine vermehrte Cortisolproduktion (BESEDOVSKY und DEL REY 1996, GRIFFIN und THOMAS 1998, BETHIN et al. 2000).

Zytokine (IL-1, IL-6) wirken auch direkt auf die Nebenniere ein. Die zahlreichen Studien (in vitro bei der **Ratte**) wiesen nach, dass IL-1 und IL-6 zu einer direkten Stimulation der Glukokortikoide in der NNR führen (BESEDOVSKY und DEL REY 1996, MARX et al. 1998a, NUSSDORFER und MAZZOCCHI 1998b, TURNBULL und RIVIER 1999). IL-6 sowie IL-6 Rezeptoren wurden beim **Menschen** hauptsächlich in der Zona reticularis und in der inneren Zona fasciculata nachgewiesen. Die langfristige Gabe von IL-6 führt beim **Menschen** zu einer vermehrten

Glukokortikoidsynthese bei bereits supprimierten ATCH-Werten. Das weist auf eine langfristige Regulation von IL-6 innerhalb der Nebenniere hin (PÄTH et al. 1997).

IL-1 $\beta$  führte in isolierten Glomerulosazellen der **Ratte** zu einer verminderten Angiotensin-stimulierten Aldosteron-Synthese (ANDREIS et al. 1992). HANLEY et al. (1992) demonstrierten in der primären Kultur der **bovinen** adrenokorticalen Zellen, dass Interleukin-1 $\beta$  nicht direkt die Steroidogenese stimuliert, aber langfristig (ca. nach 72 Stunden) eine Vergrößerung der Faszikulata- und Retikularis-zellen bewirkt.

Lokale freigesetzte Zytokine der Nebenniere werden durch bakterielle Endotoxine (Lipopolysaccharide), Stress und Steroidagonisten, wie ACTH und Angiotensin II, kontrolliert, wobei diese hauptsächlich auf parakrinem Wege ablaufen. IL-1  $\beta$  stimuliert das intraadrenale CRH / ACTH- System, welches nicht nur an einer akuten Stimulation der Steroidsekretion als Notfallfunktion, sondern auch an der Steuerung des NN-Wachstums beteiligt ist (NUSSDORFER und MAZZOCCHI 1998b).

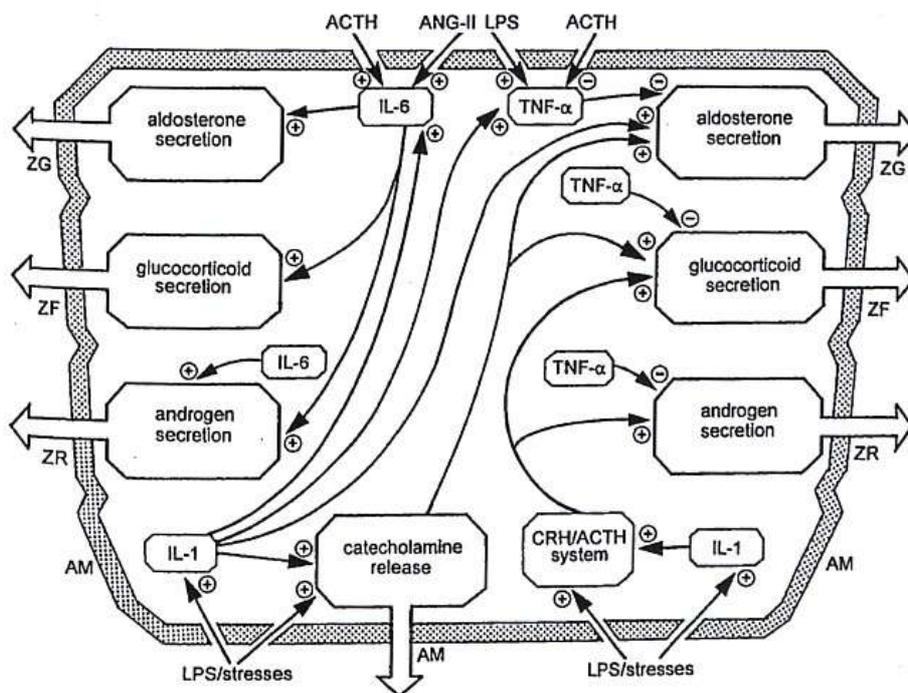


Abb. 46 Schematische Darstellung der möglichen Interaktion zwischen lokalen freigesetzten Zytokinen in der NN sowie Zytokine Effekte auf Steroidhormonen und Katecholamin-Synthese.

LPS Lipopolysaccharide; TNF Tumornekrosefaktor- $\alpha$ ; Interleukin IL-1, IL-6;

ANG-II Angiotensin II; ZG– Zona glomerulosa; ZF– Zona fasciculata;

ZR– Zona reticularis; AM– Nebennierenmark;  $\rightarrow\oplus$  fördert;  $\rightarrow\ominus$  hemmt;

(aus NUSSDORFER und MAZZOCCHI 1998b).

## F. Physiologie der Nebenniere

### 1. Nebennierenrindenhormone

Die drei Schichten der NNR besitzen eine unterschiedliche Ausstattung an Enzymen und Membranrezeptoren, welche die Synthese ihrer charakteristischen Endprodukte, Mineralokortikosteroide, Glukokortikosteroide (GC) und Androgene, gewährleisten. Alle Kortikosteroide entstammen dem Vorläufer Cholesterol. Sie werden durch spezifische Enzymsysteme zu den unterschiedlichen bioaktiven Endprodukten synthetisiert. Jeder Zone-spezifische Zelltyp ist individuell mit Enzymen ausgestattet, so dass jede Zone ein charakteristisches Steroidhormon produzieren kann (KEEGAN und HAMMER 2002).

	<i>Zona glomerulosa</i>	<i>Zona fasciculata</i>	<i>Zona reticularis</i>
Lokalisation in der NNR	Äußere Zone	Mittlere Zone	Innere Zone
Stimulus	Angiotensin II (ACTH)	ACTH	ACTH
primäre Membranrezeptoren	Angiotensin II Rezeptor	MC 2R (Mineralokortikoid Rezeptor)	MC 2R
spezifische Enzymaktivität	CYP11B2 (=P450c 11B2)	CYP17; CYP11B1 (=P450c 11B1)	CYP17 (=17 $\alpha$ -Hydroxylase und 17,20-Lyase)
Produzierte Hormone	Mineralokortikosteroide	Glukokortikosteroide	Sexualsteroid
Funktion	Regulation des intravaskulären Volumens	Glukose Homöostase; Mobilisieren vom Energievorrat	Adrenarche; Wohlbefinden
bei Mangel	Hyponatriämie; Hyperkaliämie; Hypotension	Hypoglykämie; Fehlen der Stressantwort	nicht bekannt

Tab. 13 Eine Übersicht der funktionellen Zonen der NNR.  
(aus KEEGAN und HAMMER 2002)

## 1.1 Synthese der Kortikosteroide

Nebennierenrindenhormone wirken nicht direkt auf den Zellstoffwechsel, sondern induzieren im Zellkern, vom Genom ausgehend, die Bildung spezifischer Enzyme im Zytoplasma. Für die adrenale Steroidogenese sind vor allem die cholesterolseitenketten-spaltenden Enzyme erforderlich. Die Biosynthese aller Steroidhormone unterliegt komplexen Kaskaden von Umwandlungsenzymschritten. Die Biosynthese der Nebennierensteroiden wird in Abbildung 48 dargestellt.

1.) Die erste Reaktion ist die Umwandlung von Cholesterol, dem Vorläufer aller Kortikosteroide, zu Pregnenolon durch das Enzym P450 scc (Side-chain- cleavage-Enzym oder Desmolase). Der wichtige Transport von Cholesterol zur inneren Mitochondrienmembran wird durch das ATCH-stimulierbare Protein StAR (steroidogenic acute regulatory protein) gesteuert.

2.) Pregnenolon verlässt die Mitochondrien und wird im glatten endoplasmatischen Reticulum weiter umgesetzt. Pregnenolon wird durch das Enzym P450c17 zu  $17\alpha$ -Hydroxypregnenolon hydroxyliert oder durch das Enzym  $3\beta$ -HSD zu Progesteron dehydrogeniert und isomerisiert.

3.) Bei der Synthese von Cortisol folgen weitere Reaktionen durch  $3\beta$ -HSD ( $3\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase), P450c21 (21-Hydroxylase), P450c11B1 (11 $\beta$ -Hydroxylase).

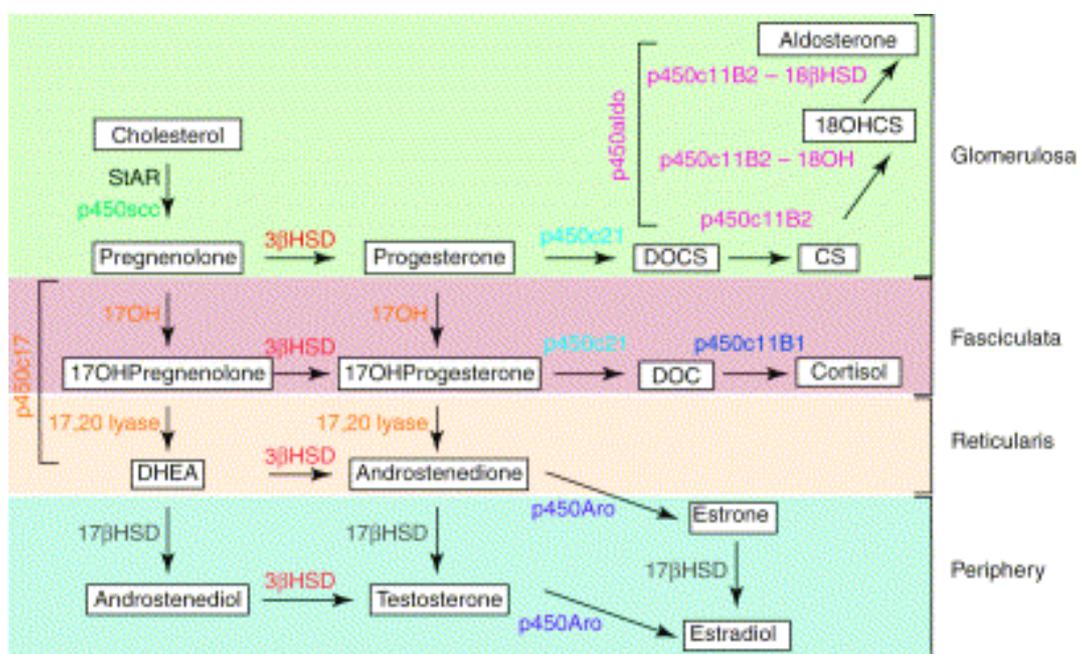
4.) Wenn das Enzym P450c17 fehlt, bei gleichzeitiger Anwesenheit von Enzym  $3\beta$ -HSD, verläuft die Reaktion in Richtung Mineralokortikoidsynthese.

Die wichtigen Enzyme sind P450 scc (Desmolase), P450 c17 ( $17\alpha$ -Hydroxylase),  $3\beta$ -HSD ( $3\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase), P450 c21 (21-Hydroxylase), P450 c11B1 (11 $\beta$ -Hydroxylase) und P450 c11B2 / ald (Aldosteronsynthase) (CONLEY und BIRD 1997, ISHIMURA und FUJITA 1997, WHITE und SPEISER 2000).

Der P 450 c17 Enzym-Komplex ( $17\alpha$ -Hydroxylase und 17, 20-Lyase) ist lokalisiert in der Zona fasciculata / reticularis bei **Mensch, Rind, Schwein** und **Meerschweinchen**, während dieser beim **Nager** fehlt. Deshalb läuft die Reaktion in Richtung Corticosteronsynthese beim **Nager**.

Der  $3\beta$ -HSD, P450 c17 Enzym-Komplex und P450 c21 sind in Mikrosomen lokalisiert, während sich P450 scc und P450 c11B1/B2 in der Mitochondrienmembran befinden. So finden die Umwandlung von Cholesterol zu Pregnenolon, sowie der letzte Schritt der Kortikosteroidsynthese in den Mitochondrien, bzw. andere Zwischenschritte in den

Mikrosomen statt (CONLEY und BIRD 1997, ISHIMURA und FUJITA 1997, ENGELBRECHT und SWART 2000). CHERRADI et al. (1994) ermittelten jedoch die **bovine** 3 $\beta$ -HSD-Aktivität sowohl in Mitochondrien als auch in Mikrosomen.



TRENDS in Endocrinology & Metabolism

Abb. 47

Eine Übersicht der adrenalen Steroidsynthese in der **menschlichen** NNR.

DOCS Deoxycorticosteron; 18OHCS 18-Hydroxylase Corticosteron;

CS Corticosteron; DOC Deoxycortisol; DHEA Dehydroepiandrosteron;

17OHPregnenolone 17 $\alpha$ -Hydroxypregnenolon;

17OHProgesterone 17 $\alpha$ -Hydroxyprogesteron;

P450 scc (side-chain cleavage Enzyme / Desmolase);

P450 c17 Enzyme Komplex mit 17OH (17 $\alpha$ -Hydroxylase) und 17,20-Lyase;

P450 c21 (21-Hydroxylase); P450Aro (P450-Aromatase);

P450 aldo (Aldosteronsynthase)-Komplex mit P450 c 11B2 (11 $\beta$ 2-Hydroxylase), 18 OH (18-Hydroxylase) und 18  $\beta$  HSD (18  $\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase);

P450 c11B1 (11  $\beta$ 1-Hydroxylase);

3 $\beta$  -HSD (3 $\beta$  -Hydroxysteroid-Dehydrogenase);

17  $\beta$  HSD (17 $\beta$  - Hydroxysteroid-Dehydrogenase);

StAR steroidogenic acute regulatory protein (KEEGAN und HAMMER 2002).

Der *Transforming growth factor*  $\beta$  1 (TGF  $\beta$ 1) reguliert die StAR- und P450c17-Synthese als negativer Regulator in **bovinen** (LE ROY et al. 2000) und **menschlichen** (LEBRETHON 1994) adrenokortikalen Zellen. In **bovinen** adrenokortikalen Zellen

wirken *Insulin-like growth factor* (IGF-I) stimulierend, und Angiotensin II (AT II) sowie *Transforming growth factor*  $\beta$ 1 (TGF  $\beta$ 1) hemmend auf die ACTH-induzierte Cortisol-Produktion, wobei auch die StAR-Aktivität reguliert wird (LE ROY et al. 2000).

Die Enzymaktivität weist bei verschiedenen Tierarten und Rassen Unterschiede auf.

Beispielsweise gilt die Angola-**Ziege** als eine sehr stressempfindliche Rasse im Vergleich zu anderen Rassen. Nach Untersuchungen von ENGELBRECHT und SWART (2000) ist die P450 c17-Enzymaktivität bei der Angola **Ziege** niedriger als bei der Boer-**Ziege** oder dem Merino-**Schaf**, was zu einer vermehrten Cortisolbildung bei dieser Rasse führt.

Die Enzymaktivitäten in verschiedenen NNR-Zonen sind die Voraussetzung für die Synthese von Steroidhormonen. An allen Stellen der komplizierten Synthesekaskaden in der NN können Entwicklungsstörungen und funktionelle Störungen aufgrund von Enzymdefekten auftreten (STRTAKIS und BOSSIS 2004).

Die aktuellen Bezeichnungen der Steroidogenesenzyme sind in der folgenden Tabelle (Tab. 14) zusammengefasst.

<i>Allgemeiner Name</i>	<i>"alter" Name</i>	<i>Gegenwärtiger Name</i> <i>(Gen eines Cytochrom p 450-Enzyms)</i>
Seitenkettespaltungenzym; Desmolase	P450 <sub>SCC</sub>	CYP11A
3-beta-Hydroxysteroid-Dehydrogenase	3 $\beta$ -HSD	3 $\beta$ -HSD
17 alpha-Hydroxylase/17,20 Lyase	P450 <sub>C17</sub>	CYP17
21-Hydroxylase	P450 <sub>C21</sub>	CYP21
11-beta-Hydroxylase Typ 1	P450 <sub>C11</sub> P450 <sub>C11 B1</sub>	CYP11B1
Aldosteronsynthase (11-beta-Hydroxylase Typ 2)	P450 <sub>aldo</sub> P450 <sub>C11 B2</sub>	CYP11B2
Aromatase	Aro <sub>P450</sub>	CYP19

Tab. 14 Die neue Bezeichnung der Enzyme der Steroidsynthese.  
(ROSOL et al. 2001, AUSTGEN et al. 2003, VINSON 2003, STRTAKIS und BOSSIS 2004)

BOON et al. (1997) ermittelten die Unterschiede der morphologischen und enzymatischen Aktivität bei der Aldosteronsynthese zwischen den Spezies.

Während die Aldosteronsynthese durch CYP11B2 in den Glomerulosazellen und die Glukokortikoidsynthese durch CYP11B1 in den Faszikulatazellen beim **Menschen** und **Nagern** kontrolliert wird, wurde beim **Schaf** und **Schwein** nur ein CYP11B-Enzym gefunden. Enzym CYP 11B wird in allen Zonen der NNR bei obengenannten Tieren exprimiert und vermittelt die Bildung von Aldosteron sowie Cortisol. Obwohl beim **Rind** bis jetzt fünf CYP 11 B-Enzyme in allen Zonen der NNR identifiziert wurden, scheint die Aldosteronsynthese nur in der Zona glomerulosa begrenzt zu sein (BOON et al. 1997, LUMBER et al. 1999). Als Grund dafür, vermuteten HALL et al. (1991) das Fehlen des Elektronentransportsystems bei der Konversion von Deoxycortisol zu Aldosteron, in der Mitochondrienmembran der Zona fasciculata.

Die Enzymaktivität und die Syntheserate sind wichtig bei der Steroidogenese, da die Steroidhormone im Gegensatz zu den Katecholaminen nicht gespeichert werden können.

Aufgrund ihrer lipophilen Eigenschaften können Glukokortikoide die Zellmembran passieren und an intrazelluläre zytoplasmatische Glukokortikoid-Rezeptoren (GR) in den Zielorganen binden (LUMBERS 1999). Anschließend kommt es zur Translokation des Hormon-Rezeptor-Komplexes in den Zellkern, zur Regulation responsiver Gene und letztlich zur Proteinsynthese. Hierbei werden vermehrt katabole Enzyme sowie Enzyme für die Glukoneogenese und Hemmproteine, wie das Phospholipase A2-hemmende Lipocortin, gebildet (LÖSCHER et al. 2002).

## 1.2 Glukokortikosteroide (GC)

Seitdem HANS SELYE, einer der Stressforschungsgründer, in den 30er Jahren über zahlreiche Glukokortikoidwirkungen auf das Zielgewebe, beispielsweise von NNR-Hypertrophie, Thymus- und andere lymphatische Gewebeinvolutions, sowie Magen-Darm-Geschwüren berichtete, und HENCH et al. (1949) die entzündungshemmende Wirkung des GCs entdeckten, werden GC bei einer Vielzahl unterschiedlicher Erkrankungen therapeutisch eingesetzt. Bei **Mensch**, **Schwein**, **Rind** und **Hund** ist Cortisol, bei **Kaninchen**, **Maus** und **Ratte** Corticosteron das wichtigste Glukokortikoid. Das **Nagetier** kann kein Cortisol produzieren, weil P 450 c17-Enzym-Komplex (17 $\alpha$ -Hydroxylase und 17,20-Lyase) fehlt (ISHIMURA und HUIJITA 1997).

Beim **Wiederkäuer** kommen Cortisol und Corticosteron etwa in gleichen Mengen vor (DÖCKE 1994, ISHIMURA und HUIJITA 1997).

### 1.2.1 Physiologische Wirkungen

Die Funktionen der GC sind vielfältig.

GC fördern:

- 1.) Katabole Wirkung vor allem auf Strukturproteine mit der Folge einer vermehrten Bereitstellung glukoplastischer Aminosäuren und einer negativen N-Bilanz.
- 2.) Gesteigerte Glukoneogenese aus Aminosäuren, erhöhte Glukoseaufnahme in die Leber und Steigerung der Glykogensynthese.
- 3.) Förderung der lipolytischen Wirkung von Glukagon.
- 4.) GC erhöhen die Potenz der Wirkung einiger wichtiger endogener Signalsubstanzen. So wird die Empfindlichkeit von adrenozeptoren gegenüber Katecholaminen und anderen vasokonstriktorisches Substanzen durch GC deutlich erhöht (LÖSCHER et al. 2002).

Neben ihrer hauptsächlich katabolen Wirkungen auf den Kohlenhydrat-, Eiweiß- und Fettstoffwechsel sowie Elektrolyt- und Wasserhaushalt, haben GC vor allem entzündungshemmende und immunsuppressive Wirkungen.

GC hemmen:

- 1.) Die Synthese oder Freisetzung von Arachidonsäuremetaboliten (z.B. Prostaglandinen, Leukotrienen),
- 2.) Den Plättchen-aktivierenden Faktor (PAF),
- 3.) Den Tumor-Nekrose-Faktor (TNF),
- 4.) Interleukin-1, 2,
- 5.) Plasminogen-Aktivator in neutrophilen Granulozyten (SCHMUTZLER 1995).

Diese starke anti-inflammatorischen und immunsuppressiven Eigenschaften werden therapeutisch zur Unterdrückung inflammatorischer, autoimmuner oder allergischer Reaktionen genutzt. GC supprimieren durch Transkriptionsfaktoren die Synthese proinflammatorischer Zytokine und beeinflussen die zelluläre Immunität. Diese Wirkungen schützen den Organismus in Belastungssituation vor übermäßigen Abwehrreaktion (SAPOLSKY et al. 2000).

In jüngster Zeit führen eine ganze Reihe neuer Erkenntnisse zu einer weiteren Differenzierung der Glukokortikoidwirkungen auf das Immunsystem.

GC beeinflussen zusammen mit DHEA/DHEAS die Konversion der T-Lymphozyten. Dabei führen GC zu einer Immunantwort zugunsten der T-Helferzellen 2 (Th 2), welche eine wichtige Rolle im Immunsystem spielen. Ferner induzieren GC die Apoptose der Thymozyten und T-Lymphozyten (WOLKERSDÖRFER 1999, SAPOLSKY et al. 2000,

REIHERDT et al. 2001). Besonders kommt es bei Steroid-empfindlichen Spezies zu regressiven Veränderungen am lymphatischen Gewebe durch Apoptose (GRIFFIN und THOMSON 1998).

Der Glukokortikoid-Rezeptor (GR) bindet hierzu entweder an spezifische DNA-Elemente und aktiviert dadurch die Genexpression, oder er moduliert die Genaktivität durch Wechselwirkung mit anderen Transkriptionsfaktoren wie AP-1 oder NF- $\kappa$ B (*nuclear factor kappa*), die an der Aktivierung immunologisch relevanter Gene beteiligt sind (REIHERDT et al. 2001, MINER 2002). So üben die Glukokortikoide auf zellulärer und molekularer Ebene nicht nur hemmenden, sondern auch stimulierenden Effekt selektiv auf die Immunreaktion aus (GALON et al. 2002).

### 1.2.2 Regulation

Die der GC-Synthese wird durch die unterschiedlichen Hormonen, von einer Vielzahl unterschiedlicher Systeme, sowohl durch die Aktivierung einer neuroendokrinen Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HPA-Achse), als auch durch ACTH-unabhängige direkte Aktivierung der adrenalen neuronalen Substrate gesteuert.

Es besteht eine Interaktion zwischen der ACTH-Regulation (HPA-Achse), der non-ACTH-Regulation (neuronale Regulation und Immunsystem) und der intraadrenalen Regulation (BORNSTEIN und CHROUSOS 1999).

#### 1.2.2.1 ACTH-Regulation

Hinweise auf die Existenz einer hypophysär-adrenalen Achse kamen von P. E. SMITH im Jahre 1930. Der, die NN regulierende, hypophysäre Faktor (ACTH) wurde 1954-55 erstmals von BELL und LI bei **Schaf** und **Schwein** beschrieben und isoliert. 1955 beschrieben SAFFRAN et al. sowie GUILLEMIN und ROSENBERG die Existenz des Corticotropin releasing factors/Hormone (CRF/CRH), und diese wurden 1981 von VALE et al. aus dem Hypothalamus des **Schafes** synthetisiert (ORTH und KOVACS 1998).

Die Glukokortikoidsekretion unterliegt der Kontrolle eines fein abgestimmten Rückkopplungssystems von Hypothalamus, Hypophyse und Nebenniere (HPA-Achse). CRH (Korticotropin-releasing hormone) und AVP (Arginin Vasopressin) werden unter dem Einfluss des Zentralnervensystems aus der medianen Eminenz (*Eminentia medialis*) des Hypothalamus in das portale System ausgeschüttet, die den Stimulus, zur

Sekretion von ACTH im Hypophysenvorderlappen (HVL) vermittelt.

CRH spaltet das "Precursormolekül", Proopiomelanocortin (POMC) der kortikotropen Zellen enzymatisch in verschiedene Substanzen, ACTH sowie  $\gamma$ -Lipotropin,  $\beta$ -Endorphin und andere Spaltprodukte, die in den melanotropen Zellen entstehen, wie  $\alpha$ -Melanotropin ( $\alpha$ -MSH),  $\beta$ -Melanotropin ( $\beta$ -MSH) und corticotropin-like intermediate lobe peptide (CLIP). CRH kommt in verschiedenen Kerngebieten des Hypothalamus, vor allem im Nucleus paraventricularis vor. CRH stimuliert die POMC-Synthese und ACTH Sekretion.

Durch die Bindung des CRH, sowie des AVP, an spezifische Rezeptoren im HVL wird sowohl die Freisetzung (CRH/AVP), als auch die Neuproduktion von ACTH induziert. ACTH reguliert die Produktion der Nebennierenrindensteroiden. Während die Gabe von CRH allein zu einer ACTH-Sekretion führt, regt AVP selbst die ACTH-Freisetzung nur schwach an, wirkt aber synergistisch mit den Effekten von CRH auf eine ACTH-Freisetzung. Die an dieser Regulation beteiligten Hormone, deren Biosynthese und Feinabstimmung in Rückkopplungssystemen, wurden von einer Vielzahl von Autoren beschrieben (WILCKENS und SCHULTE 1995, MENGE und ZIEGLER 1997, ORTH und KOVACS 1998, ENGLER et al. 1999, LIGHTMAN et al. 2002).

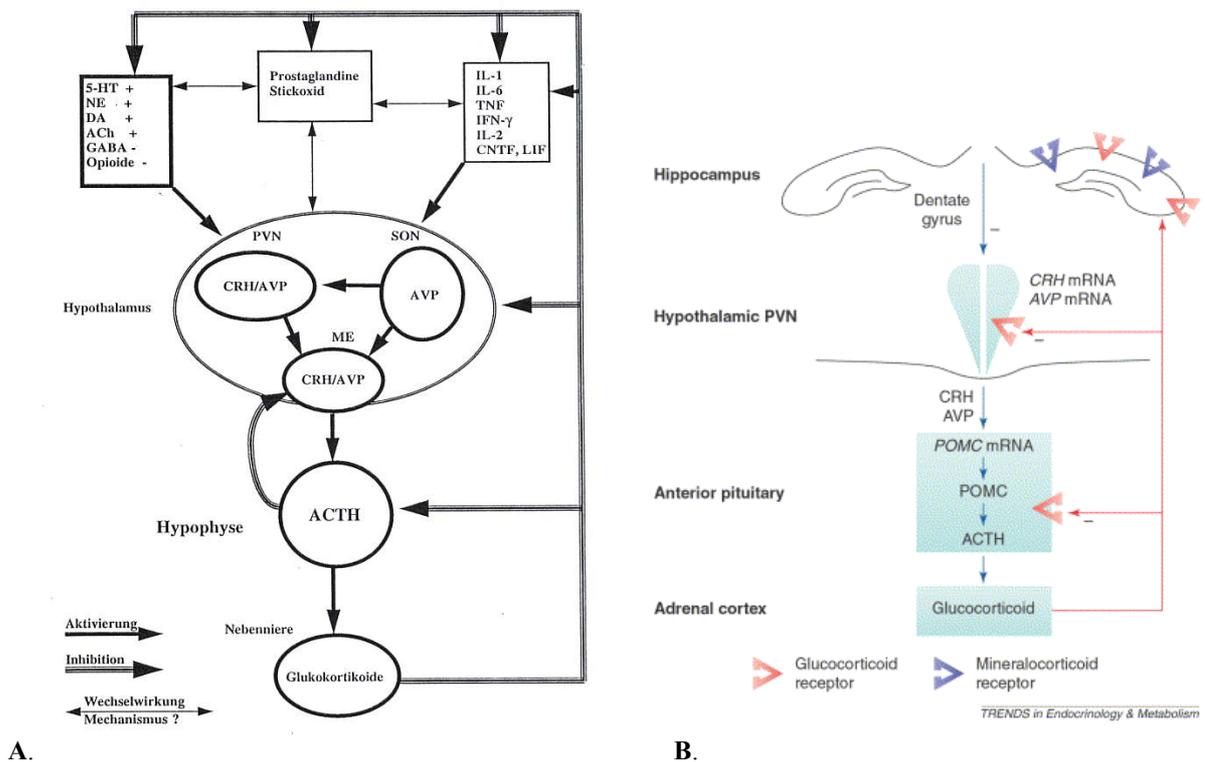


Abb. 48 A. Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HPA-Achse) und der mögliche Einfluss dieser Systeme.

5-HT—Serotonin; NE—Noradrenalin; DA—Dopamin; Ach—Azetylcholin; GABA—Gammahydroxybuttersäure; IL-1—Interleukin-1; IL-6—Interleukin-6; TNF—Tumornekrosefaktor- $\alpha$ ; IFN- $\gamma$ —Interferon gamma; IL-2—Interleukin-2; CNTF—Ciliary Neurotropic Factor; LIF—Leukemia Inhibitory Factor; PVN—Nukleus Paraventricularis; SON—Nucleus Supraopticus; ME—Mediane Eminenz (WILCKENS und SCHULTE 1995).

B. Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HPA-Achse) und das Glukokortikoid-Feedbacksystem.

Glukokortikoid-Rezeptoren (GR) und Mineralokortikoid-Rezeptoren (MR); (MATTEWS 2002).

Das Glukokortikoid-Feedbacksystem wird über Glukokortikoid-Rezeptoren (GR) und Mineralokortikoid-Rezeptoren (MR) vermittelt. Im Hippokampus weisen Glukokortikoide höhere Affinität an den MR als an den GR auf, so dass die Mineralokortikoid-Rezeptoren unter Basalbedingungen besetzt werden, während die Glukokortikoid-Rezeptoren erst bei der erhöhten Cortisol-Konzentration (z. B. während des Stresses) besetzt werden. Somit tragen die Mineralokortikoid- / Glukokortikoid-Rezeptoren im Hippokampus zu der Regulation des Rückkopplungssystems wesentlich

bei (SAPOLSKY et al. 2000, MATTEWS 2002).

Außer CRH / AVP stimulieren eine Reihe von Neurotransmittern und Hormonen, wie Adrenalin, Noradrenalin, VIP, Angiotensin II, und Oxytozin, die Freisetzung des ACTH (MINTON 1994, BORNSTEIN und CHROUSOS 1999, DELARUE et al. 2001).

ACTH-Freisetzung hemmende Vertreter sind ANP (*atrial natriuretic peptid*), TRH (*thyrotrophin-releasing-hormone*), Lipocortin-1, Adrenomedullin (JESSOP 1999) und Leptin (CHERRADI et al. 2001).

Es wird diskutiert, dass der Hypothalamus nicht nur stimulierende, sondern auch hemmende Regulation auf eine ACTH- Sekretion und POMC-Biosynthese ausübt, wobei eine hemmende Regulation durch die unidentifizierte Substanz, *corticotropin release-inhibitory factor* (CRIF) vermittelt werden könnte (ENGLER et al. 1999).

In der Studie von VASELY et al. (2001) wurde nachgewiesen, dass *atrial natriuretic Hormone, Vessel Dilator, long-acting natriuretic Hormone, und kaliuretic Hormone* die zirkulierenden Konzentrationen von CRH, ACTH und Cortisol vermindern. VASELY et al. (2001) vermuteten, dass diese vier Peptidhormone, die die direkt zirkulierende Konzentrationen von CRH beim **Menschen** hemmen, *corticotropin release-inhibitory factor* (CRIF) sein können.

Während CRH die wirksamsten ACTH-sezernierenden-Hormone bei den meisten Säugetieren sind, erscheint AVP bei **bovinen** (LIU et al. 1990) und **ovinen** (LIU et al. 1990, MINTON 1994) Spezies gleich wirksam oder sogar wirksamer als CRH.

CRH / ATCH wurden außerhalb des Zentralnervensystems in zahlreichen Geweben, auch in der NN, bei **Mensch, Kalb** und bei **Ratte** gefunden. Diese intraadrenale CRH werden durch Interleukin-Stimulation (IL-1 $\beta$ ), während einer aktiven Phase der Immunantwort, ausgeschüttet. Nachfolgend wird eine intraadrenale CRH-ACTH-Achse aktiviert, die zur GC-Sekretion führt (VINSON et al. 1994, NUSSDORFER und MAZZOCCHI 1998b).

Glukokortikoide, ACTH und CRH werden episodisch sezerniert, wobei Amplitude und Frequenz der einzelnen Episoden durch einen zirkadianen Rhythmus, homöostatische- und Stress-Signale reguliert werden (CHROUSOS 1998).

Die Freisetzung von CRH, ATCH und GC erfolgt episodisch bzw. pulsatil, woraus ein stabiler zirkadianer Rhythmus mit sekretorischen Episoden resultiert, der

tierartspezifisch ist. Zusätzlich wird der Cortisol-Spiegel von Alter, Geschlecht und physiologischen Zustand (z. B. Gravidität, Laktation) beeinflusst. Das Sekretionsmuster zwischen dem zeitlichen Auftreten von Cortisol- und ACTH weist eine enge Korrelation auf (DÖCKE 1994, KEMPPAINEN und PETERSON 1996).

Schon sehr früh wurde ein zirkadianer Rhythmus der Cortisolsekretion der NNR bei **Mensch** (PINCUS 1943), **Pferd**, **Schwein** (BOTTOMS et al. 1972) beobachtet. Auch beim **Schaf** (FULKERSON und TANG 1979) und **Rind** (THUN et al. 1981) wurden ein episodischer, zirkadianer Rhythmus nachgewiesen. Beim **Menschen** und bei den oben genannten **Tieren** wurden ein Cortisolkonzentrationsmaximum in den frühen Morgenstunden (04.00-08.00 Uhr) und ein Cortisolkonzentrationsminimum am Abend beobachtet. Bei der **Katze** stellten KEMPPAINEN und PETERSON (1996) keinen zirkadianen Rhythmus fest, aber einen zirkadianen Rhythmus bei der  $\beta$ -Melanotropin-Sekretion bei 37 % der untersuchten Katze, wobei das Maximum am Abend (24-25 Uhr) liegt. ALEXANDER und IRVINE et al. (1994) stellten fest, dass ein zirkadianer Rhythmus beim **Pferd**, das in eine neuartige Umgebung gebracht wird, vorübergehend gestört wird. Das geht aus verschiedenen Untersuchungen mit verschiedenen Ergebnissen hervor.

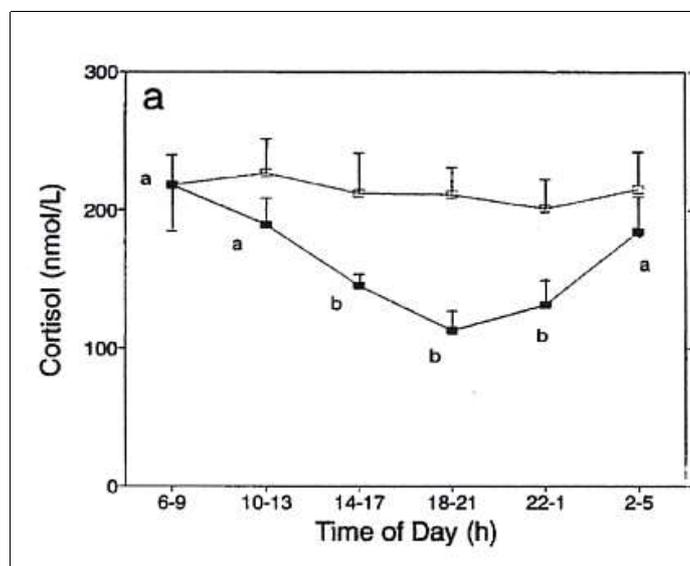


Abb. 49 Durchschnittliche Plasma Cortisolkonzentrationen beim **Pferd**.

- Pferde auf der Koppel zeigen einen deutlichen zirkadianen Rhythmus;
- Pferde in einem ungewohnten Stall zeigen erhöhte Cortisolkonzentrationen, wobei der Höchstwert unverändert bleibt (aus ALEXANDER und IRVINE 1994).

KEMPPAINEN und SARTIN (1984) sowie KOYAMA et al. (2003) stellten keinen zirkadianen Rhythmus beim **Hund** fest. Beim **Hund** liegt auch das Cortisolkonzentrationsmaximum zwischen 10.00 und 13.00 Uhr, wobei im Gegensatz zum **Menschen** ein zirkadianer Rhythmus nicht so ausgeprägt ist (KOLEVSKÁ et al. 2003). Jedoch stellten KOLEVSKÁ et al. (2003) keinen zirkadianen Rhythmus beim **Arbeitshund** (z. B. Polizeihund) fest und vermuteten, dass dieser beim **Hund** abhängig von wesentlichen Änderungen des Tagesablaufs auftritt.

Auf Einwirkungen der verschiedenen Zytokine auf die HPA Achse wurden in Kapitel E. 3.2 hingewiesen. Das Immunsystem stellt einen weiteren wichtigen Regulator der HPA-Achse dar. Die Stimulation des Immunsystems (z. B. durch einen infektiösen Stimulus) führt durch Freisetzung von Zytokinen, wie Interleukin-1, Interleukin-6 und Tumornekrose-Faktor, kaskadenförmig zur Stimulation der HPA-Achse und somit zu einer Freisetzung von Glukokortikoiden aus der NNR (MARX et al. 1998a und 1998b, TURNBULL und RIVIER 1999).

#### **1.2.2.2 Non-ACTH Regulation (neuronal- und Immunsystem)**

Eine große Anzahl experimenteller Ergebnisse wiesen darauf hin, dass die Steroidogenese der Nebennierenrinde unabhängig von der HPA-Achse auch neuronal stimuliert werden kann (siehe Kap.D. 5).

Seitdem die adrenale Innervation bei der Regulation der Steroidogenese als ein zusätzlicher Regulationsmechanismus bekannt ist, ist die dominante Regulationsrolle von ACTH geschwächt (BASSETT und WEST 1997).

ULRICH-LAI und ENGELAND (2002) vermuten, dass die Splanchnikusnerven durch Freisetzung von verschiedenen Neurotransmittern, die direkt die ACTH Rezeptor-Funktion modulieren oder indirekt, durch Beeinflussung des adrenalen Blutflusses, die GC-Sekretion regulieren.

Es gibt zahlreiche Hinweise darauf, dass die Nebennierenrindenfunktion durch Neurotransmitter und Neuropeptide des Nebennierenmarks parakrin reguliert wird (siehe Kapitel E. 2).

EHRHART-BORNSTEIN et al. (1998) bestätigten den parakrinen Effekt zwischen chromaffinen und kortikalen Zellen bei **Rinder**-NN in der primären Kultur. Die isolierten **bovinen** kortikalen Zellen, die keinen Kontakt mit chromaffinen Zellen haben, verlieren ihre normale Kapazität, GC zu produzieren.

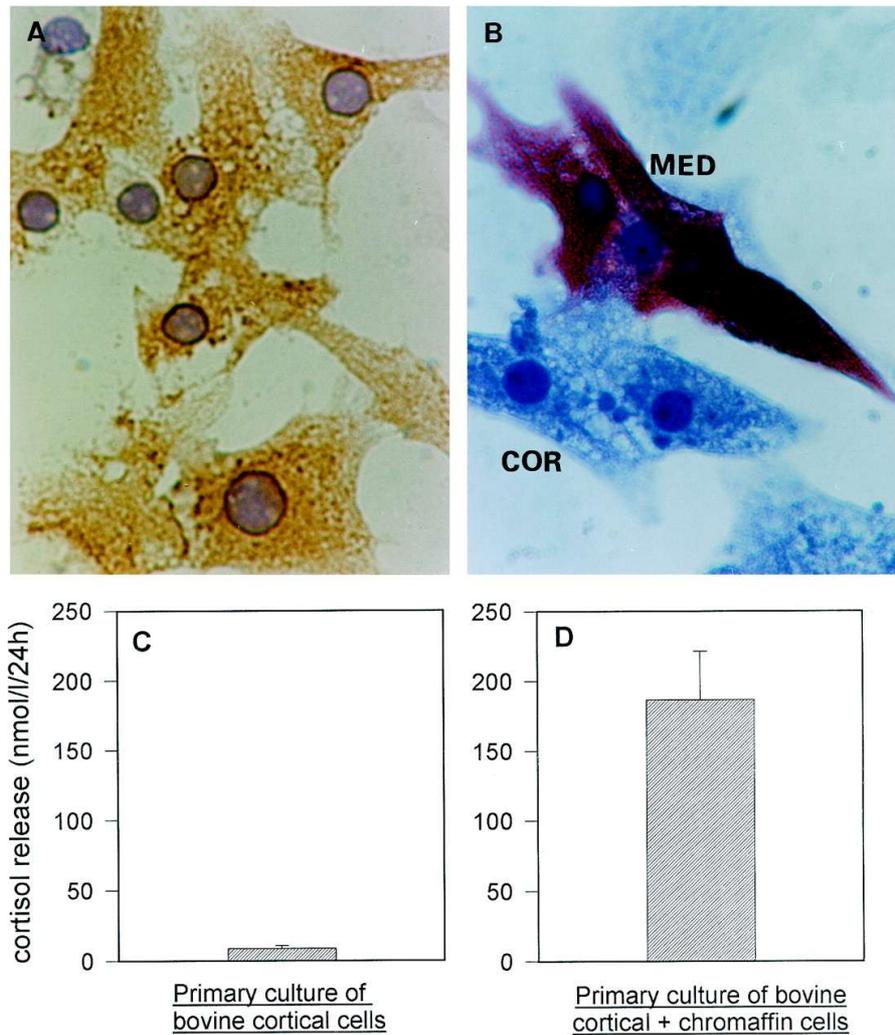


Abb. 50

In der primären Kultur der **bovinen** adrenokortikalen Zellen.

**A**–In der primären Kultur der **bovinen** adrenokortikalen Zellen (adrenokortikalen Zellen immungefärbt gegen die 17 $\alpha$  Hydroxylase).

**B**–Die **bovinen** adrenokortikalen Zellen kultiviert zusammen mit den chromaffinen Zellen (chromaffinen Zellen immungefärbt gegen Chromogranin A).

COR– die adrenokortikalen Zellen; MED–die adrenomedullären Zellen;

**C, D** zeigen die jeweils freigesetzte Cortisolmenge;

(aus EHRHART-BORNSTEIN et al. 1998).

Auch die Interaktion zwischen Steroiden und verschiedenen Wachstumsfaktoren ist bekannt. Einerseits kodieren Steroidhormonkomplexe die Wachstumsfaktoren wie Insulin-like growth factor (IGF), transforming growth factor (TGF- $\alpha$ , $\beta$ ) und epidermal growth factor (EGF), welche dann erst den steroidbezogenen Effekt zeigen. Andererseits wirken diese Wachstumsfaktoren auf die Steroidproduktion (BORNSTEIN und

CHROUSOS 1999). TGF- $\beta$  hemmt die ACTH-stimulierte Cortisolproduktion und die agonist-stimulierte Aldosteronproduktion in den **bovinen** adrenokortikalen Zellen (LE ROY et al. 2000).

Neue molekulare Untersuchungen zeigen, dass die Aktivität von SF-1 die "steroidogenic acute regulatory protein" (StAR)-Aktivität und somit die Steroidogenese induziert, während die Aktivität von DAX-1 diese unterdrückt (OSMAN 2002).

KAMINSKA et al. (2000) zeigten, dass in vivo Prolaktin (PRL) zu einem signifikant erhöhten Plasma- und NN-Cortisolspiegel beim **Schwein** führt. Zusätzlich stimuliert in vitro Prolaktin die Freisetzung von Cortisol in **porcinen** adrenokortikalen Zellen. Auf einen stimulierenden Effekt von PRL auf die **porcine** adrenale Steroidogenese wird hingewiesen.

### 1.3 Mineralokortikosteroide

Salzretinierende Eigenschaften in der NN produzierten Substanzen, wurden bereits 1916 vermutet, nachdem in adrenaletomierten **Hunden** eine Hyponatriämie und Hyperkaliämie beobachtet wurde. GREEP und DEANN (1949) bereits wiesen bei der hypophysektomierten **Ratte** nach, dass die Zona glomerulosa nicht atrophisch nach Hypophysektomie wurde. Sie schlossen daraus, dass die Zona glomerulosa nicht unter corticotropem Einfluss steht. Das Mineralkortikosteroid Aldosteron wurde jedoch erst 1953 durch SIMPSON et al. aus **Rindernebnieren** isoliert und 1955 synthetisiert (HORTON 2003). Die wichtigsten Mineralokortikosteroide sind Aldosteron und Desoxycorticosteron, das ein Vorläufer von Aldosteron und Corticosteron ist.

#### 1.3.1 Physiologische Wirkungen

Die Hauptwirkung des Aldosteron besteht in der Steuerung des Natrium- und Kalium-Transports. Aldosteron beeinflusst mehrere Elektrolyte und wirkt auf den Flüssigkeitshaushalt im Körper. So beeinflusst Aldosteron die Regulation von Blutvolumen und Blutdruck (MULROW 1998, LUMBERS 1999).

Auch die Aldosteron-Wirkung auf kardiovaskuläre Funktionen, durch die schnelle Aktionen in den "vascular smooth muscle cells" und kardialen Zellen des Gefäßes, durch die Regulation der Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-Adenosintriphosphatase (Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase)-Aktivität, wird diskutiert (ALZAMORA et al. 2003).

Eine neue Studie zeigt, dass Aldosteron nicht nur endo- und parakrin, als Teil des Renin-Angiotensin Systems (RAS) wirkt, sondern auch, bisher kaum bekannt, die Lymphozyten, Monozyten oder mononukleären Zellen des peripheren Blutes, bzw. das Immunsystem beeinflusst (WEBER 2003).

### 1.3.2 Regulation

Der Regulationsmechanismus unterliegt einem komplexen, multifaktoriellen System. Die Hauptregulatoren sind das von GROSS (1958) beschriebene Renin-Angiotensin System (RAS), sowie die Kalium-Plasmakonzentration. Außerdem beeinflussen zahlreiche Substanzen wie ACTH, AVP, ANP (*atrial natriuretic Peptid*), Natrium-Plasmakonzentration, Serotonin, Katecholamine, Dopamin, Somatostatin und Adrenomedulin das System, wobei ANP, Dopamin, Somatostatin, Adrenomedullin und PAMP (*proadrenomedullin N-terminal 20 peptide*) hemmende Wirkungen aufweisen (LUMBERS 1999).

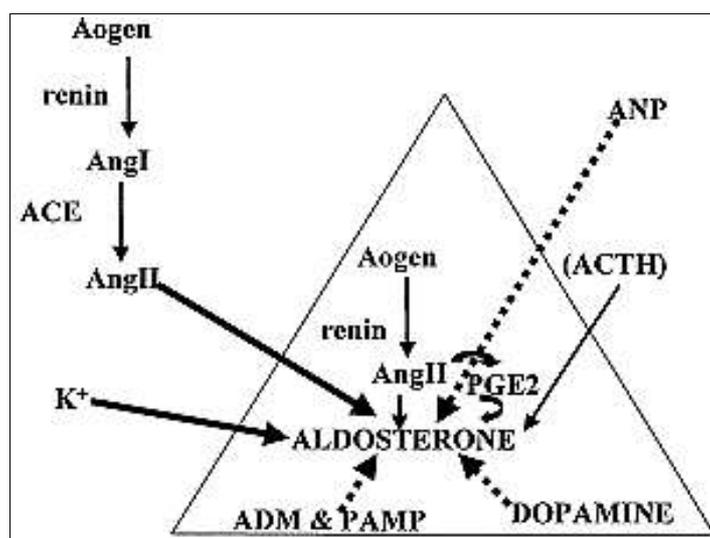


Abb. 51 Endokrine und parakrine Kontrolle der Aldosteronproduktion.

ACTH ist nur kurzfristig wirksam. Aogen–Angiotensinogen; ACE–Angiotensin Converting Enzyme; ANP–Atriales natriuretisches Peptid; ADM–Adrenomedullin; PAMP– “Proadrenomedullin N-terminal 20 peptide”;  
 —stimulierend; - - -hemmend; (aus LUMBERS 1999).

In jüngerer Zeit wurde die Existenz einer lokalen RAS (intraadrenales RAS) in verschiedenen Organen, wie z.B. Herz, Gefäßwand, Niere, Nebenniere, Uterus und Gehirn nachgewiesen (MULROW 1998, BONNET et al. 2000).

### 1.3.2.1 Renin-Angiotensin System

Das aus den Epitheloidzellen des juxtaglomerulären Apparates der Niere freigesetzte Enzym Renin steuert die Bildung von Angiotensin II (AT II), welches vasokonstriktorisch wirkt und die Aldosteronfreisetzung stimuliert, die wiederum den Blutdruck erhöht. Dabei katalysiert Renin die Umwandlung von Angiotensinogen aus der Leber zum inaktiven Dekapeptid Angiotensin I. Dieses Angiotensin I wird, mit Hilfe eines Converting-Enzyms, vor allem in der Lunge aber auch in der Niere in das hoch aktive Oktapeptid Angiotensin II umgewandelt. Die Glomerulosazellen in der NNR reagieren auf Angiotensin II über an G-Protein gekoppelte Angiotensin II Rezeptoren, die intrazelluläres  $Ca^{2+}$  mobilisieren, was zur Aktivierung der Aldosteronsynthese führt. Die Aldosteronfreisetzung hemmt wiederum die renale Reninsekretion, wodurch ein negativer Rückkopplungsmechanismus entsteht (BOON et al. 1997). AT II- Wirkungen werden über zwei Rezeptorsubtypen Typ I (AT 1) und Typ II (AT 2) vermittelt. Die wesentliche Aktivität wird durch den Rezeptor Typ I vermittelt (GUPTA et al. 1995, TANABE et al. 1998, LUMBERS 1999).

### 1.3.2.2 Intraadrenales Renin-Angiotensin System

RYAN (1967) berichtete erstmals über ein lokales, gewebständiges Renin-Angiotensin System in der NN beim **Kaninchen**. GUPTA et al. (1995) wiesen Renin und HORIBA et al. (1990) AT II in **bovinen** Glomerulosazellen nach.

Zahlreiche Untersuchungen bestätigten intraadrenale RAS. Rezeptorsubtypen Typ I sowie Typ II wurden in den Glomerulosazellen nachgewiesen (MULROW 1998, LUMBERS 1999, BONNET 2000). Rezeptor Typ I wurde nicht nur in der Zona glomerulosa, sondern auch in der Zona fasciculata beim **Schaf** nachgewiesen (VIARD et al. 1990). Eine Nephrektomie führt zu einem vermehrten Renin-Gehalt in der NNR.

Das adrenale Renin wird durch eine natriumarme Diät stimuliert und in der Zona glomerulosa sezerniert .

Die physiologische Funktion sowie die Regulationsmechanismen dieser lokalen RAS sind noch nicht vollständig geklärt. Zahlreiche Studien zeigen, dass das intraadrenale RAS nicht nur in der Regulation der Aldosteronfreisetzung, sondern auch bei der Regulation des Gefäßtonus und des Blutflusses in der Nebenniere eine Rolle spielt (MULROW 1998, LUMBERS 1999).

Seitdem MARLEY et al. (1989) erstmals lokales RAS im **bovinen** NNM (in der perfundierten NN und in chromaffinen Zellen in Kultur) nachwies, wurde es auch bei

**Ratte** und beim **Menschen** nachgewiesen (WANG et al. 2002).

Zusätzlich vermuteten WANG et al. (2002), dass die chromaffinen Zellen lokales Angiotensin II in ihren sekretorischen Granula sezernieren und auto- oder parakrin auf die adrenokortikalen Zellen regulierend wirken könnten.

### 1.3.2.3 Andere Faktoren

ACTH stimuliert die Aldosteronsynthese nur kurzfristig (1-3 Tage), dann nach längerer ACTH-Behandlung, wirkt hemmend auf die Aldosteronsynthese (PIGNATELLI et al. 1998, LUMBERS 1999).

Adrenomedullin wurde von KITAMURA et al. (1993) erstmals aus dem **menschlichen** adrenomedullären Tumor extrahiert. Adrenomedullin ist ein Polypeptid, nicht nur im NNM, sondern auch in der NNR, vor allem in der Zona glomerulosa lokalisiert und beeinflusst die adrenale Funktion parakrin. AT II stimuliert die Adrenomedullin-Synthese. Adrenomedullin ist an der Regulation der Flüssigkeitshomöostase beteiligt. (KAPAS und HINSON 2002).

AVP (Arginin Vasopressin) wird in Neuronen des Nucleus paraventricularis und des Nucleus supraopticus synthetisiert und steuert die Wasserrückresorption in der Niere, wirkt vasokonstriktorisch und setzt in der Adenohypophyse ACTH frei. AVP wird auch in der Körperperipherie im NNM synthetisiert und mit CRF im NNM stimuliert es die ACTH-Sekretion. Zahlreiche Untersuchungen bestätigten die stimulierende direkte Wirkung von AVP auf die Aldosteronsekretion über Vasopressin 1 Rezeptoren bei **Ratte, Katze, Mensch, Schaf, Hund, Rind** und **Kaninchen** (GALLO-PAYET und GUILLON 1998).

Neue immunhistochemische Untersuchungen zeigen, dass das vasoaktive intestinale Polypeptid (VIP) eine wichtige Rolle bei der Steroidproduktion spielt (HINSON et al. 1996). VIP und PACAP verstärken die Aldosteronproduktion durch einen parakrinen indirekten Mechanismus, der die Freisetzung von Katecholaminen aus den medullären chromaffinen Zellen stimuliert und dann die Sekretion von den Glomerulosazellen über einen  $\beta$ -adrenoceptor-vermittelten Mechanismus verstärkt (HAIDAN et al. 1998, NUSSDORFEWER und MALENDOWICZ 1998a). Die Aldosteronsekretion wird auch parakrin durch Neuropeptide reguliert, die von den Nervenplexus in der Zona glomerulosa freigesetzt werden. Das Neuropeptid, PACAP hat einen direkten stimulierenden Effekt auf die Aldosteronproduktion in den **bovinen** (BODART et al. 1997) und **menschlichen** (MAZZOCCHI et al. 2002) Glomerulosazellen.

## 1.4 Sexualsteroid

Das wichtigste Androgen der NN ist Dehydroepiandrosteron (DHEA) und dessen Sulfatester Dehydroepiandrosteronsulfat (DHEAS). DHEA ist ein relativ schwach wirkendes männliches Sexualsteroid.

### 1.4.1 Physiologische Wirkungen

DHEA / DHEAS werden in großen Mengen in der **menschlichen** NN gebildet. Die Androgene sind männliche Geschlechtshormone und werden in Zielgeweben erst nach lokaler Metabolisierung zu biologisch aktiven Substanzen. In Abhängigkeit von der jeweiligen Enzymausstattung der Zielgewebe, ist auch eine Konversion zu Östrogenen möglich. So fungiert das, vor allem im letzten Schwangerschaftsdrittel von der Nebenniere des Feten reichlich produzierte DHEAS, als primäre Östrogen-Vorstufe für die stark gesteigerte plazentare Östrogen-Synthese der Mutter (feto-plazentare Einheit). Es wird vermutet, dass DHEA(S) eine maßgebliche Rolle bei der Ausbildung der weiblichen Libido und Sexualität spielt. Daneben steigert es deutlich den Hydratationszustand und die Fett(Talg)-Produktion der Haut. DHEA(S) zeigt ein besonderes (nur bei wenigen höheren **Primaten** vorkommendes) altersabhängiges Sekretionsprofil. Nach fetal sehr hoher Sekretion, sinkt die Produktion im Säuglingsalter auf ein niedriges Niveau. Zwischen dem 5. und 7. Lebensjahr erfolgt ein erneuter Anstieg. Dieser Sekretionsanstieg wird als *Adrenarche* bezeichnet (PARKER Jr. 1999, FKE 2001, RAINEY et al. 2002). Danach erreicht DHEA(S) seinen Höhepunkt um das 20. Lebensjahr und sinkt dann konstant mit dem steigenden Alter ab (ORENTREICH et al. 1984, PARKER Jr. 1999, RAINEY et al. 2002), während die Korticosteroidproduktion mit steigendem Alter unverändert bleibt (PARKER Jr. 1999). Diese altersabhängige Veränderung ist mit der morphologischen Änderung der NNR, vor allem Zona reticularis, assoziiert (PARKER Jr. 1999). Ein zirkadianer Rhythmus wurde nachgewiesen, wobei das DHEA(S)-Konzentrationsmaximum in den frühen Morgenstunden liegt (HEUSER et al. 1998).

DHEA(S) dient als Vorläufer für zahlreiche andere Steroide. In den letzten Jahren wurden zahlreiche neue Wirkungen des DHEA(S) nachgewiesen. DHEA hat immunregulierende Effekte auf T-Lymphozyten (PADGETT und LORIA 1994, Watson et al. 1996, WOLKERSDÖRFER et al. 1999), Anti-aging-Perspektive (WATSON et al. 1996, LANE et al. 1997) und Anti-Stress Wirkung (HU et al. 2000). TRIVEDI und KHAW (2001) untersuchten beim **Menschen** die Beziehung zwischen DHEA-

Konzentration und kardiovaskulärer Mortalität und stellten fest, dass die kardiovaskuläre Mortalität bei Männern deutlich erhöht ist, bei einer niedrigen DHEA-Konzentration.

Bei **Haussäugetieren** ist die Syntheserate in der NN jedoch so gering, dass anabole und virilisierende Wirkungen ohne physiologische Bedeutung sind (DÖCKE 1994).

In Nebennieren vom **Goldhamster** wurde anders als bei **Ratten** eine quantifizierbare Menge an DHEA(S) und gleichzeitig auch ein zirkadianer Rhythmus, der in den Abendstunden steigt, nachgewiesen. Der DHEA(S)-Spiegel erreicht seinen Höhepunkt im geschlechtsreifen Alter und sinkt dann mit dem steigenden Alter wie beim **Menschen** (PIEPER und LOBOCKI 2000). Unter den **Haustieren** zeigen **Hunde** und **Kaninchen** die höchsten Werte von DHEA(S), die jedoch hauptsächlich testikulärer Herkunft sind. SCHIEBINGER et al. (1981) wiesen an kastrierten **Hunden** nach, dass die Enzymaktivität von 17 $\alpha$ -Hydroxylase der NNR um das Doppelte im geschlechtsreifen Alter steigt, wie bei der menschlichen *Adrenarche*. PERES-FERNANDES et al. (1987) demonstrierten bei *präadrenarchen* **Hunden** (7-11 Wochen), dass durch *Domperidon* (Dopamin-D-Antagonist)-Injektionen diese Hunde eine signifikante Entwicklung der Zona reticularis sowie eine höhere DHEA-Antwort auf ACTH zeigten, als die Kontroll-Hunde, während die Plasma Androstendione, 17-OH-Progesterone und Cortisol Werte keine signifikanten Unterschiede aufwiesen.

Eine höhere Konzentration an DHEA, welche eine neuroaktive Wirkung (Neurosteroid) hat, wurde im Gehirn bei **Menschen, Affen, Schweinen, Meerschweinchen, Mäusen** und **Ratten**, nachgewiesen (BAULIEU und ROBEL 1996).

LIU und WANG (2004) konnten an **bovinen** chromaffinen Zellen zeigen, dass DHEA eine hemmende Wirkung auf die Katecholaminsekretion habe, welches eine Rolle während des Stressgeschehens spielt.

#### 1.4.2 Regulation

ALBERTSON et al. (1984) wiesen an **Schimpansen**, bei denen nach Hypophysektomie mit exogenem ACTH substituiert wurde, eine normale Sekretion von Cortisol und Androstendion, aber eine verringerte Dehydroepiandrosteron (DHEA) und Dehydroepiandrosteronsulfat (DHEAS) nach. Somit existiert ein weiteres Regulationssystem für Androgene neben dem Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-System. In der Zona

reticularis werden DHEA aus  $17\alpha$ -Hydroxypregnenolon bzw. das Androstendion aus  $17\alpha$ -Hydroxyprogesteron durch Spaltung zwischen den Kohlenstoffatomen C 17 und C 20, mit Hilfe der 17, 20-Lyase, gebildet (siehe Abb. 48). DHEA(S) wird nur bei einer niedrigen Enzym  $3\beta$ -HSD ( $3\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase)-Aktivität synthetisiert, sowie bei der Enzymaktivität in der fetalen Zone. Die Änderung der Enzymaktivität, insbesondere höhere 17, 20-Lyase-Aktivität bei niedriger  $3\beta$ -HSD-Aktivität in der Zona reticularis veranlasst die Bildung von C19- Steroiden bzw. Androgen (ENDOH et al. 1996, Gell et al. 1998).

HORSBY (1987) vermutete, dass die durch den zentripetalen Blutfluss der NN gebildeten Steroid-Konzentrations-Gradienten, im Kapillarsystem in den verschiedenen Zonen der NN (siehe Abb. 35) die Aktivitäten der Steroidhydroxylase in der Zona reticularis beeinflussen könnten. So bewirkt hochkonzentriertes Cortisol in der Zona reticularis, als Pseudosubstrat eine Abnahme der  $11\beta$ - und 21-Hydroxylase-Aktivität und damit das Überwiegen der P450 c17 Enzymkomplex-Aktivität.

Der Regulationsmechanismus von DHEA(S) ist bislang nicht sicher geklärt. Insulin-like growth factor (IGF), Transforming growth factor ( $TGF\ \beta$ ) und Tumornekrose factor  $\alpha$  ( $TNF\alpha$ ) nehmen Einfluss auf die Enzymaktivität. IGF-I/II erhöhen die mRNA-Expression der ACTH-Rezeptor, Enzym P450 c17 und  $3\beta$ -HSD.  $TGF\ \beta$ 1 hemmt dagegen die ACTH-stimulierte mRNA-Expression von P450<sub>scc</sub> and P450c17 und fördert die Aktivität / mRNA-Expression von  $3\beta$ -HSD (L'ALLEMAND und BIASON-LAUBER 2000).

MESIANO et al. (1999) wiesen an **menschlichen** NNR-Zellen in Primärkultur nach, dass Phytöstrogene (Pflanzliche Substanz, die östrogenartige Wirkungen hat, z.B. Sojaprodukte enthalten Nonsteroid östrogenese Zusammensetzung, *genistein* und *daidzein*) spezifisch die Enzymaktivität von 21-Hydroxylase (P450c 21) hemmen, ohne eine andere Steroidogenese-Enzymaktivität zu beeinflussen. So verursachen Phytöstrogene eine Verminderung der Cortisol synthese, durch Unterdrückung der P450c21-Enzymaktivität der NNR. Daraus resultiert ein Anstieg der DHEA/DHEAS Synthese.

Cytochrom b5, ein Elektronendonorsystem, welches auf dem C19-Steroiden-Syntheseweg Elektronen zur Verfügung stellt, verstärkt die 17,20-Lyase-Aktivität bei **Primaten** und führt zur vermehrten DHEA/DHEAS-Bildung (MAPES et al. 2002, RAINEY et al. 2002).

Die Stimulation der Splanchnikusnerven und die Freisetzung von Adrenalin induzieren eine Freisetzung von Androstendion (EHRHART-BORNSTEIN et al. 1994). Das

Vasoaktive intestinale Polypeptid (VIP) aus den adrenalen Nerven und/oder adrenomedullären chromaffinen Zellen, stimuliert die Freisetzung von Androstendion und DHEA (HAIDAN et al. 1998).

Es wird eine Interaktion zwischen den T-Lymphozyten und den Androgenproduzierenden Zellen bei **Maus** (PADGETT und LORIA 1994) und **Mensch** vermutet (WOLKERSDÖRFER et al. 1999). DHEA/DHEAS, zusammen mit Cortisol, beeinflussen die Konversion der T-Lymphozyten. Bei einer DHEA-Cortisolratio zugunsten des DHEA, vermehren die T-Lymphozyten sich in Richtung von T-Helferzellen 1 (Th 1) und bei einem umgekehrten Verhältnis in Richtung von T-Helferzellen 2 (Th 2), welche eine wichtige Rolle im Immunsystem spielen (MARX et al. 1998b, WOLKERSDÖRFER et al. 1999, ALESCI et al. 2001).

Zusammenfassend steht die Androgenbildung der NNR unter einer komplexen Regulation. Dabei stellt die Regulation der 17/20-Lyase-Enzymaktivität in der Zona reticularis eine der Schlüsselfaktoren der NN-Androgensekretion dar.

Neben dem Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-System, steuern systemisch verschiedene Hormone (z. B. Insulin, Östrogene), Faktoren (z.B. IGF-I & -II, TGF  $\beta$  und TNF $\alpha$ ) und andere unbekannte Komponenten, die NN-Androgenbildung unter Kontrolle von "sympathoadrenal system" und "immunoadrenal system" (L'ALLEMAND und BIASON-LAUBER 2000, ALESCI et al. 2001).

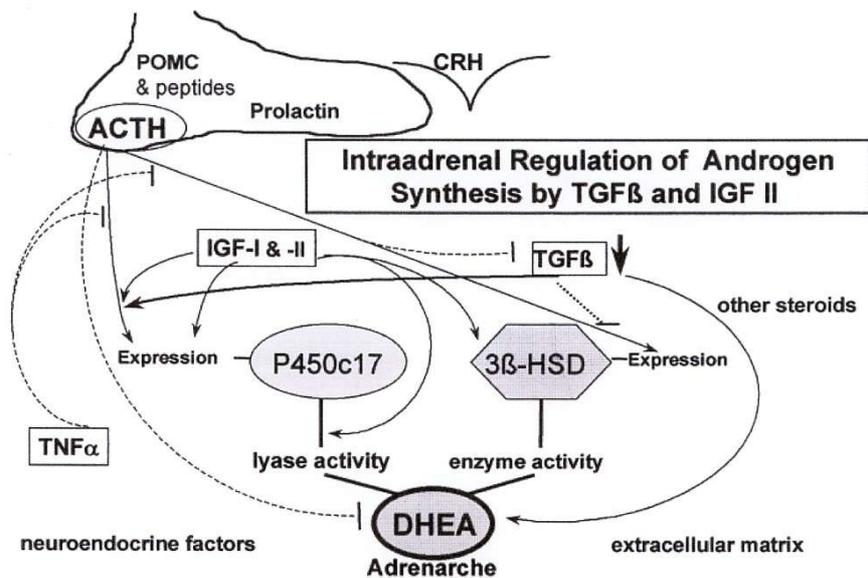


Abb. 52 Schematische Darstellung der NNR-Androgen- Regulation.  
 Aktivierung —————> Inhibition - - - - - |  
 Insulin-like growth factor I/II (IGF-I/II); Transforming growth factor (TGFβ);  
 Tumornekrose faktor α (TNFα);  
 (aus L'ALLEMAND und BIASON-LAUBER 2000).

## 2. Nebennierenmarkhormone

### 2.1 Synthese der Katecholamine

Adrenalin und Noradrenalin werden in den chromaffinen Zellen, in spezifischen Neuronen des ZNS, sowie in den postganglionären sympathischen Nervenendigungen synthetisiert. Im NNM sind die chromaffinen Zellen sowohl Ort der Synthese, als auch der Speicherung und Freisetzung für Adrenalin und Noradrenalin. Die Biosynthese beginnt mit der Hydroxylierung der Ausgangssubstanz, der Aminosäure Tyrosin, zu Dopa. Tyrosin kann auch durch Hydroxylierung mit Phenolalaninhydroxylase (PAH) aus L-Phenylalanin gewonnen werden. L-Phenylalanin und Tyrosin stammen aus der Nahrung. Aus Dopa wird durch Decarboxylierung Dopamin. Dopamin wird in der Seitenkette hydroxyliert, wodurch Noradrenalin entsteht. Die Synthese von Adrenalin erfolgt peripher ausschließlich im NNM, über das Enzym Phenyläthanolamin N-Methyl Transferase (PNMT). Dies geschieht im Zytoplasma. (CARMICHAEL und WINKLER 1985, FLATMATK 2000).

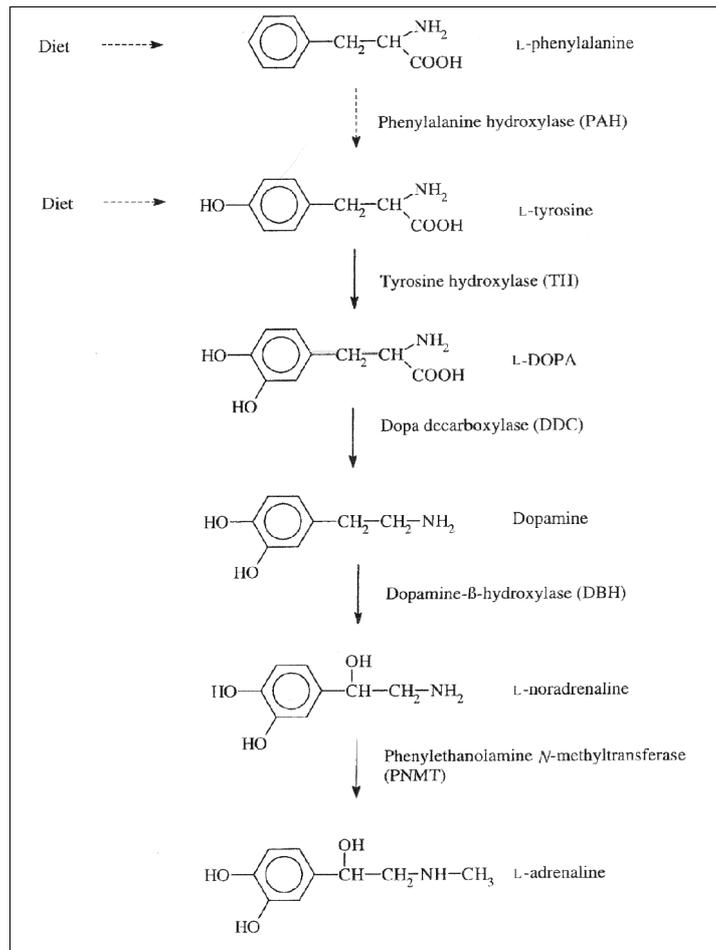


Abb. 53 Synthese der Katecholamine (aus FLATMATK 2000).

Für jeden Syntheseschritt sind Enzyme mit spezifischer Lokalisation erforderlich. Die Dopamin-β-Hydroxylase (DBH) kommt in chromaffinen Speichergranula vor, während alle anderen Enzyme, wie Phenylalaninhydroxylase (PAH), Tyrosinhydroxylase (TH), Dopa-decarboxylase (DDK) und Phenylethanolamin N-Methyl Transferase (PNMT) im Zytoplasma lokalisiert sind, sowie eine geringe Substratspezifität aufweisen. Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Katecholaminsynthese ist die Umwandlung des Tyrosins zum Dihydroxyphenylalanin durch TH. Die Synthese von Adrenalin aus Noradrenalin ist vom Enzym PNMT, das nur im NNM gefunden wird, abhängig. Katecholamine werden dann zur Speicherung in chromaffine Granula transportiert und aus dem NNM durch Exozytose ihrer Vesikel freigesetzt (HINOJOSA-LABORDE und LANGE 1999, FLATMATK 2000).

## 2.2 Katecholamine: Dopamin, Noradrenalin, Adrenalin

Die Katecholamine Dopamin, Adrenalin, Noradrenalin sind Neurotransmitter im peripheren und zentralen Nervensystem. Adrenalin ist das dominante Katecholamin bei den Säugetieren und sein Anteil beträgt bis zu 80 % bei **Mensch** und **Pferd**, 70 % bei **Rind** und **Hund**, 65 % bei **Schaf** und **Ziege**, 60 % bei der **Katze** und 50 % beim **Schwein** (VERHOFSTAD et al. 1989, DÖCKE 1994, EDWARDS et al. 1996).

### 2.2.1 Physiologische Wirkungen

Die chromaffinen Zellen und sympathische Neuronen haben nicht nur Übereinstimmungen in ihrer Embryogenese, sondern auch in ihrer Aktivierung, ihren Sekreten und deren Wirkungen.

In Ruhe werden vom NNM nur geringe Mengen Adrenalin und Noradrenalin freigesetzt. Erst in körperlichen oder psychisch-emotionalen Alarmsituationen werden die Hormone aufgrund einer erhöhten Sympathikusaktivität freigesetzt. Der Körper wird auf kurzfristige Maximalleistung gebracht, um eine Stress- und Notfallsituationen zu bewältigen (CARMICHAEL und WINKLER 1985, DÖCKE 1994). Die Katecholaminsekretion wird auch beim Fetus, z. B. beim **Schaf** ab dem 110. Entwicklungstag durch eine Hypoxie stimuliert (CHEUNG 1990).

Die Hormone des NNM sind nicht lebenswichtig, da deren Funktion vom sympathischen Nervensystem oder von extraadrenal gelegenen chromaffinen Zellen, vor allem in Paraganglien, übernommen wird (DÖCKE 1994).

Wesentliche Aufgaben sind metabolische und kardiovaskuläre Wirkungen, wobei die gespeicherte chemische Energie (Fett, Glykogen) mobilisiert wird, so dass der Brennstoff (Fettsäure, Glucose) als Energielieferant zur Verfügung gestellt werden kann. Entsprechend den verschiedenen Wirkungen von Adrenalin und Noradrenalin werden durch vier Subtypen adrenerger Rezeptoren vermittelt ( $\alpha_1$ -/ $\alpha_2$ -,  $\beta_1$ -/ $\beta_2$ -Rezeptor). Noradrenalin bindet vorwiegend an  $\alpha$ -/ $\beta_1$ -Rezeptoren und Adrenalin an  $\alpha$ -/ $\beta_1$ -/ $\beta_2$ -Rezeptoren. Sie zeigen folgende Wirkungen:

- $\alpha$ -Rezeptoren: Vasokonstriktion, Kontraktion der glatten Muskulatur, Erschlaffung der Magen-Darm-Muskeln, Kontraktion der Sphinkteren im Magen-Darm-Trakt und Harnblase, Kontraktion der Uterusmuskulatur während der Gravidität, Pupillenerweiterung, Hemmung der Insulinsekretion.

- β<sub>1</sub>-Rezeptoren: positiv ino-, chrono-, dromotrope Wirkung am Herzen, Hemmung der Motilität der Magen-Darm-Muskeln, Reninfreisetzung, Lipolyse in Fettzellen.
- β<sub>2</sub>-Rezeptoren: Vasodilatation, Bronchodilatation, Relaxation der “normalen” Uterusmuskulatur, Glykogenolyse im Skelettmuskel (DÖCKE 1994, MENGE und ZIEGER 1997).

### 2.2.2 Regulation

Die Synthese der Katecholamine wird überwiegend durch Modulieren der Enzymaktivität von TH und /oder PNMT reguliert. Außerdem können Noradrenalin und Adrenalin ihre eigene Synthese steuern, indem sie die TH- und/oder PNMT-Aktivität hemmen. Katecholamine werden in chromaffine Granula gespeichert, durch Exozytose ihrer Vesikel freigesetzt und gelangen schließlich über die Kapillaren des medullären venösen Plexus, die die chromaffinen Zellen umgeben, ins Blut. Die Katecholaminsynthese wird durch vermehrte Enzymaktivität, die durch einen erhöhten Impulsfluss in den sympathischen Nervenfasern hervorgerufen wird, verstärkt (HINOJOSA-LABORDE und LANGE 1999).

WURTMAN und AXELROD (1966) demonstrierten in ihren Untersuchungen, dass die Aktivität von Enzym PNMT nach einer Hypophysektomie über eine deutliche Abnahme der Glukokortikoidkonzentrationen fällt. Somit wird die Aktivität dieses Enzyms durch Glukokortikoide reguliert (SEIDL und UNSICKER 1989).

Patienten mit Glukokortikoidmangel, bei fehlender ACTH-Reaktion (*isolated glucocorticoid deficiency*), leiden auch unter adrenomedullären Dysfunktionen, vor allem minimaler Adrenalinsekretion und somit geringer Stressantwort (ZUCKERMAN-LEVIN et al. 2001).

Die Freisetzung der Katecholamine aus den chromaffinen Zellen wird hauptsächlich durch neuronale, aber auch durch non-neuronale Mechanismen reguliert.

Die neuronale Aktivierung der chromaffinen Zellen wird überwiegend über sympathische präganglionäre Nerven, durch Freisetzung von Azetylcholin, geregelt. Die cholinerge Aktivierung führt zu einer Zunahme des intrazellulären Kalziums und zu einer vermehrten Freisetzung von Katecholaminen durch die Exozytose ihrer Vesikel. Auch viele non-cholinerge Neuropeptide, die die cholinerge Aktivierung der chromaffinen Zellen steuern, werden im NNM identifiziert. (siehe Kapitel D. 5 Innervation).

Die Freisetzung von Katecholaminen wird auch non-neuronal durch viele Faktoren, wie AT II, Bradykinin, Histamin, und Stickoxid (NO), aber auch durch Veränderung des Blutflusses im NNM reguliert (WANG 2002).

Angiotensin II stimuliert die Katecholaminsekretion über AT-1 Rezeptor in **bovinen** und **menschlichen** adrenomedullären chromaffinen Zellen (CAVADAS et al. 2003). TAKEKOSHI et al. (2002) demonstrierten in **porcinen** adrenomedullären chromaffinen Zellen, dass die Stimulation des AT-2-Rezeptors die Katecholaminsynthese hemmt, während die Stimulation des AT-1-Rezeptors die Katecholaminsynthese stimuliert.

Die Rolle von Endothelin (ein 21-Aminosäure-Peptid) als Regulator der Gefäßfunktion wurde 1988 entdeckt. Zusätzlich zu seinem direkten Gefäßeffect, wirkt Endothelin in den zahlreichen Organsystemen, einschließlich des zentralen und peripheren Nervensystems. Das NNM ist eine Hauptkomponente des peripheren sympathischen Nervensystems. Endothelin hat nicht nur durch den intrazellulären Kalziumanstieg an den chromaffinen Zellen direkte, sondern auch durch den adrenalen Blutfluss, indirekte stimulierende Effekte auf Katecholamin-Freisetzung (HINOJOSA-LABORDE und LANGE 1999).

A und NA zeigen Wirkungsunterschiede durch unterschiedliche spezifische Rezeptoren. EDWARDS et al. (1996) wiesen bei der **Katze** nach, dass etwa ein Drittel der präganglionären sympathischen Neuronen eine positive Calretinin-Immunreaktivität positiv zeigt und gleichzeitig nur noradrenerge chromaffine Zellen innerviert werden. Sie zogen den Schluss, dass unterschiedlichen Gruppen von präganglionären sympathischen Neuronen selektiv adrenerge und noradrenerge chromaffine Zellen des NNM bei der **Katze** innervieren. MORRISON und CAO (2000) bestätigten in ihrer Arbeit die funktionell getrennte präganglionäre Innervation des NNM bei der **Ratte**. Somit existieren zwei verschiedene zentrale Regulationswege zur Freisetzung von Adrenalin und Noradrenalin vom NNM.

Adrenomedullin wurde von KITAMURA et al. (1993) erstmals aus einem **menschlichen** adrenomedullären Tumor extrahiert. Adrenomedullin ist ein Polypeptid, das nicht nur im NNM, sondern auch in der NNR, vor allem in der Zona glomerulosa, lokalisiert ist und die adrenale Funktion parakrin beeinflusst. Vom stimulierenden Effekt von Adrenomedullin auf die Katecholamin-Freisetzung wird berichtet (KAPAS und HINSON 2002).

### 3. Stress

#### 3.1 Allgemeines

Die Nebenniere stellt funktionell das periphere Endorgan der Stressreaktion sowohl in der HPA-Achse, als auch in der Sympathikus-Adrenomedullären-Achse (SAM-Achse) dar, wobei sowohl Nebennierenrindenhormone (Glukokortikosteroide), als auch Nebennierenmarkshormone (Adrenalin und Noradrenalin) beteiligt sind. Die Großhirnrinde, das limbische System (Amygdala-Hippocampus-Komplex) und der Hypothalamus sind übergeordnet an der Regulation der Systeme beteiligt. Die freigesetzten Hormone ermöglichen dem Körper sowohl den Stoffwechsel unter Basalbedingungen, als auch in veränderten inneren und äußeren Situationen, eine adäquate Adaption des Organismus an die Stressoren. Im Rahmen einer Stressreaktion erfolgt eine, durch das zentrale Nervensystem ausgelöste Aktivierung der SAM-Achse mit Freisetzung von Katecholaminen, sowie eine Aktivierung der HPA-Achse mit der Freisetzung von Steroidhormonen. Einerseits stimulieren die Katecholamine die Glukokortikoidsynthese in der NNR, und andererseits fördern Glukokortikoide die Freisetzung von Katecholaminen aus dem NNM. Der Organismus versucht die Homöostase des Körpers in einem konstanten Gleichgewicht aufrechtzuerhalten (PIGNATELLI et al. 1998, CHROUSOS 1998).

Zahlreiche Forscher versuchten den Begriff "Stress" zu definieren. (Für einen Überblick siehe PACÁK und PALKOVITS 2001).

<i>Autor/Jahr</i>	<i>Definition von Stress</i>
Bernard 1878	fürhte den Begriff " <i>milieu interieur</i> " ein.
Cannon 1929	fürhte den Begriff " <i>homeostasis</i> " ein.
Selye 1936, 1950, 1974	fürhte den Begriff " <i>stress, eustress, distress, und stressor</i> ", " <i>general adaptation syndrome</i> ", definierte Stress als "unspezifische körperliche Reaktionen auf die Einwirkungen bestimmter Reize".
Mason 1971	Psychologische Stimuli (z.B. Angst) lösen spezifische Stressreaktionen aus.
Hennesy and Levine 1979	fürhten " <i>psychoendocrine hypothesis</i> " ein.
Krantz and Lazar 1987	definierten psychologischen Stress als " <i>transaction</i> " zwischen dem Organismus und seiner Umwelt.
Levine and Ursin 1991	fürhten " <i>adaptive biological responses</i> " in der Definition des Stresses ein.
Weiner 1991	definierte Stress als " <i>external experience or phenomena</i> " für den Organismus.
Chrousos and Gold 1992	definierten Stress als " <i>a state of disharmony or of threatened homeostasis</i> ", und betonten " <i>genetic polymorphisms</i> " als wichtige Bestimmung auf individuelle Stressantwort.

Tab. 15            Stress Theorie.  
(aus PACÁK und PALKOVITS 2001)

Bereits CANNON (1928) demonstrierte unspezifische Körperreaktionen auf Umweltbelastungen und fand, dass eine Bedrohung des Organismus zu einem erhöhten Adrenalinpiegel im venösen Blut der NN führt.

Er prägte den Begriff "Homöostase", das dynamische Gleichgewicht des Körpers und formulierte sein Stresskonzept "*Fight and Flight Syndrome*" über die Notwehrfunktion des Nebennierenmarks. Durch eine erhöhte Sauerstoff- und Energieversorgung über die Ausschüttung von Adrenalin und Noradrenalin sowie über eine Sympathikuswirkung (SAM-Achse) kann sich ein Tier gegen Gefahr besser vorbereiten, um seine Überlebenschancen in Notfallsituationen zu steigern.

SELYE (1946) legte die Grundlage für die Erkenntnis, dass der Organismus auf die Einwirkungen bestimmter Reize, wie Organextrakten, Chemikalien, oder physikalische Reize, immer in einer gleichartigen Reaktionsweise antwortet. Er bezeichnete diese unspezifische Reaktion des Körpers als "allgemeines Anpassungssyndrom", das in drei Phasen, nämlich Alarmphase, Phase der Resistenz (Widerstandsphase) sowie Erschöpfungsphase, abläuft. Er nannte die Reize "Stressoren", die Reaktionen des Organismus "Stressreaktion" und die Gesamtsituation als "Stresssystem". In der Alarmphase tritt eine gesteigerte Aktivität der NNR auf, die ihre Hormone in vermehrtem Maße gebildet und ausschüttet, um so eine Anpassung des Organismus an die veränderten Bedingungen zu ermöglichen. Nach ihm wird die NN morphologisch in der Alarmphase von NNR-Hypertrophie, Freisetzung von Lipidgranula in der NNR sowie von chromaffinen Granula im NNM gekennzeichnet. Die Glukokortikoid-Sekretion in der Widerstandsphase ist von der Intensität der Stressoren abhängig. Hält die Stresssituation länger an, kommt es zu einer Erschöpfungsphase, die zu Nebennierenhypertrophie, Atrophie lymphatischer Organe und gastrointestinaler Ulzeration führen kann.

Stress definierte CHROUSOS (1998) als einen Zustand der bedrohten Homöostase oder eine Dysharmonie. Während des Stresses wird die anpassungsfähige Stressantwort des Organismus aktiviert, um die Homöostase wieder herzustellen. Diese anpassungsfähige Stressantwort eines Individuums wird durch eine Vielfältigkeit der genetischen Anlagen, Umweltfaktoren und Entwicklungsfaktoren festgestellt.

### **3.2 Stresssystem**

Das Stresssystem ist sowohl im zentralen Nervensystem, als auch im peripheren Nervensystem lokalisiert. Dabei ist eine Reihe komplizierter neuroendokriner-, zellulärer- und molekularer Infrastruktur an der Stressantwort beteiligt. Außerdem beeinflusst das Stresssystem die immun / inflammatorische Reaktionen.

Die zentralen Komponenten des Stresssystems, die Neuronen von Kortikotropin-releasing Hormon (CRH) und Arginin Vasopressin (AVP) sind hauptsächlich im Hypothalamus, *Locus ceruleus* und die anderen noradrenergen Zellgruppen (LC/NE System) im Hirnstamm und Rückenmark lokalisiert.

Durch die Bindung des CRH sowie des AVP an spezifische Rezeptoren im Hypophysenvorderlappen (HVL) wird sowohl die Freisetzung (CRH/AVP), als auch die Neuproduktion von ACTH induziert. Diese Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-

Achse (HPA-Achse) zusammen mit der efferenten Sympathikus-AdrenomedulläreAchse (SAM-Achse) sind periphere Komponenten (CHROUSOS 1998).

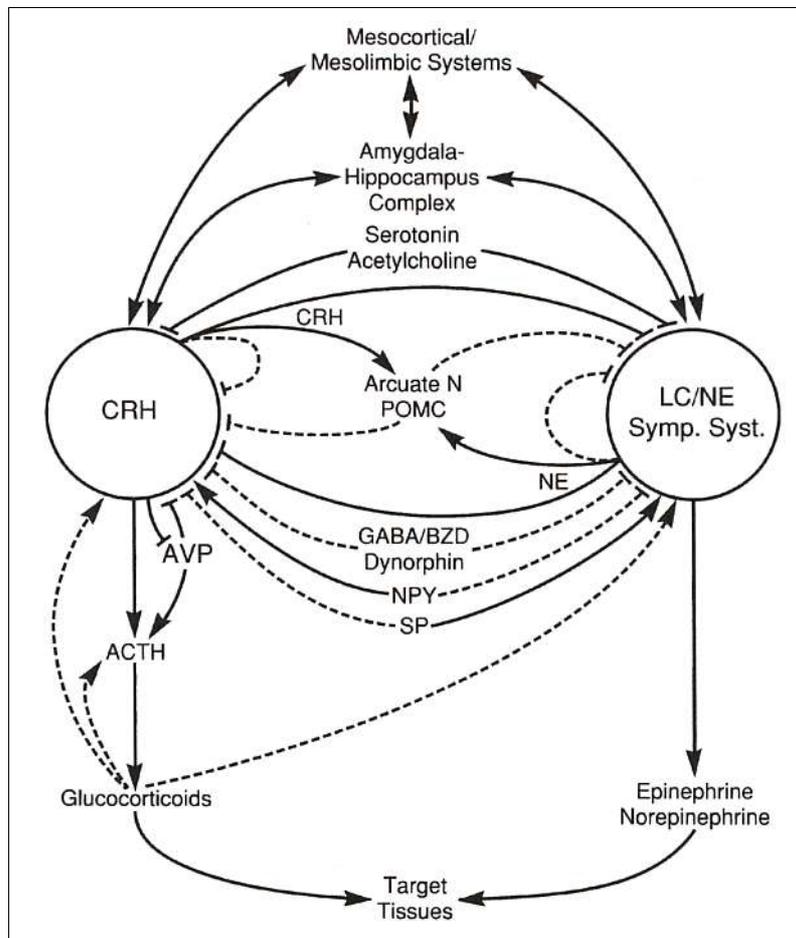


Abb. 54 Schematische Darstellung von zentralen und peripheren Komponenten des Stresssystems.

CRH–Kortikotropin-releasing Hormon; LC/NE Symp.Syst.–Locus ceruleus/noradrenerg-sympathisches System im Hirnstamm und Rückenmark; POMC–Proopiomelanocortin; AVP–Arginin Vasopressin; GABA– $\gamma$ -Aminobuttersäure; BZD–Benzodiazepine; ACTH–Adrenokortikotropes Hormon; NPY–Neuropeptide Y; SP–Substance P; Aktivierung  $\longrightarrow$  Inhibition  $\dashrightarrow$  (aus CHROUSOS 1998).

Das NNM bildet zusammen mit den adrenergen Nervenendigungen das adrenerge System. Damit der Organismus auf Gefahren schnell reagieren kann, wird dieses System im Notfall sowie in akuten Stresssituationen aktiviert, während die HPA-Achse durch chronische Stressoren angeregt wird (MINTON 1994).

### 3.3 Stressreaktionen

Die stressbedingte Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HPA-Achse) und die Bestimmung der beteiligten Hormone (CRH, ACTH und GC) spielten schon früh in der Stressforschung eine zentrale Rolle. Der Hypothalamus reguliert, über die Freisetzung des CRH die Hypophyse. CRH besitzt eine wichtige Funktion bei der Stressantwort (adaptive Antwort). Bei dieser Antwort, die auch als allgemeines Adaptionssyndrom bezeichnet wird, handelt es sich um ein stereotypes Muster physiologischer Reaktionen, das sich im gesamten Säugetierbereich findet. Die Antwort wird durch beliebige Stimuli (Stressoren) hervorgerufen, die eine Bedrohung der Homöostase des Organismus darstellen. Als Antwort hierauf sezerniert die Hypophyse das Adrenokortikotrope Hormon. Das freigesetzte ACTH bindet in der Zona fasciculata der NNR an spezifische Membranrezeptoren und bewirkt somit eine erhöhte Ausschüttung der NNR-Produkte, vor allem von Cortisol. Die NN besitzt erstaunliche Anpassungskapazität für verschiedene Formen von akutem und chronischem Stress (PIGNATELLI et al. 1998). Diese Wirkungen von GC schützen den Organismus in Belastungssituation vor übermäßigen und selbst bedrohlichen Abwehrreaktionen. Dabei ist die korrekte Regulation des GC-Spiegels erforderlich, da langfristig erhöhte GC-Spiegel nachteilige Auswirkung zeigen. Cortisol wird neben den Katecholaminen häufig als Parameter zur Messung von Stresszuständen verwendet (SAPOLSKY et al. 2000).

ROSOCHACKI et al. (2000) ermittelten Adrenalin-(A), Noradrenalin-(NA), Dopamin-(DA) und Cortisolwerte bei verschiedenen **Schweinerassen** durch Immobilisation (Ruhigstellung in einer bestimmten Position) von begrenzter Dauer (in 5, 15, 30 und 60 Minuten gemessen) und stellten fest, dass die Plasmakonzentration von A, NA und DA nach 5 Minuten erhöht wird und nach 10 Minuten langsam sinkt. Die ermittelten Werte sind stets bei stressempfindlichen Rassen (z. B. Pietrain) höher als bei anderen (z. B. Duroc). Die Cortisolspiegel erhöhen sich nach 5 Minuten und bleiben bei beiden Rassen hoch an weiteren gemessenen Zeitpunkten. In einer Alarmsituation werden die Katecholamine aus dem NNM rasch freigesetzt, so dass der Blutspiegel rasch ansteigt, aber alle Wirkungen von Adrenalin halten aufgrund des schnellen enzymatischen Abbaus nur sehr kurz an.

Bewegungen sowie physische Aktivitäten lösen Reaktionen des sympathischen Nervensystems (Noradrenalin-Freisetzung) aus, während akute psychologische

Stressoren in erster Linie adrenale Reaktionen (Adrenalin- und Cortisol-Freisetzung) bewirken (FRIEND 1991).

Die richtige Beurteilung, bzw. die passende Messung von Stresszuständen bei Tieren scheint jedoch nicht einheitlich, da die Stressreaktionen nicht nur aus einigen bestimmten definierbaren Änderungen in speziellen Organen, sondern durch unterschiedliche Systeme ausgelöst werden. Somit handelt es sich bei der Stressreaktion nicht um eine definierbare Änderung, sondern um einen Komplex von Veränderungen im gesamten Organismus. Stresszustände können nicht direkt gemessen, sondern nur durch indirekte Indikatoren ermittelt werden. Nach MOBERG (1987) ist der prä-pathologische Status, z. B. supprimiertes Immunsystem, Fortpflanzungsstörungen, sowie Veränderungen im Verhalten, ein wichtiger Indikator.

Bei den Stressreaktionen zeigen sich Speziesunterschiede (FRIEND 1991, DÖCKE 1994, MINTON 1994). Beispielsweise wiesen die ACTH- und Cortisolspiegel einen signifikanten Anstieg durch Isolationsstress (am ersten Tag) beim **Schaf** auf. Aber die Reaktionen der Tiere auf mehrtägige wiederholte Stressoren, führen zu einem verminderten Cortisolspiegel (am 3. Tag), während der ACTH-Spiegel unbeeinflusst blieb. Die Ursache dafür ist eine Adaption an den Stressor oder Folge des negativen Feedbackmechanismen auf die HPA-Achse. Im Gegensatz zum **Schaf** führen dieselben Stressoren nach mehrtägigen Wiederholungen beim **Schwein** zu einem niedrigen ACTH-Spiegel, während der Cortisolspiegel hoch blieb (MINTON 1994).

Die neuroendokrinen Stressreaktionen sind so kompliziert und werden von vielen Faktoren, wie z. B. der Art von Stress (vor allem physische oder psychische Stimuli), Frequenz sowie Dauer des einwirkenden Stressors, beeinflusst. Außerdem werden individuelle Unterschiede sowohl von der genetischen Anlage als auch von der prä- und postnatalen Ontogenese bestimmt (DÖCKE 1994, KANITZ et al. 2003).

## G. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit werden die makroskopischen und mikroskopischen Strukturen der Nebennieren und damit verbundenen vielfältigen Funktionen dieses Organs beschrieben.

Die Nebennieren (*Glandula suprarenalis s. adrenal*) von Menschen und Haussäugetieren bestehen aus zwei sowohl funktionell als auch embryologisch verschiedenen Anteilen: der Nebennierenrinde (*Cortex glandulae suprarenalis*) und dem Nebennierenmark (*Medulla glandulae suprarenalis*). Seitdem ARNOLD (1866) die Nebennierenrinde in drei Zonen eingeteilt hatte, wurde diese morphologische Einteilung in funktioneller Ansicht betrachtet.

Die Nebennierenrinde, die aus mesodermalen Anteilen entsteht, lässt sich morphologisch und funktionell, von außen nach innen, in drei verschiedene Zonen, Zona glomerulosa, Zona fasciculata und Zona reticularis, unterteilen.

Die grundlegenden morphologische Studien der Nebenniere entwickelten sich in den 50er Jahren. Durch die Anwendung der Elektronenmikroskopie sowie moderne immunhistochemische Methoden wurden die Struktur und Morphologie der Nebenniere jeder Art von adrenalen Zelle aufgeklärt. Mittels immunhistochemischer Methoden wurden die Lokalisation der Cytochrom-P450-Enzyme, die an der Steroidogenese beteiligt sind, aufgeklärt. Die Enzymaktivitäten in den verschiedenen NNR-Zonen sind die Voraussetzung für die Synthese von Steroidhormonen. Dennoch tauchten neue Fragen mit jeder Entdeckung auf, insbesondere im Bereich der Zellphysiologie. Durch die Anwendung molekularer Methoden konnten viele unbekannte Mechanismen, wie die Freisetzung der Hormone, die molekulare Struktur und Wirkungsweise der Steroidhormonrezeptoren, in jüngster Zeit aufgeklärt werden.

Die Nebennieren der **Haussäugetiere** zeigen einen qualitativ ähnlichen Aufbau. Sie unterscheiden sich von der Nebennieren des **Menschen** und der häufig untersuchten **Ratte** wie folgt:

- Bei der **Ratte** zeigt sich eine strikte Demarkation zwischen der Zona glomerulosa und der Zona fasciculata, welche diese Zellschichten einfach mechanisch trennen lässt.

- Die **menschlichen** Nebennieren können DHEA/DHEAS durch Dehydroepiandrosteron-Sulfatase, Cytochrom b5 sowie p450-Oxidoreduktase in der Zona reticularis bilden, welche in der fetalen Periode eine große Rolle spielen.
- Das Enzym CYP11B (für die Aldosteron- sowie Cortisol-Synthese) ist beim **Schwein** sowie **Rind** in allen Zonen nachweisbar, während bei **Mensch** und **Ratte** das Enzym CYP11B weiter differenziert ist. Die Enzym-CYP11B1-Aktivität (für die Cortisol-Synthese) ist in der Zona fasciculata sowie die Enzym-CYP11B2-Aktivität (für die Aldosteron-Synthese) in der Zona glomerulosa lokalisiert.
- Das Verhältnis von A-Zellen und NA-Zellen sowie die topographische Verteilung von A-Zellen und NA-Zellen im NNM variieren bei verschiedenen Tierarten. Die relativen Anteile an A-Zellen und NA-Zellen im NNM, können bei verschiedenen Spezies den physiologischen Bedarf widerspiegeln.

Nach ultrastrukturellen Merkmalen der Endokrinozyten lassen sich in den drei Zonen verschiedene Typen von Mitochondriencristae charakterisieren. Der lamelläre Typ in der Zone glomerulosa und der tubulovesiculäre Typ in der Zona fasciculata und reticularis. Die Form und Struktur der jeweiligen Zellorganellen spielen eine wichtige Rolle bei der Steroidogenese.

Die Breite der einzelnen Zonen und deren Organellen werden durch verschiedene Faktoren, wie z.B. Rasse, Geschlecht, Alter, Ernährungszustand, Gravidität und Stresszustände bestimmt. Die Nebenniere unterliegt im Laufe des Lebens Umwandlungsprozessen. Veränderungen von Struktur und Gewicht vollziehen sich in der dreischichtigen Rinde von der fetalen Zeit bis ins höhere Lebensalter.

Auch unterliegt die Nebenniere stets einem Zellerneuerungsprozess. Diese dynamischen Veränderungen werden durch Zellproliferation und Zellapoptose aufrechterhalten. Dabei sind hormonelle, parakrine und intrazelluläre Signale für dieses Phänomen erforderlich. Offensichtlich ist das Gleichgewicht zwischen Zellproliferation und Zellapoptose eine Vorbedingung für die angemessenen Funktionen sowie die Vollständigkeit dieses Organs (WOLKERDÖRFER und BORNSTEIN 1998).

Diese drei Theorien, die Transformationsfeld-Theorie, die zonale Theorie und die Migrationstheorie versuchen eine Erklärung für dieses Phänomen, nämlich die Erhaltung der strukturellen Homöostase, zu geben.

Das Wesen der progressiven Transformation besteht in der weitgehenden Auflösung der zonalen Gliederung der NNR, wobei das Gesamtparenchym in mehr oder weniger starkem Umfange Aussehen und Eigenschaften der Faszikulatazellen annimmt. Da nur die Zona fasciculata als sekretorische Komponente betrachtet wurde, ist diese Theorie fraglich (NUSSDORFER 1986).

Es gibt zahlreiche Hinweise dafür, dass die NNR-Zellen in der äußeren Schicht der Zona glomerulosa sich ständig erneuern und sich während ihrer zentripetalen Wanderung differenzieren. Mittels Zellproliferationsmarker von <sup>3</sup>H-Thymidin sowie 5-Bromo-2'-Desoxyuridin (BrdU) wurde besonders die NN der **Ratte** intensiv untersucht. Durch eine Vielzahl der Untersuchungen wurde nachgewiesen, dass die Mitose in allen Zonen stattfindet und die größte mitotische Aktivität in der Kapsel / Zona glomerulosa lokalisiert ist. So kritisierte VINSON (2003) die Existenz der Stammzellen in der Zona intermedia. Die Mitose in der Zona glomerulosa wird durch zahlreiche Substanzen, wie Wachstumsfaktoren, Neurotransmitter, Zytokine, aber insbesondere durch AT II und ATCH reguliert.

Es ist denkbar, dass die drei Theorien nicht im Gegensatz zueinander stehen, sondern einander entsprechen. Die Erhaltung der adrenalen Größe wird unter physiologischen Bedingungen durch langsame Proliferation der adrenokortikalen Zellen jeder Zone bedingt. Aber unter bestimmten physiologischen Bedingungen, wie bei Neugeborenen, oder unter chronischem Stress wird das Wachstum beschleunigt, wobei dieses durch die Zellmigration unterstützt wird (NUSSDORFER 1986, WOLKERDÖRFER und BORNSTEIN 1998, BLANCO et al. 2001, VINSON 2003).

Bei experimentellen und klinischen Studien beeinflussen Tierart, Geschlecht, Alter, Anwendungsmethode, Auswertemethode, Stresszustände und noch viele Faktoren die Versuchsergebnisse.

Bei den Literaturstudien fällt auf, dass viele experimentelle und klinische Studien häufig verschiedene Ergebnisse zeigen. Besonders für die *in vitro* Studien der adrenokortikalen Steroidogenese ist eine variable Menge an Gewebe erforderlich. Unterbrechungen des architektonischen Gewebeaufbaus kommen häufig vor. Die Methoden der Gewebspräparation variieren weitgehend, von der primären Zellkultur bis zu der intakten NN, der zellulären Suspension und Gewebsschnitte.

HINES und AZZIZ (1999) stellten in ihren Untersuchungen fest, dass die adrenokortikale Steroidogenese vom Grad der architektonischen Zerlegung des NN-

Gewebes beeinflusst wird. Diese mechanische Zerlegung des NN-Gewebes, die für die Steroidogenese zu Studien *in vitro* notwendig ist, konnte sich auf viele physiologische Interaktionen innerhalb der NN (z.B. Innervation, immune und endotheliale Zellen, Wachstumsfaktoren, Gap junction) auswirken (EHRHART-BORNSTEIN et al. 1998). Diese Resultate unterstreichen die Notwendigkeit für die vorsichtige Überlegung von technischen Aspekten, der *in vitro* adrenokortikalen Studien, besonders im Vergleich verschiedener Resultate zwischen verschiedenen Gewebspräparationen (Hines und AZZIZ 1999).

Die immunhistochemischen Untersuchungen verschiedener Säugetieren, inklusive des Menschen zeigten, dass die adrenokortikalen Zellen der Nebennierenrinde und die chromaffinen Zellen des Nebennierenmarks sehr eng miteinander verbunden sind (GALLO-PAYET et al. 1987, BORNSTEIN et al. 1991, 1994, POMERANTZ et al. 1996). Solche engen Kontakte zwischen den adrenokortikalen und chromaffinen Zellen waren bereits bei niedrigeren Vertebraten, wie z. B. Vögeln bekannt (VESTERGAARD und WILLEBERG 1978, GHOSH 2001). Traditionell wurde die NNR als Gewebe unter strenger hormoneller Kontrolle angesehen, aber seitdem nicht nur das Nebennierenmark, sondern auch die direkte Innervationen der Nebennierenrinde, sowie die Wirkungen der verschiedenen Neuropeptide auf die NN bekannt sind, spielen nicht nur hormonelle, sondern auch neuronale Regulationen der Nebennierenrinde eine wichtige Rolle. Neue Studien zeigen, dass Veränderungen in den Zell-Zell-Interaktionen durch zahlreiche Neuropeptide, Wachstumsfaktoren und Zytokinen zu Veränderungen im Nebennierenwachstum führen können. Die Rolle von Transmittern und Neuropeptiden liegt in der Kontrolle der Proliferation, Migration, Differenzierung und Apoptose der adrenokortikalen Zellen (VINSON et al. 1994, EHRHART-BORNSTEIN et al. 1998, DELARUE et al. 2001, ULRICH-LAI et al. 2002, WHITWORTH et al. 2003).

ULRICH-LAI et al. (2001) vermuten die Existenz einer komplexen neuroendokrinen Interaktion zwischen ACTH und Afferenzen für die Kontrolle der adrenokortikalen Steroidogenese. Die adrenalen Afferenzen werden aktiviert und setzen Neurotransmitter frei, um die basale Steroidfreisetzung abzuschwächen. Dies geschieht unter non-stress Konditionen bei niedrigen Plasma-ACTH Werten, während unter Stress bei hohen Plasma-ACTH Werten ACTH die Neurotransmitter-Freisetzung vom aktivierten Afferenzen hemmen, um eine hohe Steroidfreisetzung zu gewährleisten.

Es gibt zahlreiche Hinweise darauf, dass eine bidirektionale Kommunikation zwischen dem neuroendokrinen System und dem Immunsystem besteht.

Die Nebenniere ist die Zwischenstadien der neuroendokrinen und immunologischen Komponenten und stellt das bedeutendste periphere Endorgan der Stressreaktion dar.

Der Organismus entwickelte im Rahmen der Evolution bei den Säugetieren komplexe Mechanismen, um seine Homöostase trotz der auf ihn einwirkenden Umweltreize aufrechtzuerhalten. Dabei spielt die Nebenniere eine wesentliche Rolle bei der Anpassung des Organismus an veränderte Umweltbedingungen. Dabei arbeiten die adrenokortikalen-, chromaffinen-, Gefäß-, und Immunzellen durch zelluläre Kontakte zusammen als eine NN-Stressantwort auf externe Stimuli (Stressoren).

Zur Embryonalentwicklung der NN bei den Haussäugetieren, sowie beim Menschen liegen eine Vielzahl histologischer sowie immunhistochemischer Untersuchungen vor.

Die Frage, zu welchem Zeitpunkt sich die fetale Nebenniere zum funktionsfähigen Organ entwickelt und Steroidhormone, sowie Adrenalin produzieren kann, ist für die Stressforschung gerade während der prä- sowie neonatalen kritischen Periode von besonderer Bedeutung.

HORNSBY (2001) transplantierte bereits erfolgreich menschliche sowie bovine adrenokortikale Zellen in die Nierenkapsel der scid-Maus (*severe combined immunodeficiency*) und demonstrierte, dass diese die Zellen regenerieren. Die Zelltransplantation der adrenokortikalen Zellen könnte in naher Zukunft eine physiologische Alternative zur Steroidsubstitutionstherapie bei der Behandlung der Nebenniereninsuffizienz des Menschen darstellen. Die chromaffinen Zellen des Nebennierenmarks werden als Labormodell für Neuronen und neurosekretorische Zellen als modifizierte Nervenzellen erforscht, möglicherweise dienen sie bald bei der Behandlung der Parkinson's Krankheit.

## H. Zusammenfassung

Bei der vorliegenden Literaturstudie handelt es sich um eine Zusammenfassung der funktionellen Morphologie der Nebenniere von Haussäugetieren. Vergleichend werden einzelne Strukturen und Funktionen der Nebenniere beim Menschen und einigen Nagern beschrieben.

Die Nebennieren (*Glandula suprarenalis s. adrenal*) von Menschen und Haussäugetieren bestehen aus zwei sowohl funktionell als auch embryologisch verschiedenen Anteilen: der Nebennierenrinde (*Cortex glandulae suprarenalis*) und dem Nebennierenmark (*Medulla glandulae suprarenalis*). Die Nebennierenrinde entsteht aus mesodermalen Anteilen, während die Zellen des Nebennierenmarks Abkömmlinge der sympathoadrenalen Zelllinie sind, die aus der Neuralleiste wandern. Die Nebenniere enthält im Vergleich zu anderen Organen vermehrt Blutgefäße und Nerven. Die zentripetal verlaufenden Blutgefäße, die hohe Konzentrationen von Rindenhormonen enthalten, beeinflussen direkt die adrenomedullären Zellen.

Histologisch lässt sich die Nebennierenrinde zwischen der Kapselschicht und der Medulla, morphologisch und funktionell aufgrund ihrer Steroidkapazität, von außen nach innen, in drei verschiedene Zonen, Zona glomerulosa, Zona fasciculata und Zona reticularis unterteilen: Die Zona glomerulosa synthetisiert Mineralokortikoide, die Zona fasciculata Glukokortikoide und die Zona reticularis Androgen bei Primaten, sowie Glukokortikoide bei anderen Spezies. Ultrastrukturell geben das ER (endoplasmatisches Reticulum), die Mitochondrien und Lipidtröpfchen in den adrenokortikalen Zellen wesentliche Hinweise auf Veränderungen von funktionellen Zuständen.

Das Nebennierenmark enthält hauptsächlich A- und NA-chromaffine Zellen und in geringer Menge *small granule chromaffin cells* (SGC) sowie die Ganglienzellen. Das Verhältnis von A-Zellen zu NA-Zellen sowie die Lokalisation der chromaffinen Zellen im Nebennierenmark variieren zwischen den Spezies. Die chromaffinen Zellen setzen Adrenalin, Noradrenalin und andere Substanzen ins Blut frei und üben dabei vielfältige Kontrolle auf verschiedene Gewebe sowie Organe aus. Katecholamine und regulatorische Peptide können direkt oder indirekt durch den Blutfluss die adrenokortikalen Zellen regulieren.

Die Regulation der adrenalen Funktion ist äußerst komplex. Die Nebennieren produzieren zahlreiche Hormone, Neuropeptide, Neurotransmitter und Zytokine. Die Zellen innerhalb der Nebenniere beeinflussen sich gegenseitig und passen so die Funktion der Nebenniere an verschiedene Situationen an. Die chromaffinen Zellen wurden in der Nebennierenrinde, und umgekehrt, die adrenokortikalen Zellen innerhalb der Medulla bei manchen Spezies nachgewiesen. Diese Tatsache weist auf eine topographische und funktionelle Beziehung zwischen Nebennierenrinde und Nebennierenmark hin, welche neuronal und parakrin reguliert wird.

Ferner spielen die Nebennieren eine wichtige Rolle bei Reaktionen in verschiedenen Stresssituationen sowie auch im Immunsystem.

## I. Summary

### **The structure and function of the adrenal gland in domestic mammals -a literature review-**

The present study summarizes the recent literature about the functional morphology of the adrenal gland in domestic animals (horse, cow, sheep, goat, pig, dog, cat), including humans and some rodents for comparison.

The adrenal gland is composed of cells derived embryologically and functionally from two different sources: the outer adrenal cortex and the central adrenal medulla. In mammals, the adrenal cortex derives from the mesoderma, whereas the cells of the adrenal medulla derive from ectodermal cells of the sympathoadrenal lineage which migrate from the neural crest. The adrenal gland has a larger vascular and autonomic nerve supply than any other organs. The centripetally directed blood flow provides the mechanism by which adrenocortical cell products directly affect medullary cells.

The histology of the adrenal cortex reveals the presence of three distinct zones from the subcapsular area to the junction with the adrenal medulla, differing by the shape and the organization of their constituting cells. Besides being histologically different, these three distinct cell types also differ in their steroidogenic capacities: glomerulosa cells synthesize mineralocorticoids, fasciculata cells synthesize glucocorticoids, and reticularis cells synthesize adrenal androgens in primates and glucocorticoids in other species.

Ultrastructurally endoplasmic reticulum, mitochondria, and lipid droplets in adrenocortical cells are the subcellular organelles displaying the most conspicuous variations in response to functional changes.

The adrenal medulla is composed principally of groups of adrenergic (A) and noradrenergic (NA) chromaffin cells, with minor populations of small granule chromaffin cells (SGC) and ganglionic neurones. The ratio of A and NA cells and the localization of chromaffin cells in the adrenal medulla varies between species. Chromaffin cells secrete adrenaline, noradrenaline and other substances into the

bloodstream, thereby exerting widespread control over tissues and organs. Catecholamines and regulatory peptides may act directly on adrenalcortical cells, or may modulate blood flow.

The regulation of adrenal function is extremely complex. The adrenal gland produces a wide variety of hormones, neuropeptides, neurotransmitters, and cytokines, and the cells within the adrenal communicate with each other and adapt the function of the gland to different situations. Chromaffin cells can be seen throughout the entire adrenal cortex, and cortical cells are found frequently within the medulla in several species. The evidence indicates the topographical and functional relationship between the cortex and the medulla, which regulates the neuronal and paracrine manners in mammals.

Moreover the adrenal gland plays an important role in the response to a variety of stress situations and also in the immune system.

**J. Literaturverzeichnis**

- Adams M.B.; Ross J.T.; Butler T.G.; McMillen I.C.** (1999)  
Glucocorticoids Decrease Phenylethanolamine *N*-Methyltransferase mRNA Expression in the Immature Foetal Sheep Adrenal.  
*J. Neuroendocrinol.* **11**(7): 569-575
- Addison T.** (1855)  
On the constitutional and local effect of disease of the supra-renal capsules.  
*London, Highley*
- Albertson B.D.; Hobson W.C.; Burnett B.S.; Turner P.T.; Clark R.V.; Schiebinger R.J. ; Loriaux D.L.; Cutler G.B.** (1984 )  
Dissociation of cortisol and adrenal androgen secretion in the hypophysectomized, adrenocorticotropin-replaced chimpanzee.  
*J. Clin. Endocrinol. Metab.* **59**(1):13–18
- Alesci S.; Koch C. A.; Bornstein S.R.; Pacak K.** (2001)  
Adrenal androgens regulation and adrenopause.  
*Endoc. Regulations* **35**: 95-100
- Alexander S.L.; Irvine C.H.** (1994)  
Factors affecting the circadian rhythm in plasma cortisol concentrations in the horse.  
*Domest. Anim. Endocrinol.* **11**(2): 227-238
- Alfano J.; Dressler L.G.; Brownie A.C.** (1985)  
Immunoreactive ACTH and gamma-MSH in rat plasma during early stages of adrenal regeneration.  
*Am. J. Physiol.* **248**: E471-E474
- Alzamora R.; Marusic E.T.; Gonzalez M.; Michea L.** (2003)  
Nongenomic Effect of Aldosterone on Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-Adenosine Triphosphatase in Arterial Vessels.  
*Endocrinol.* **144**(4): 1266-1272
- Arnold J.** (1866)  
Ein Beitrag zur feineren Struktur und dem Chemismus der Nebennieren.  
*Virch. Arch. Path. Anat. Physiol. Klin. Med.* **35**: 64-107
- Austgen L.; Bowen R. A.; Rouge M.** (2001)  
Pathophysiology of the Endocrine System: Adrenal Glands.  
<http://arbl.cvmbs.colostate.edu/hbooks/pathphys/endocrine/>
- Aunis D.; Langley K.** (1999)  
Physiological aspects of exocytosis in chromaffin cells of the adrenal medulla.  
*Acta Physiologica Scandinavica* **167**(2): 89-97
- Azhar S.; Nomoto A.; Reaven E.** (2002)  
Hormonal regulation of adrenal microvillar channel formation.  
*J. Lipid Res.* **43**: 861-871

- Babic K.; Gomercic H.** (1972)  
Variations of the arterial supply of the adrenal gland in the domestic cat.  
*Zbl. Vet. Med.* **C1**: 263
- Babu P.S.; Bavers D.L.; Beuschlein F.; Shah S.; Jeffs B.; Jameson J. L.; Hammer G.D.** (2002)  
Interaction Between Dax-1 and Steroidogenic Factor-1 *in Vivo*: Increased Adrenal Responsiveness to ACTH in the Absence of Dax-1.  
*Endocrinol.* **143**(2): 665-673
- Bassett J.R.; West S.H.** (1997)  
Vascularization of the adrenal cortex: its possible involvement in the regulation of steroid hormone release.  
*Microsc. Res. & Techn.* **36**(6): 546-557
- Baulieu E.E.; Robel P.** (1996)  
Dehydroepiandrosterone and Dehydroepiandrosterone sulfate as neuroactive neurosteroids.  
*J. Endocrinol.* **150**: 221-239
- Belloni A.S.; Vassanelli P.; Robba C.; Rebuffat P.; Mazzocchi G.; Nussdorfer G.G.** (1982)  
Ultrastructural observations on the regeneration of adrenocortical autotransplants in the rat spleen.  
*J. Anat.* **135**: 245-253
- Bennett H.S.; Kilham L.** (1940)  
The blood vessels of the adrenal gland of the adult cat.  
*Anat. Rec.* **77**: 447-471
- Berghorn K.A.; Li C.; Nathanielsz P.W. McDonald T.J.** (2000)  
VIP innervation: sharp contrast in fetal sheep and baboon adrenal glands suggests differences in developmental regulation.  
*Brain Res.* **877**(2): 271-280
- Besedovsky H.O.; Del Rey A.** (1996)  
Immune-neuro-endocrine interactions: facts and hypotheses.  
*Endocr. Rev.* **17**(1): 64-102
- Bethin K.E.; Vogt S.K.; Muglia L.J.** (2000)  
Interleukin-6 is an essential, corticotropin-releasing hormone-independent stimulator of the adrenal axis during immune system activation.  
*Proc. Natl. Acad. Sci.* **97**(16): 9317 - 9322
- Beuster A.; Smolich A.; Sajonski H.** (1973)  
Geschlechtsmorphismus und jahresrhythmische Morphokinese der Nebennierenrinde des Rehs.  
*Z. mikrosk.-anat. Forsch.* **87**: 337-350
- Beuschlein F.; Keegan C.E.; Bavers D.L.; Mutch C.; Hutz J.E.; Shah S.; Ulrich-Lai Y.M.; Engeland W.C.; Jeffs B.; Jameson J.L.; Hammer G.D.** (2002a)  
SF-1, DAX-1, and ACD: Molecular Determinants of Adrenocortical Growth and Steroidogenesis.  
*Endocr. Res.* **28**(4): 597-607

- Beuschlein F.; Mutch C.; Bavers D.L.; Ulrich-Lai Y.M.; Engeland W.C.; Keegan C. Hammer G.D. (2002b)**  
Steroidogenic Factor-1 Is Essential for Compensatory Adrenal Growth Following Unilateral Adrenalectomy.  
*Endocrinol.* **143**(8): 3122-3135
- Bjerkås H.; Lønning K.; Helle K.B. (1998)**  
The Adrenomedullary Venous Vasculature as a Target for Endothelins: Comparison of the Porcine and Bovine Central Adrenomedullary Veins.  
*Comp. Biochem. Physiol. Part A Mol. Integr. Physiol.* **120**(3): 439-446
- Black V.H.; Robbins D.; McNamara N.; Huima T. (1979)**  
A correlated thin-section and freeze-fracture analysis of guinea pig adrenocortical cells.  
*Am. J. Anat.* **156**(4): 453-503
- Blanco A.; Monterde J.G.; Méndez A.; Artacho-Pérula E. (2001)**  
Stereological Study of Normal and Apoptotic Cell Populations in the Adrenal Gland in Calves.  
*Cells Tissues Organs* **169**: 73-80
- Bland M.L.; Desclozeaux M.; Ingraham H.A. (2003)**  
Tissue growth and remodeling of the embryonic and adult adrenal gland.  
*Ann. N. Y. Acad. Sci.* **995**: 59-72
- Boarder M.R.; Marriott D.B. (1991)**  
Endothelin-1 stimulation of noradrenaline and adrenaline release from adrenal chromaffin cells.  
*Biochem. Pharmacol.* **41**: 521-526
- Bocian-Sobkowska J.; Wozniak W.; Malendowicz L.K.; Ginda W. (1996)**  
Stereology of human fetal adrenal medulla.  
*Histol. Histopathol.* **11**: 389-393
- Bocian-Sobkowska J.; Malendowicz L.K.; Wozniak W. (1997a)**  
Comparative stereological study on zonation and cellular composition of adrenal glands of normal and anencephalic human fetuses. I. Zonation of the gland.  
*Histol. Histopathol.* **12**: 311-317
- Bocian-Sobkowska J.; Malendowicz L.K.; Wozniak W. (1997b)**  
Comparative stereological studies on zonation and cellular composition of adrenal glands of normal and anencephalic human fetuses. II. Cellular composition of the gland.  
*Histol. Histopathol.* **12**: 391-399
- Böck P. (1982)**  
The Paraganglia.  
In: Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, Band VI.  
**8.** Teil, Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York
- Bodart V.; Babinski K.; Ong H. De Léan A. (1997)**  
Comparative Effect of Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Polypeptide on Aldosterone Secretion in Normal Bovine and Human Tumorous Adrenal Cells.  
*Endocrinol.* **138**: 566-573

- Bonnet J.-M.; Boivin R.; Bernard N.; Sassard J.** (2000)  
Extrarenal renin-angiotensin systems are unable to maintain blood pressure in sheep.  
*Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* **27**(9): 684-689
- Boon W.C.; Coghlan J.P.; Curnow K.M.; McDougall J.G.** (1997)  
Aldosterone Secretion: A Molecular Perspective.  
*Trends in Endocrinol. Metab.* **8**(9): 346-354
- Bornstein S.R.; Ehrhart-Bornstein M.; Scherbaum W.A.; Pfeiffer E.F.; Holst J.J.** (1990 )  
Effects of splanchnic nerve stimulation on the adrenal cortex may be mediated by chromaffin cells in a paracrine manner.  
*Endocrinol.* **127**: 900-906
- Bornstein S.R.; Ehrhart-Bornstein M.; Usadel H.; Bockman M.; Scherbaum W.A.** (1991)  
Morphological evidence for a close interaction of chromaffin cells with cortical cells within adrenal gland.  
*Cell Tissue Res.* **265**: 1-9
- Bornstein S.R.; Ehrhart-Bornstein M.; Güse-Behling H.; Scherbaum W.A.** (1992)  
Structure and dynamics of adrenal mitochondria following stimulation with corticotropin releasing hormone.  
*Anat. Rec.* **234**(2): 255-262
- Bornstein S.R.; Gonzalez-Hernandes J.A.; Ehrhart-Bornstein M.; Adler G.; Scherbaum W.** (1994)  
Intimate contact of chromaffin and cortical cells within the human adrenal gland forms the cellular basis for important intraadrenal interactions.  
*J. Clin. Endocrinol. Metab.* **78**: 225-232
- Bornstein S.R.; Ehrhart-Bornstein M.; Scherbaum W.A.** (1997)  
Morphological and functional studies of the paracrine interaction between cortex and medulla in the adrenal gland.  
*Microsc. Res. & Techn.* **36**(6): 520-533
- Bornstein S.R.; Chrousos G.P.** (1999)  
Adrenocorticotropin (ACTH)-and non-ACTH-mediated regulation of the adrenal cortex: neural and immune inputs.  
*J. Clin. Endocrinol. Metab.* **84**: 1729-1736
- Boshier D.P.; Holloway H.; Liggins G.C.** (1981)  
Effects of cortisol and ACTH on adrenocortical growth and cytodifferentiation in the hypophysectomized fetal sheep.  
*J. Dev. Physiol.* **3** :355-373.
- Boshier D.P.; Holloway H.** (1989)  
Morphometric analyses of adrenal gland growth in fetal and neonatal sheep. I. The adrenal cortex.  
*J. Anat.* **167**: 1-14
- Boshier D.P.; Gavin B.; Holloway H.** (1989)  
Morphometric analyses of adrenal gland growth in fetal and neonatal sheep. II. The adrenal medulla, with some observations on its ultrastructure.  
*J. Anat.* **167**: 15-30

- Boshier D.P.; Holloway H.** (1991)  
Morphometric analyses of adrenal gland growth in fetal and neonatal sheep III. Volumes of the major organelles within zona fasciculata steroidogenic cells.  
*J. Anat.* **178**: 175-187
- Bottoms G.D.; Roesel O.F.; Rausch F.D.; Akins E.L.** (1972)  
Circadian variation in plasma cortisol and corticosterone in pigs and mares.  
*Am. J. Vet. Res.* **33**: 785-790
- Breault L.; Lehoux J.G.; Gallo-Payet N.** (1996)  
The angiotensin AT 2 receptor is present in the human fetal adrenal gland throughout the second trimester of gestation.  
*J. Clin. Endocrinol. Metab.* **81**: 3914-3922
- Brenner R.M.** (1963)  
Radioautographic studies with tritiated thymidine of cell migration in the mouse adrenal after carbon tetrachloride stress.  
*J. Anat.* **112**: 81-96
- Breslow M.J.; Jordan D.A.; Thellman S. T.; Traystman R.J.** (1987)  
Neural control of adrenal medullary and cortical blood flow during hemorrhage.  
*Am. J. Physiol.* **252** (*Heart Circ. Physiol.* 21): H521-H528
- Breslow M.J.** (1992)  
Regulation of adrenal medullary and cortical blood flow.  
*Am. J. Physiol.* **262** (*Heart Circ. Physiol.* 31): H1317-H1330
- Breslow M.J.; Tobin J.R.; Bredt D.S.; Ferris C.D.; Snyder S.H.; Traystman R.J.** (1993)  
Nitric oxide as a regulator of adrenal blood flow.  
*Am. J. Physiol.* **264** (*Heart Circ. Physiol.* 33): H464-H469
- Brooks A.N.; Howe D.C.; Porter D.W.F.; Naylor A.M.** (1994)  
Neuropeptide-Y Stimulates Pituitary-Adrenal Activity in Fetal and Adult Sheep.  
*J. Neuroendocrinol.* **6**: 161-166
- Brown-Sequard C.** (1856)  
Recherches experimentales sur la physiologie et la pathologie des capsules surrenales.  
*Arch. Gen. Med.* **8**: 385-401
- Burgoyne R.D.; Morgan A.; Robinson I.; Cheek T.R.** (1993)  
Exocytosis in adrenal chromaffin cells.  
*J. Anat.* **183**: 309-314
- Burgoyne R. D.; Morgan A.** (2003)  
Secretory Granule Exocytosis.  
*Physiol. Rev.* **83**(2): 581 – 632
- Cannon W.B.** (1928)  
Die Notfallfunktion des Sympathiko-Adrenalen Systems.  
*Ergebn. Physiol.* **27**: 380-460

- Canny J.; Young I. R.; Veldhuis J. D.** (1998)  
Hypothalamo-Pituitary Disconnection of the Late-Gestation Ovine Fetus Results in Profound Changes in Cortisol Secretion that Are Not Reflected in Commensurate Changes in Adrenocorticotropin Secretion.  
*Endocrinol.* **139**: 3210-3219
- Carmichael S.W.; Winkler H.** (1985)  
The adrenal chromaffin cell.  
*Sci. American* **253**: 40-49
- Carmichael S.W.** (2001)  
A History of the Adrenal Medulla.  
<http://webpages.ull.es/users/isccb12/ChromaffinCell/History.html>
- Cater D.B; Lever J.D.** (1954)  
The zona intermedia of the adrenal cortex, a correlation of possible functional significance with development, morphology and histochemistry.  
*J. Anat.* **88**: 437-454
- Cavadas C.; Grand D.; Mosimann F.; Cotrim M.D.; Ribeiro C.A.F.; Brunner H.R.; Grouzmann E.** (2003)  
Angiotensin II mediates catecholamine and neuropeptide Y secretion in human adrenal chromaffin cells through the AT1 receptor.  
*Regulatory Peptides* **111**: 61-65
- Challis J.R.G.; Matthews S.G.; Gibb W.; Lye S.J.** (2000)  
Endocrine and Paracrine Regulation of Birth at Term and Preterm.  
*Endocr. Rev.* **21**(5): 514-550
- Chamoux E.; Breault L.; Lehoux J.G.; Gallo-Payet N.** (1999)  
Involvement of the Angiotensin II Type 2 Receptor in Apoptosis during Human Fetal Adrenal Gland Development.  
*J. Clin. Endocrinol. Metab.* **84**(12): 4722-4730
- Chamoux E.; Bolduc L.; Lehoux J.G.; Gallo-Payet N.** (2001)  
Identification of Extracellular Matrix Components and Their Integrin Receptors in the Human Fetal Adrenal Gland.  
*J. Clin. Endocrinol. Metab.* **86**(5): 2090-2098
- Chamoux E.; Narcy A.; Lehoux J.G.; Gallo-Payet N.** (2002)  
Fibronectin, Laminin, and Collagen IV as Modulators of Cell Behavior during Adrenal Gland Development in the Human Fetus.  
*J. Clin. Endocrinol. Metab.* **87**(4): 1819-1828
- Charlton B.G.; Nkomazana O.F.; McGadey J.; Neal D.E.** (1991)  
A preliminary study of acetylcholinesterase-positive innervation in the human adrenal cortex.  
*J. Anat.* **176**: 99-104
- Cherradi N.; Defaye G.; Chambaz E.M.** (1994)  
Characterization of the 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase activity associated with bovine adrenocortical mitochondria.  
*Endocrinol.* **134**: 1358-1364

- Cherradi N.; Capponi A.M.; Gaillard R.C.; Pralong F.P. (2001)**  
Decreased Expression of Steroidogenic Acute Regulatory Protein: A Novel Mechanism Participating in the Leptin-Induced Inhibition of Glucocorticoid Biosynthesis.  
*Endocrinol.* **142**: 3302-3308
- Chester -Jones I. (1957)**  
The adrenal cortex.  
*Cambridge University Press, London*
- Cheung C.Y. (1988)**  
Ontogeny of adrenal VIP content and release from adrenocortical cells in the ovine fetus.  
*Peptides* **9**(1): 107-111
- Cheung C.Y. (1990)**  
Fetal adrenal medulla catecholamine response to hypoxia-direct and neural components.  
*Am. J. Physiol.* **258**(6): R1340-R1346
- Chrousos G.P. (1998)**  
Stressors, stress, and neuroendocrine integration of the adaptive response. The 1997 Hans Selye Memorial Lecture.  
*Ann. New York Acad. Sci.* **30**(851): 311-335
- Civinini A.; Padula D.; Gallo V.P. (2001)**  
Ultrastructural and histochemical study on the interrenal cells of the male stickleback (*Gasterosteus aculeatus*, Teleostea), in relation to the reproductive annual cycle.  
*J. Anat.* **199**(3): 303-316
- Conley A.J.; Head J.R.; Stirling D.T.; Mason J.I. (1992)**  
Expression of steroidogenic enzymes in the bovine placenta and fetal adrenal glands throughout gestation.  
*Endocrinol.* **130**: 2641-2650
- Conley A.J.; Bird I.M. (1997)**  
The role of cytochrome P450 17 alpha-hydroxylase and 3 beta- hydroxysteroid dehydrogenase in the integration of gonadal and adrenal steroidogenesis via the delta 5 and delta 4 pathways of steroidogenesis in mammals.  
*Biol. Reprod.* **56**: 789-799
- Coulter C.L.; Goldsmith P.C.; Mesiano S.; Voytek C.C.; Martin M.C.; Mason J.I.; Jaffe RB (1996 )**  
Functional maturation of the primate fetal adrenal in vivo: 2. Ontogeny of corticosteroid synthesis is dependent upon specific zonal expression of 3 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase/isomerase (3 $\beta$ HSD).  
*Endocrinol.* **137**: 4953-4959
- Coulter C.L.; Jaffe R.B. (1998)**  
Functional maturation of the primate fetal adrenal in vivo: 3. Specific zonal localization and developmental regulation of CYP21A2 (P450c21) and CYP11B1/CYP11B2 (P450c11/Aldosterone synthase) lead to integrated concept of zonal and temporal steroid biosynthesis.  
*Endocrinol.* **139**(12): 5144-5150

- Coulter C.L.; Myers D. A.; Nathanielsz P. W.; Bird I. M. (2000)**  
Ontogeny of Angiotensin II Type 1 Receptor and Cytochrome P450c11 in the Sheep Adrenal Gland  
*Biol. Reprod.* **62**(3): 714 - 719
- Coulter C.L.; Ross J.T.; Owens J.A.; Bennett H.P.; McMillen I.C. (2002)**  
Role of pituitary POMC-peptides and insulin-like growth factor II in the developmental biology of the adrenal gland.  
*Arch. Physiol. Biochem.* **110**(1-2): 99-105
- Coupland R.E.; Parker T.L.; Kesse W.K.; Mohamed A.A. (1989)**  
The innervation of the adrenal gland. III. Vagal innervation  
*J. Anat.* **163**: 173-181
- Crowder R.E. (1957)**  
The development of the adrenal gland in man, with special reference to origin and ultimate location of celltypes and evidence in favor of the 'cell migration' theory.  
*Contrib. Embryol.* **251**: 195-210
- Cushing H. (1932)**  
The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations.  
*Bull Jhon Hopkins Hosp.* **L**(3): 137-195
- Dagerlind Å.; Pelto-Huikko M.; Diez M.; Hökfelt T. (1995)**  
Adrenal medullary ganglion neurons project into the splanchnic nerve.  
*Neuroscience* **69**(4): 1019-1023
- Darme.E.; Weiss E. (1999)**  
Grundriß der speziellen pathologischen Anatomie der Haustiere.  
5.Auflage, *Enke Verlag, Stuttgart*, 473-479
- Deacon C.F., Mosley W.; Jones I.C. (1986)**  
The X zone of the mouse adrenal cortex of the Swiss albino strain.  
*Gen. Comp. Endocrinol.* **61**: 87-99
- Dellmann H.; Carithers R. (1996)**  
cytology and microscopic anatomy.  
*Williams & Wilkins Verlag*, 320-323
- Delarue C.; Contesse V.; Lenglet S.; Sicard F.; Perraudin V.; Lefebvre H.; Kodjo M.; Leboulenger F.; Yon L.; Gallo-Payet N.; Vaudry H. (2001)**  
Role of Neurotransmitters and Neuropeptides in the Regulation of the Adrenal Cortex.  
*Rev. Endocr. Metab. Disorders* **2**(3): 253-267
- Döcke F. (1994)**  
Veterinärmedizinische Endokrinologie.  
3.Auflage, *Gustav Fischer Verlag, Jena-Stuttgart*, 309-378
- Dolischnij N.W. (1973)**  
Experimentelle makro-mikroskopische und elektronenmikroskopische Untersuchungen über das Blutgefäßsystem der Nebenniere.  
*Anat. Anz.* **134**: 471-483

- Dreyer G.P.** (1899)  
On secretory nerves to the suprarenal capsules.  
*Am. J. Physiol.* **2**: 203-219
- Edwards A.V.; Jones C.T.** (1987a)  
The effect of splanchnic nerve stimulation on adrenocortical activity in conscious calves.  
*J. Physiol.* **382**: 385-396
- Edwards A.V.; Jones C.T.** (1987b)  
The effect of splanchnic nerve section on the sensitivity of the adrenal cortex to adrenocorticotrophin in the calf.  
*J. Physiol.* **390**: 23-31
- Edwards A.V.; Jones C.T.** (1993)  
Autonomic control of adrenal function.  
*J. Anat.* **183**: 291-307
- Edwards A. V.; Jones C. T.** (1994)  
Adrenal responses to the peptide PACAP in conscious functionally hypophysectomized calves.  
*Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* **266**: E870-E876
- Edwards S.L.; Anderson C.R.; Southwell B.R.; McAllen R.M.** (1996)  
Distinct preganglionic neurons innervate noradrenaline and adrenaline cells in the cat adrenal medulla.  
*Neuroscience* **70**(3): 825-832
- Ehrhart-Bornstein M.; Bornstein S.R.; Guse-Behling H.; Stromeyer H.G.; Rasmussen T.N.; Scherbaum W.A.; Adler G.; Holst J.J.** (1994)  
Sympathoadrenal regulation of adrenal androstenedione release.  
*Neuroendocrinol.* **59**(4): 406-412.
- Ehrhart-Bornstein M.; Hinson J.P.; Bornstein S.R.; Scherbaum W.; Vinson G.P.** (1998)  
Intraadrenal interactions in the regulation of adrenocortical steroidogenesis.  
*Endocr. Rev.* **19**(2): 101-143
- Endoh A.; Kristiansen S.B.; Casson P.R.; Buster J.E.; Hornsby P.J.** (1996)  
The zona reticularis is the site of biosynthesis of dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate in the adult human adrenal cortex resulting from its low expression of 3 beta- hydroxysteroid dehydrogenase.  
*J. Clin. Endocrinol. Metab.* **81**(10): 3558-3565
- Engeland W.C.; Gann D.S.** (1989)  
Splanchnic nerve stimulation modulates steroid secretion in hypophysectomized dogs.  
*Neuroendocrinology* **50**: 124-131
- Engeland W.C.; Levay-Young B.K.** (1999)  
Changes in the glomerulosa cell phenotype during adrenal regeneration in rats.  
*Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* **276**: R 1374- R 1382

- Engelbrecht Y.; Swart P.** (2000)  
Adrenal function in Angora goats: a comparative study of adrenal steroidogenesis in Angora goats, Boer goats, and Merino sheep.  
*J. Anim Sci.* **78**: 1036-1046
- Engler D.; Redei E.; Kola I.** (1999)  
The Corticotropin-Release Inhibitory Factor Hypothesis: A Review of the Evidence for the Existence of Inhibitory as Well as Stimulatory Hypophysiotropic Regulation of Adrenocorticotropin Secretion and Biosynthesis.  
*Endocr. Rev.* **20**(4): 460-500
- Feige J.-J.; Keramidas M.; Chambaz E.M.** (1998)  
Hormonally regulated components of the adrenocortical cell environment and the control of adrenal cortex homostasis.  
*Horm. Metab. Res.* **30**: 421-425
- Finitto S., Krieglstein K.; Schober A.; Deimling F.; Lindner K.; Bruhl B.; Beier K. Metz J.; Garcia-Ararras J.E.; Roig-Lopez J.L., Monaghan P.; Schmid W.; Cole T.J.; Kellendonk C.; Tronche F.; Schutz G.; Unsicker K.** (1999)  
Analysis of mice carrying targeted mutations of the glucocorticoid receptor gene argues against an essential role of glucocorticoid signalling for generating adrenal chromaffin cells.  
*Development* **126**(13): 2935-2944
- FKE** (Forschungsinstitut für Kinderernährung Dortmund) (2001)  
<http://www.fke-do.de>
- Flatmark T.** (2000)  
Catecholamine biosynthesis and physiological regulation in neuroendocrine cells.  
*Acta Physiologica Scandinavica* **168**(1): 1-17
- Fortak W.; Kmiec B.** (1968 )  
About occurrence of the chromophilic cells in the adrenal cortex of white rats.  
*Endokrynol. Pol.* **19**: 117–128
- Frewein J.; Vollmerhaus B.** (1994)  
Anatomie von Hund und Katze  
1. Auflage, Verlag Paul Parey, Berlin-Hamburg, 443-445
- Friend T.H.** (1991)  
Symposium: response of animals to stress. Behavioral aspects of stress.  
*J. Dairy Sci.* **74**: 292-303
- Fulkerson W.J.; Tang B.Y.** (1979)  
Ultradian and circadian rhythms in the plasma concentration of cortisol in sheep.  
*J Endocrinol.* **81**(1):135-141.
- Furchgott R.F.; Zawadzki J.V.** (1980)  
The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine.  
*Nature Lond.* **288**: 373-376

- Gallo-Payet N.; Pothier P.; Isler H.** (1987)  
On the presence of chromaffin cells in the adrenal cortex: their possible role in adrenocortical function.  
*Biochem. Cell Biol.* **65**: 588–592
- Gallo-Payet N.; Guillon G.** (1998)  
Regulation of adrenocortical function bei Vasopressin.  
*Horm. Metab. Res.* **30**: 360-367
- Galon J.; Franchimont D.; Hiroi N.; Frey G.; Boettner A.; Ehrhart-Bornstein M. O'shea J.J.; Chrousos G.P.; Bornstein S.R** (2002)  
Gene profiling reveals unknown enhancing and suppressive actions of glucocorticoids on immune cells.  
*FASEB J.* **16**: 61-71
- Gaspo R.; Yamaguchi N.; de Champlain J.** (1995)  
Correlation between neural release of VIP and adrenomedullary catecholamine secretion in vivo.  
*Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* **268**: R1449-R1455
- Gaumann D.M.; Yaksh T.L.; Tyce G.M.; Stoddard S.L.** (1989)  
Adrenal vein catecholamines and neuropeptides during splanchnic nerve stimulation in cats.  
*Peptides* **10**(3): 587-592
- Gell J. S.; Carr B.R.; Sasano H.; Atkins B.; Margraf L.; Mason J. I.; Rainey W. E.** (1998)  
Adrenarche Results from Development of a 3 $\beta$ -Hydroxysteroid Dehydrogenase-Deficient Adrenal Reticularis.  
*J. Clin. Endocrinol. Metab.* **83**(10): 3695-3701
- Ghosh A.; Carmichael W.; Mukherjee M.** (2001)  
Avian adrenal medulla: cytomorphology and function.  
*Acta Biologica Szegediensis* **45**: 1-11
- Glavinovic M.I.; Vitale M.L.; Trifaró J.-M.** (1998)  
Comparison of vesicular volume and quantal size in bovine chromaffin cells.  
*Neuroscience* **85**(3): 957-968
- Gottschau M.** (1883)  
Über die Nebennieren der Säugetiere.  
*Biol. Zbl.* **3**: 565-576
- Gonkowski S.** (2002)  
Distribution of spinal sensory neurons supplying the adrenal gland in the pig.  
*Folia Histochem. Cytobiol.* **40**(4): 361-365
- Gonzalez-Hernandez J.A.; Bornstein S.R.; Ehrhart-Bornstein M.; Geschwend J.E.; Adler G.; Scherbaum W.A.** (1994)  
Macrophages within the human adrenal gland.  
*Cell Tissue Res.* **278**(2):201-205
- Gray E.S.; Abramovich D.R.** (1980)  
Morphologic features of the anencephalic adrenal gland in early pregnancy.  
*Am. J. Obstet. Gynecol.* **137**(4): 491-495

- Greep R.O.; Deane H.W.;** (1949)  
Histological, cytochemical and physiological observations on the regeneration of the rat's adrenal gland following enucleation.  
*Endocrinol.* **45**: 42-56
- Griffin J.F.T.; Thomson A.J.** (1998)  
Farmed deer: A large animal model for stress.  
*Domestic Animal Endocrinol.* **15**: 445-456
- Gross F.** (1958)  
Renin und Hypertensin, physiologische oder pathologische Wirkstoffe?  
*Klin. Wochenschr.* **36**: 693-706
- Grünwald P.** (1942)  
Common traits in development and structure of the organs originating from the coelomic wall.  
*J. Morphol.* **70**: 353-387
- Guillemin R.; Rosenberg B.** (1955)  
Humoral hypothalamic control of anterior pituitary: A study with combined tissue cultures.  
*Endocrinol.* **57**: 599-607
- Gupta P.; Franco-Saenz R.; Mulrow P.J.** (1995)  
Locally generated angiotensin-II in the adrenal-gland regulates nasal, corticotropin-, and potassium-stimulated aldosterone secretion.  
*Hypertension* **25**: 443-448
- Gutte G.; Emmrich P.; Michel G.** (1986)  
Zur Morphologie der Nebennierenrinde von Schweinefeten (ab 80. Entwicklungstag) und neugeborenen Ferkeln.  
*Arch. exper. Vet. Med.* **40**: 591-598
- Haidan A.; Hilbers U.; Bornstein S.R.; Ehrhart-Bornstein M.**(1998)  
Human adrenocortical NCI-H295 cells express VIP receptors. steroidogenic effect of vasoactive intestinal peptide (VIP).  
*Peptides* **19**(9): 1511-1517
- Hall P.F.; Yanagibashi K.; Kobayashi Y.** (1991)  
Synthesis of aldosterone by mitochondria and homogeneous 11 beta-hydroxylase from beef and pig.  
*Endocr. Res.* **17**: 135-149
- Hammer G.D.; Parker K.L.; Schimmer B.P.** (2005)  
Transcriptional Regulation of Adrenocortical Development.  
*Endocrinol.* **146**: 1018-1024
- Han X.; Fowden A.L.; Silver M.; Holdstock N.; McGladdery A.J.; Ousey J.C. Allen W.R.; Rosedale P.D.; Challis J.R.G.** (1995)  
Immunohistochemical localisation of steroidogenic enzymes and phenylethanolamine-N-methyl-transferase (PNMT) in the adrenal gland of the fetal and newborn foal.  
*Equine Vet. J.* **27**(2): 140-146

- Han X.; Berdusco E.T.; Lu F.; Challis J.R.G.** (1997)  
Immunolocalisation of P450 (C17) in the fetal sheep adrenal gland during gestation and in response to ACTH and glucocorticoid administration.  
*Equine Vet. J. Suppl.* **24**: 62-67
- Hanley N, Williams BC, Nicol M, Bird IM, Walker SW.** (1992)  
Interleukin-1 beta stimulates growth of adrenocortical cells in primary culture.  
*J. Mol. Endocrinol.* **8**(2): 131-136.
- Hatano O.; Takakusu A.; Nomura M.; Morohashi KI.** (1996)  
Identical origin of adrenal cortex and gonad revealed by expression profiles of Ad4BP/SF-1.  
*Genes to Cells* **1**: 663-671
- Hench P.S; Kendall E.C; Slocumb C.H; Polley H.F.** (1949 )  
The effect of a hormone of the adrenal cortex (compound E) and of pituitary adrenocorticotrophic hormone on rheumatoid arthritis.  
*Mayo Clinic Proc.* **24**: 181-197
- Heuser I.; Deuschle M.; Luppia P.; Schweiger U.; Standhardt H.; Weber B.** (1998)  
Increased diurnal plasma concentrations of dehydroepiandrosterone in depressed patients.  
*J. Clin. Endocrinol. Metab.* **83**: 3130-3133
- Heym C.** (1997)  
Immunocytochemical correlates of an extrapituitary adrenocortical regulation in man.  
*Histol. Histopathol.* **12**: 567-581
- Horiba N, Nomura K, Shizume K.** (1990)  
Exogenous and locally synthesized angiotensin II and glomerulosa cell functions.  
*Hypertension* **15**:190-197
- Hill M.R.; Wallick D.W.; Mongeon L.R.; Martin P.J; Levy MN.** (1995)  
Vasoactive intestinal polypeptide antagonists attenuate vagally induced tachycardia in the anesthetized dog.  
*Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **269**: H1467-H1472
- Hines G.A.; Azziz R.** (1999)  
Impact of Architectural Disruption on Adrenocortical Steroidogenesis *In Vitro*.  
*J. Clin. Endocrinol. Metab.* **84**(3): 1017-1021
- Hinojosa-Laborde C.; Lange D. L.** (1999)  
Endothelin regulation of adrenal function.  
*Clin. Experim. Pharm. Physiol.* **26**(12): 995-999
- Hinson J.P.; Vinson G.P.; Pudney J.; Whitehouse B.J.** (1989)  
Adrenal mast cells modulate vascular and secretory responses in the intact adrenal gland of the rat.  
*J. Endocrinol.* **121**(2):253-260

- Hinson J.P.; Cameron L.A.; Purbrick A.; Kapas S. (1994)**  
The role of neuropeptides in the regulation of adrenal vascular tone: effects of vasoactive intestinal polypeptide, substance P, neuropeptide Y, neurotensin, Met-enkephalin, and Leu-enkephalin on perfusion medium flow rate in the intact perfused rat adrenal.  
*Regul. Pept.* **51**(1): 55-61
- Hinson J.P.; Ho M.M.; Vinson G.P. Kapas S. (1996)**  
Vasoaktive intestinal peptide is a local regulator of adrenocortical function.  
*Endocr. Res.* **22**(4): 831-838
- Hodel A. (2001)**  
Effects of Glucocorticoids on Adrenal Chromaffin Cells.  
*J. Neuroendocrinol.* **13**(2): 216-220
- Holgert H.; Dagerlind Å.; Hökfelt T. (1998)**  
Immunohistochemical characterization of the peptidergic innervation of the rat adrenal gland.  
*Horm. Metab. Res.* **30**: 315-322
- Holtz P.; Shüman H.J. (1948)**  
Arternol - Ein neues Hormon des Nebennierenmarks.  
*Naturwissenschaften* **35**: 159.
- Hopwood D. (1971)**  
The histochemistry and electron histochemistry of chromaffin tissue.  
*Progress in Histochemistry and Cytochemistry* **3**: 1-66
- Hornsby P.J. (1987)**  
Physiological and pathological effects of steroids on the function of the adrenal cortex.  
*J. Steroid Biochem.* **27**(4-6): 1161-1171
- Hornsby P.J. (2001)**  
Transplantation of Adrenocortical Cells.  
*Rev. Endocr. Metab. Disorders* **2**(3): 313-321
- Horton R. (2003)**  
Aldosterone and aldosteronism.  
*Steroids* **68**(14): 1135-1138
- Hu Y.; Cardounel A.; Gursoy E.; Anderson P. Kalimi M. (2000)**  
Anti-stress effects of dehydroepiandrosterone: Protection of rats against repeated immobilization stress-induced weight loss, glucocorticoid receptor production, and lipid peroxidation.  
*Biochem. Pharmacol.* **59**( 7): 753-762
- Huber K.; Combs S.; Ernsberger U.; Kalcheim C.; Unsicker K. (2002)**  
Generation of neuroendocrine chromaffin cells from sympathoadrenal progenitors: beyond the glucocorticoid hypothesis.  
*Ann. N. Y. Acad. Sci.* **971**: 554-559
- Hullinger R.L. (1978)**  
Adrenal cortex of the dog (*Canis familiaris*). I. Histomorphologic changes during growth, maturity, and ageing.  
*Anat. Histol. Embryol.* **7**(1): 1-27

- Hume D.A.; Halpin D.; Charlton H.; Gordon S. (1984)**  
The mononuclear phagocyte system of the mouse defined by immunohistochemical localization of antigen F4/80: macrophages of endocrine organs.  
*Proc. Natl. Acad. Sci.* **81**(13): 4174–4177
- Inge D.J.; Higgins G.M. (1938)**  
Autotransplantation and regeneration of the adrenal gland.  
*Endocrinol.* **22**: 458-470
- Ishimura K.; Fujita H. (1997)**  
Licht and Electron Microscopic Immunohistochemistry of the Localization of Adrenal Steroidogenic Enzymes.  
*Microsc. Res. & Techn.* **36**(6): 445-453
- Jacobs R.A.; Young I.R.; Hollingworth S.A.; Thorburn G.D. (1994)**  
Chronic administration of low doses of adrenocorticotropin to hypophysectomized fetal sheep leads to normal term labor.  
*Endocrinol.* **134**: 1389-1394
- Jamdar M.N.; Ema A.N. (1982)**  
Melanin pigment containing cells in the capsule of adrenal of the goat.  
*Anat. Histol. Embryol.* **11**(3): 250-253
- Jánossy A.; Orsó E.; Szalay K.S.; Juranyi Z.; Beck M.; Vizi E.S.; Vinson G.P. (1998)**  
Cholinergic regulation of the rat adrenal glomerulosa.  
*J. Endocrinol.* **157**(2): 303-315
- Jessop D.S. (1999)**  
REVIEW: Central non-glucocorticoid inhibitors of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis.  
*J. Endocrinol.* **160**: 169-180
- Jossiphov J. (1968)**  
Die Lipidverteilung zwischen Rinde und Mark der Nebenniere bei verschiedenen Tierarten.  
*Vet. med. Diss. München*
- Jost H.; Seeliger H. (1978)**  
Die Entwicklung der Nebennierenrinde beim Schwein.  
*Anat. Anz.* **144**: 107-127
- Kajihara H.; Akimoto T.; Jijima S. (1978)**  
On the chromaffin cells in dog adrenal medulla; with special reference to the small granule chromaffin cells.  
*Cell Tissue Res.* **191**: 1-14
- Kaminska B.; Opalka M.; Ciereszko R.E.; Dusza L. (2000)**  
The involvement of prolactin in the regulation of adrenal cortex function in pigs.  
*Domestic Animal Endocrinol.* **19**(3): 147-157
- Kanitz E, Otten W, Tuchscherer M, Manteuffel G. (2003)**  
Effects of prenatal stress on corticosteroid receptors and monoamine concentrations in limbic areas of suckling piglets (*Sus scrofa*) at different ages.  
*J. Vet. Med. A Physiol. Pathol. Clin. Med.* **50**(3):132-139

- Kapas S.; Hinson J.P.** (2002)  
Adrenomedullin in the adrenal. *Microsc. Res. & Techn.* **57**(2): 91-97
- Karadağ H.** (1995)  
An anatomical study on the arteries to the left adrenal gland of sheep and goat.  
*Schweiz. Arch. Tierheilk.* **137**: 391-394
- Kataoka Y.; Ikehara Y.; Hattori T.** (1996)  
Cell proliferation and renewal of mouse adrenal cortex.  
*J. Anat.* **188**: 375-381
- Katznelson Z.S.** (1965)  
Zur Frühentwicklung der Nebenniere des Schweines.  
*Z. mikrosk.-anat. Forsch.* **73**: 187-199
- Katznelson Z.S.** (1966)  
Die Entwicklung der Nebenniere des Rindes.  
*Z. mikrosk.-anat. Forsch.* **75**: 245-269
- Keegan C.E.; Hammer G. D.** (2002)  
Recent insights into organogenesis of the adrenal cortex.  
*Trends in Endocrinol. & Metab.* **13**(5): 200-208
- Keene M.F.L.; Hewer E.E.** (1927)  
Observations on the development of the human adrenal gland.  
*J. Anat.* **61**: 302-324
- Kempainen R.J.; Sartin J.L.** (1984)  
Evidence for episodic but not circadian activity in plasma concentrations of adrenocorticotrophin, cortisol and thyroxine in dogs.  
*J. Endocrinol.* **103**(2):219-226
- Kempainen R.J.; Peterson M.E.** (1996)  
Domestic cats show episodic variation in plasma concentrations of adrenocorticotropin, alpha-melanocyte-stimulating hormone (alpha-MSH), cortisol and thyroxine with circadian variation in plasma alpha-MSH concentrations.  
*Eur. J. Endocrinol.* **134**(5): 602-609
- Kitamura K.; Kanagawa K.; Kawamoto M.; Ichiki M.; Nakamura S.; Matsuo H.; Eto T.** (1993)  
Adrenomedullin: a novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma.  
*Biochem. Biophys. Res. Commun.* **192**: 553-560
- Klemcke H.G.; Lunstra D.D.; Brown-Borg H.M.; Borg K.E.; Christenson R.K.** (1993)  
Association between low birth weight and increased adrenocortical function in neonatal pigs.  
*J. Anim. Sci.* **71**(4): 1010-1018
- Klemcke H.G.; Brown-Borg H.M.; Borg K.E.** (1995)  
Functioning of the Porcine Pituitary-Adrenocortical Axis during Neonatal Development.  
*Biol. Neonata* **67**: 274-286

- Kobayashi S.; Coupland R.E.** (1977)  
Two populations of microvesicles in the SGC (small granule chromaffin) cells of the mouse adrenal medulla.  
*Arch. Histol. Jap.* **40**(3): 251-259
- Kobayashi S.; Coupland R.E.** (1993)  
Morphological aspects of chromaffin tissue: the differential fixation of adrenaline and noradrenaline.  
*J. Anat.* **183**: 223-235
- Kohn A.** (1902)  
Das chromaffine Gewebe.  
*Ergebn. Anat. Entwickl.-Gesch.* **12**: 253-348
- Kolevská J.; Brunclík V.; Svoboda M.** (2003)  
Circadian Rhythm of Cortisol Secretion in Dogs of Different Daily Activities.  
*Acta Vet. Brno* **72**: 599-605
- Kong J.Y.; Thureson-Klein A.; Klein R.L.** (1989)  
Differential distribution of neuropeptides and serotonin in pig adrenal glands.  
*Neuroscience* **28**(3): 765-775
- Koval L.M.; Yavorskaya E.N.; Lukyanetz E.A.** (2000)  
Ultrastructural features of medullary chromaffin cell cultures.  
*Neuroscience* **96**(3): 639-649
- Koyama T.; Omata Y.; Saito A.** (2003)  
Changes in salivary cortisol concentrations during a 24-hour period in dogs.  
*Horm. Metab. Res.* **35**: 355-357
- Lala D.S.; Rice D.A.; Parker K.L.** (1992)  
Steroidogenic factor I, a key regulator of steroidogenic enzyme expression, is the mouse homolog of fushi tarazu factor 1.  
*Mol. Endocrinol.* **6**: 1249-1258
- L'Allemand D.; Bignon-Laubert A.** (2000)  
Intra-adrenal regulation of androgen synthesis.  
*Europ. J. Clin. Invest.* **30**(Suppl. 3): 28- 33
- Lamouche, S.; Martineau D.; Yamaguchi N.** (1999)  
Modulation of adrenal catecholamine release by pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide in vivo.  
*Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* **276**: R162-R170
- Lamouche S.; Yamaguchi N.** (2003)  
PACAP release from the canine adrenal gland in vivo: its functional role in severe hypotension.  
*Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* **284**(2): R588-597
- Lane M.A.; Ingram D.K.; Ball S.S.; Roth G.S.** (1997)  
Dehydroepiandrosterone sulfate: A biomarker of primate aging slowed by calorie restriction.  
*J. Clin. Endocrinol. Metab.* **82**: 2093–2096
- Langley K.; Grant N.J.** (1999)  
Molecular markers of sympathoadrenal cells.  
*Cell Tissue Res.* **298**: 185-206

- Langlois D.; Li J. Y.; Saez J.M.** (2002)  
Development and function of the human adrenal cortex.  
*J. Pediatric Endocrinol. & Metab.* **15**: Suppl. 5, 1311-1322
- Laroche SM, Pinxteren JA, Van Reempts PJ, De Potter WP, Weyns AA, Verhofstad AA, Van Acker KJ.** (1996)  
Ontogeny of epinephrine, norepinephrine, dopamine-beta- hydroxylase, and chromogranin A in the adrenal gland of pigs.  
*Am. J. Vet. Res.* **57**(7): 1074-1079
- Leavitt M.G.; Albrecht E.D.; Pepe G.J.** (1999)  
Development of the Baboon Fetal Adrenal Gland: Regulation of the Ontogenesis of the Definitive and Transitional Zones by Adrenocorticotropin.  
*J. Clin. Endocrinol. Metab.* **84**(10): 3831-3835
- Lebrethon M.C.; Jaillard C.; Naville D.; Begeot M.; Saez J.M.** (1994)  
Effects of transforming growth factor-beta 1 on human adrenocortical fasciculata-reticularis cell differentiated functions.  
*J. Clin. Endocrinol. Metab.* **179**: 1033-1039
- LeCouter J.; Kowalski J.; Foster J.; Hass P.; Zhang Z.; Dillard-Telm L.; Frantz G.; Rangell L.; DeGuzman L.; Keller G.-A.; Peale F.; Gurney A.; Hillan K.J.; Ferrara N.** (2001)  
Identification of an angiogenic mitogen selective for endocrine gland endothelium.  
*Nature* **412**: 877-884
- Le Roy C.; Li J.Y.; Stocco D.M.; Langlois D.; Saez J. M.** (2000)  
Regulation by Adrenocorticotropin (ACTH), Angiotensin II, Transforming Growth Factor- $\beta$ , and Insulin-Like Growth Factor I of Bovine Adrenal Cell Steroidogenic Capacity and Expression of ACTH Receptor, Steroidogenic Acute Regulatory Protein, Cytochrome P450c17, and 3 $\beta$ -Hydroxysteroid Dehydrogenase.  
*Endocrinol.* **141**(5): 1599 - 1607
- Li C.; McDonald T. J.** (1997)  
Source of corticotropin-releasing hormone-like innervation of the adrenal glands of fetal and postnatal sheep.  
*Brain Res.* **767**(1): 87-91
- Li Q.; Johansson H.; Grimelius L.** (1999)  
Innervation of human adrenal gland and adrenal cortical lesions.  
*Virchows Archiv* **435**: 580–589
- Liebich H.-G.** (2004)  
Funktionelle Histologie der Haussäugetiere.  
4. Auflage, *Schattauer Verlag, Stuttgart-New York*, 179-184
- Lightman S.L.; Windle R.J.; Ma X.-M.; Harbuz M.S.; Shanks N.M.; Julian M.D.; Wood S.A.; Kershaw Y.M.; Ingram C.D.** (2002)  
Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Funktion.  
*Arch. Physiol. Biochem.* **110**(1-2): 90-93

- Lin R.; LeCouter J.; Kowalski J.; Ferrara N. (2002)**  
Characterization of Endocrine Gland-derived Vascular Endothelial Growth Factor Signaling in Adrenal Cortex Capillary Endothelial Cells.  
*J. Biol. Chem.* **277**(10): 8724-8729
- Liu J.-P.; Robinson P.J.; Funder J.W.; Engler D. (1990)**  
The biosynthesis and secretion of adrenocorticotropin by the ovine anterior pituitary is predominantly regulated by arginine vasopressin (AVP). Evidence that protein kinase C mediates the action of AVP.  
*J. Biol. Chem.* **265**: 14136–14142
- Liu P.-S.; Wang P.-Y. (2004)**  
DHEA Attenuates Catecholamine Secretion from Bovine Adrenal Chromaffin Cells.  
*J. Biomedical Science* **11**(2): 200-205
- Lohse J.K.; First N.L. (1981)**  
Development of the porcine fetal adrenal in late gestation.  
*Biol. Reprod.* **25**: 181-190
- Lónning K.; Carmichael S.W.; Helle K.B. (1997)**  
The adrenal medulla as a wet sponge: a role for the intramedullary venous vasculature?  
*Acta Physiologica Scandinavica* **161**(2): 151-160
- Löscher W.; Ungemach F.; Kroker R. (2002)**  
Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren.  
**5. Auflage**, Parey Buchverlag, 35-36, 336-349
- Lumbers E.R. (1999)**  
Angiotensin and aldestosterone.  
*Regul. Peptides* **80**: 91-100
- Lundberg J.M.; Terenius L.; Hokfelt T.; Goldstein M. (1983)**  
High levels of neuropeptide Y in peripheral noradrenergic neurons in various mammals including man.  
*Neuroscience Letters* **42**: 167–172
- Lundberg J.M.; Fried G.; Pernow J.; Theodorsson-Norheim E. (1986)**  
Co-release of neuropeptide Y and catecholamines upon adrenal activation in the cat.  
*Acta Physiologica Scandinavica* **126**(2): 231-238
- Mapes S.; Tarantal A.F.; Parker C.R.; Moran F.M.; Bahr J.M.; Pyter L.; Conley A.J. (2002)**  
Adrenocortical Cytochrome b5 Expression during Fetal Development of the Rhesus Macaque.  
*Endocrinol.* **143**(4): 1451-1458
- Marley P.D.; Bunn S.J.; Wan D.C.; Allen A.M.; Mendelsohn F.A. (1989)**  
Localization of angiotensin II binding sites in the bovine adrenal medulla using a labeled specific antagonist.  
*Neuroscience* **28**: 777-787

- Marx C.; Ehrhart-Bornstein M.; Scherbaum W.A.** (1998a)  
Regulation of adrenocortical function by cytokines: relevance for immune-endocrine interaction.  
*Horm. Metab. Res.* **30**: 416-420
- Marx C; Wolkersdörfer G.W.; Bornstein S.R.** (1998b)  
A New View on Immune-Adrenal Interactions: Role for Fas and Fas Ligand?  
*Neuroimmunomodulation* **5**: 5-8
- Matthews S.G.; Challis J.R.G.** (1996)  
Regulation of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis in fetal sheep.  
*Trends Endocrinol. Metab.* **7**: 239-246
- Matthews S.G.** (2002)  
Early programming of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis.  
*Trends Endocrinol. Metab.* **13**: 373-380
- Mazzocchi G.; Malendowicz L.K.; Rebuffat P.; Gottardo L.; Nussdorfer G.G.** (2002)  
Expression and Function of Vasoactive Intestinal Peptide, Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Polypeptide, and Their Receptors in the Human Adrenal Gland.  
*J. Clin. Endocrinol. Metab.* **87**(6): 2575-2580
- McFarlane A.C.; Edmondson S.R.; Wintour E.M.; Werther G.A.** (1999)  
Growth hormone (GH)-receptor distribution in the ovine foetal adrenal gland: ontogenic and functional studies.  
*J. Endocrinol.* **162**: 197-205
- McNicol A.M.; Richmond J.; Charlton B.G.** (1994)  
A study of general innervation of the human adrenal cortex using PGP 9.5 immunohistochemistry.  
*Acta. Anat.* **151**(2): 120-123
- Menge W.; Ziegler R.** (1997)  
Endokrinologie  
1. Auflage, *Gustav Fischer Verlag, Jena-Stuttgart*, 274-346
- Mesiano S.; Jaffe R.B.** (1997)  
Developmental and functional biology of the primate fetal adrenal cortex.  
*Endocr. Rev.* **18**(3): 378-403
- Mesiano S.; Katz S.L.; Lee J.Y.; Jaffe R.B.** (1999)  
Phytoestrogens Alter Adrenocortical Function: Genistein and Daidzein Suppress Glucocorticoid and Stimulate Androgen Production by Cultured Adrenal Cortical Cells.  
*J. Clin. Endocrinol. Metab.* **84**(7): 2443-2448
- Miner J.N.** (2002)  
Designer glucocorticoids.  
*Biochem. Pharmacol.* **64**(3): 355-361
- Minton J.E.** (1994)  
Function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the sympathetic nervous system in models of acute stress in domestic farm animals.  
*J. Anim. Sci.* **72**(7):1891-1898

- Mitani F.; Suzuki H.; Hata J.; Ogishima T.; Shimada H.; Ishimura Y.** (1994)  
A novel cell layer without corticosteroid-synthesizing enzymes in rat adrenal cortex: histochemical detection and possible physiological role.  
*Endocrinol.* **135**: 431–438
- Mitani F.; Mukai K.; Miyamoto H.; Suematsu M.; Ishimura Y.** (1999)  
Development of functional zonation in the rat adrenal cortex.  
*Endocrinol.* **140**(7): 3342-3353
- Mitani F.; Mukai K.; Miyamoto H.; Suematsu M.; Ishimura Y.** (2003)  
The undifferentiated cell zone is a stem cell zone in adult rat adrenal cortex.  
*Biochimica et Biophysica Acta (BBA)* **1619** (3): 317-324
- Miyata A.; Arimura A.; Dahl R.R.; Minamino N.; Uehara A.; Jiang L.; Culler M.D.; Coy D.H.** (1989)  
Isolation of a novel 38 residue-hypothalamic polypeptide which stimulates adenylate cyclase in pituitary cells.  
*Biochem. Biophys. Res. Commun.* **164**: 567-574
- Moberg G.P.** (1987)  
A model for assessing the impact of behavioral stress on domestic animals.  
*J. Anim. Sci.* **65**:1228-1235
- Morohashi K.; Honda H.; Inamata Y.; Handa H.; Omura T.** (1992)  
A common trans-acting factor, Ad4-binding protein, to the promoters of steroidogenic P-450s.  
*J. Biol. Chem.* **267**: 17913-17919
- Morohashi K.** (1997)  
The ontogenesis of the steroidogenic tissues.  
*Genes to Cells* **2**: 95-106
- Morrison S.F.; Cao W.-H.** (2000)  
Different adrenal sympathetic preganglionic neurons regulate epinephrine and norepinephrine secretion.  
*Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* **279**: R 1763- R 1775
- Moser H.G.; Benirschke K.** (1962)  
Fetal zone of the adrenal gland in the nine-banded armadillo.  
*Anat. Rec.* **143**: 47-59
- Motta P.; Muto M.; Fujita T.** (1979)  
Three dimensional organization of mammalian adrenal cortex. A scanning electron microscopic study.  
*Cell Tissue Res.* **196**(1):23-38
- Murray S.A.; Davis K.; Gay V.** (2003)  
ATCH and adrenocortical gap junctions.  
*Microscopy Res. & Techn.* **61**(3): 240-246
- Mulrow P.J.** (1998)  
Renin-Angiotensin System in the Adrenal.  
*Horm. Metab. Res.* **30**: 346-349
- Naaman Répérant E.; Durand P.** (1997)  
The development of the ovine fetal adrenal gland and its regulation.  
*Reprod. Nutr. Dev.* **37**: 81-95

- Natarajan R.; Gonzales N.; Hornsby P.J.; Nadler J.** (1992)  
Mechanism of angiotensin II-induced proliferation in bovine adrenocortical cells.  
*Endocrinol.* **131**(3):1174-1180
- Nehls J.** (1958)  
Morphologische Studien an Nebennieren von Pferden verschiedener Altersklassen.  
*Z. mikrosk.-anat. Forsch.* **64**: 498-547
- Neri G.; Andreis P.G.; Prayer-Galetti T.; Rossi G.P.; Malendowicz L.K.; Nussdorfer G.G.** (1996)  
Pituitary adenylate-cyclase activating peptide enhances aldosterone secretion of human adrenal gland: evidence for an indirect mechanism, probably involving the local release of catecholamines.  
*J. Clin. Endocrinol. Metab.* **81**: 169-173
- Neville A.M.; O'Hare M.J.** (1982)  
The human adrenal Cortex.  
*Springer Verlag, Berlin*, 11-15
- Nicander L.** (1952)  
Histological and histochemical studies on the adrenal cortex of domestic and laboratory animals.  
*Acta. anat. Suppl.* **16**: 1-88
- Nickel R.; Schummer A.; Seiferle E.** (1992)  
Lehrbuch der Anatomie der Haustier. Band IV.  
3.Auflage, *Verlag Paul Parey, Berlin-Hamburg*, 491-496
- Nussdorfer G.G.** (1986)  
Cytophysiology of the adrenal cortex.  
*Int. Rev. Cytol.* **98**: 1-34
- Nussdorfer G.G.; Malendowicz L.K.** (1998a)  
Role of VIP, PACAP, and related peptides in the regulation of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis.  
*Peptides* **19**(8): 1443-1467
- Nussdorfer G.G.; Mazzocchi G.** (1998b)  
Immune-endocrine interactions in the mammalian adrenal gland: Facts and Hypotheses.  
*Int. Rev. Cytol.* **183**: 143-184
- Oomori Y.; Okuno S.; Fujisawa H.; Iuchi H.; Ishikawa K.; Satoh Y.; Ono K.** (1994)  
Ganglion cells immunoreactive for catecholamine-synthesizing enzymes, neuropeptide Y and vasoactive intestinal polypeptide in the rat adrenal gland.  
*Cell Tissue Res.* **275**(2):201-213.
- O'Rahilly R.; Müller F.** (1999)  
Embryologie und Teratologie des Menschen.  
1. Auflage, *Verlag Hans Huber, Bern-Göttingen-Toronto-Seattle*, 340-343

- Orentreich N.; Brind J.L.; Rizer R.L.; Vogelmann J.H.** (1984)  
Age changes and sex differences in serum dehydroepiandrosterone sulfate concentrations throughout adulthood.  
*J. Clin. Endocrinol. Metab.* **59**: 551-555
- Orth D.N.; Kovacs W.J** (1998)  
The adrenal cortex. In: Williams textbook of endocrinology.  
9<sup>th</sup> Edition, *W.B.Saunders Company, Philadelphia*
- Osman H.; Murigande C.; Nadakal A.; Capponi A.M.** (2002)  
Repression of DAX-1 and Induction of SF-1 Expression.  
*J. Biol. Chem.* **277**(43): 41259-41267
- Pacák K.; Palkovits M.** (2001)  
Stressor Specificity of Central Neuroendocrine Responses: Implications for Stress-Related Disorders.  
*Endocr. Rev.* **22**(4): 502-548
- Padgett D.A.; Loria R.M.** (1994)  
In vitro potentiation of lymphocyte activation by dehydroepiandrosterone, androstenediol, and androstenediol.  
*J. Immunol.* **153**:1544–1552
- Parker Jr. C. R.** (1999)  
Dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate production in the human adrenal during development and aging.  
*Steroids* **64**(9): 640-647
- Parker K.L.; Schimmer B.P.** (1997)  
Steroidogenic factor I: a key determinant of endocrine development and function.  
*Endocr. Rev.* **18**: 361-377
- Parker T.L.; Mohamed A.A.; Coupland R.E.** (1990)  
The innervation of the adrenal gland. IV. The source of pre- and postganglionic nerve fibres to the guinea-pig adrenal gland.  
*J. Anat.* **172**: 17-24
- Parker T.L.; Kesse W.K.; Mohamed A.A.; Afework M.** (1993)  
The innervation of the mammalian adrenal gland.  
*J. Anat.* **183**: 265-276
- Päth G.; Bornstein S.R.; Ehrhart-Bornstein M.; Scherbaum W.A.** (1997)  
Interleukin-6 and the Interleukin-6 Receptor in the Human Adrenal Gland: Expression and Effects on Steroidogenesis.  
*J. Clin. Endocrinol. Metab.* **82**(7): 2343-2349
- Pattison J.C.; Mapes S.M.; Pryce C.R.; Conley A.J.; Bird I.M.** (2002)  
Marmoset express a fetal zone at birth but no ZR in adulthood.  
*Endocr. Res.* **28**(4): 675
- Pellerin S.; Keramidas M.; Chambaz E.M.; Feige J.-J.** (1997)  
Expression of laminin and its possible role in adrenal cortex homeostasis.  
*Endocrinol.* **138**(3): 1321–1327
- Pepe G.J.; Albrecht E.D.** (1990)  
Regulation of the Primate fetal adrenal cortex.  
*Endocr. Rev.* **11**(1): 151-176

- Pepe G.J.; Albrecht E.D.** (1995)  
Actions of placental and fetal adrenal steroid hormones in primate pregnancy.  
*Endocr. Rev.* **16**(5): 608-648
- Perez-Fernandez R.; Facchinetti F.; Beiras A.; Lima L.; Gaudiero G.J.; Genazzani A.R.; Devesa J.** (1987)  
Morphological and functional stimulation of adrenal reticularis zone by dopaminergic blockade in dogs.  
*J. Steroid Biochem.* **28**(5):465-470
- Pignatelli D.; Magalhaes M.M.; Magalhaes M.C.** (1998)  
Direct effects of stress on adrenocortical function.  
*Horm. Metab. Res.* **30**: 464-474
- Pignatelli D.; Ferreira J.; Vendeira P.; Magalhaes M.C.; Vinson G.P.** (2002)  
Proliferation of capsular stem cells induced by ACTH in the rat adrenal cortex.  
*Endocr. Res.* **28** (4): 683-691
- Pieper D.R.; Loboeki C.A.** (2000)  
Characterization of Serum Dehydroepiandrosterone Secretion in Golden Hamsters.  
*Experim. Biol. Med.* **224**: 278-284
- Pincus G.** (1943)  
A diurnal rhythm in the excretion of urinary ketosteroids by young men.  
*J. Clin. Endocrinol. Metab.* **3**: 195-199
- Pomerantz J.E.; Li C.; Nathanielsz P.W.; McDonald T.J.** (1996)  
Corticotropin-releasing hormone-like axons in the adrenal glands of fetal and postnatal sheep.  
*J. Auton. Nerv. Syst.* **59**: 87-90
- Popovic V.** (1960)  
Endocrines in hibernation Bull.  
*Mus. Comp. Zool.* **124**: 104-130
- Prasad G.; Sinha R.D.**(1980)  
Occurrence of accessory adrenal cortical nodule in the domestic animals.  
*Indian J. Anim. Sci.* **50**(12): 1060-1063
- Prasad G.; Sinha R.D.**(1981a)  
Histological observations on the adrenal medulla of domestic animals.  
*Indian J. Anim. Sci.* **51**(4): 446-454
- Prasad G.; Sinha R.D.** (1981b)  
Micrometric observations on the adrenal glands of domestic animals.  
*Indian J. Anim. Sci.* **51**(12): 1144-1147
- Prasad G.; Sinha R.D.** (1984)  
Comparative histology of adrenal zona glomerulosa in domestic animals.  
*Indian J. Anim. Sci.* **54**(3): 245-249
- Prentice F.D.; Wood J.G.** (1975)  
Adrenergic innervation of cat adrenal medulla.  
*Anat. Rec.* **181**(4): 689-703

- Rainey W.E.; Oka K.; Magness R.R.; Mason J.I. (1991)**  
Ovine fetal adrenal synthesis of cortisol: regulation by adrenocorticotropin, angiotensin II and transforming growth factor-beta.  
*Endocrinol.* **129**: 1784-1790
- Rainey W.E.; Carr B.R.; Sasano H.; Suzuki T.; Mason J. I.(2002)**  
Dissecting human adrenal androgen production.  
*Trends in Endocrinol. & Metab.* **13**(6): 234-239
- Reichardt H.M.; Tuckermann J.P.; Göttlicher M.; Vujic M.; Weih F.; Angel P.; Herrlich P.; Schütz G. (2001)**  
Repression of inflammatory responses in the absence of DNA binding by the glucocorticoid receptor.  
*EMBO J.* **20**: 7168-7173
- Renshaw D.; Hinson J.P. (2001)**  
Neuropeptide Y and the adrenal gland: a review.  
*Peptides* **22**: 429-438
- Riley S.C.; Boshier D.P.; Luu-The V.; Labrie F.; Challis J.R.G. (1992)**  
Immunohistochemical localization of 3 beta-hydroxysteroid/delta 5-delta 4-isomerase, tyrosine hydroxylase and phenylethanolamine N-methyl transferase in adrenal glands of sheep fetuses throughout gestation and in neonates.  
*J. Reprod. Fertil.* **96**(1): 127-134.
- Riva A.; Loffredo F.; Uccheddu A.; Riva F.T.; Tandler B. (2003)**  
Mitochondria of Human Adrenal Cortex Have Tubular Cristae with Bulbous Tips.  
*J. Clin. Endocrinol. Metab.* **88**(4): 1903-1906
- Robinson P.M.; Perry R.A.; Hardy K.J.; Coghlan J.P.; Scoggins B.A. (1977)**  
The innervation of the adrenal cortex in sheep, *Ovis ovis*.  
*J. Anat.* **124**: 117-129
- Robinson P.M.; Comline R.S.; Fowden A.L.; Silver M. (1983)**  
Adrenal cortex of the fetal lamb: changes after hypophysectomy and effects of Synacthen on cytoarchitecture and secretory activity.  
*Q. J. Exp. Physiol.* **68**: 15-27
- Rohen J.W.; Lütjen-Drecoll E. (2000)**  
Funktionelle Histologie des Menschen.  
4. Auflage, *Verlag Schattauer, Stuttgart-New York*, 419-437
- Ros; Em; Nick (2002)**  
University of Bristol  
www. Pot 88-Horse Kidney
- Rosochacki S.J.; Piekarzewska A.B.; Poloszynowicz J.; Sakowski T. (2000)**  
The influence of restraint immobilization stress on the concentration of bioamines and cortisol in plasma of Pietrain and Duroc pigs.  
*J. Vet. Med. A* **47**(4): 231-242
- Rosol T.J.; Yarrington J.T.; Latendresse J.; Capen C.C. (2001)**  
Adrenal Gland: Structure, Function, and Mechanisms of Toxicity. *Toxicol. Pathol.* **29**(1): 41-48

- Ross J.T.; Bennett H.P.J.; James S.; McMillen I.C.** (2000)  
Infusion of N-Proopiomelanocortin-(1-77) increases adrenal weight and messenger ribonucleic acid levels of cytochrome P 450 17 $\alpha$ -Hydroxylase in the sheep fetus during late gestation.  
*Endocrinol.* **141**(6): 2153-2158
- Rüsse I.; Sinowatz F.** (1991)  
Lehrbuch der Embryologie der Haustiere.  
1. Auflage, *Verlag Paul Parey, Berlin-Hamburg*, 148-149, 280-286
- Ryan J.W.** (1967)  
Renin-like enzyme in the adrenal gland.  
*Science* **158**: 1589-1590
- Saffran M.; Schally A.V.; Benfey B.G.** (1955)  
Stimulation of the release of corticotropin from the adenohypophysis by a neurohypophysial factor.  
*Endocrinol.* **57**: 439-444
- Saleh A.M.; Nawar N.N.Y.; Kamel I.** (1974)  
A study on the adrenal ganglion and adrenal gland of the dog.  
*Acta. Anat.* **89**: 345-351
- Saphier P.W.; Glynn B.P., Woods R.J.; Shepherd D.A.; Jeacock M.K., Lowry P.J.** (1993)  
Elevated levels of N-terminal pro-opiomelanocortin peptides in fetal sheep plasma may contribute to fetal adrenal gland development and the pre- parturient cortisol surge.  
*Endocrinol.* **133**(3): 1459–1461
- Sapolsky R.; Romero L.M.; Munck A** (2000)  
How Do Glucocorticoids Influence Stress Responses? Integrating Permissive, Suppressive, Stimulatory, and Preparative Actions.  
*Endocr. Rev.* **21**: 55-89
- Sasano H.; Imatani A.; Shizawa S.; Suzuki T.; Nagura H.** (1995)  
Cell proliferation and apoptosis in normal and pathologic human adrenal.  
*Mod. Pathol.* **8**: 11-17
- Sasano H.; Ohashi Y.; Suzuki T.; Nagura H.** (1998)  
Vascularity in human adrenal cortex.  
*Mod. Pathol.* **11**: 329-333
- Schiebinger R. J.; Albertson B. D.; Barnes K. M.; Cutler Jr G. B.; Loriaux D. L.** (1981)  
Developmental changes in rabbit and dog adrenal function: a possible homologue of adrenarcho in the dog.  
*Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* **240**: E694-E699
- Schmutzler W.** (1995)  
Rezeptor- und nichtrezeptorvermittelte Glukokortikoidwirkung.  
In: Nebenniere und Streß. **3**. Nebennierenkonferenz Würzburg  
*Schattauer Verlag, Stuttgart-New York*, 19-26

- Schubert K.** (1921)  
Vergleichende Anatomie der Nebennieren bei Haustieren.  
*Vet. med. Diss. Berlin*
- Schwarze E.** (1941)  
VII. Beitrag zur "Anatomie für den Tierarzt" Von den Nebennieren.  
*Deutsche Tierärztl. Wochenschrift* **49**: 601-609
- Seidl K.; Unsicker K.** (1989)  
The determination of the adrenal medullary cell fate during embryogenesis.  
*Dev. Biol.* **136**(2): 481-490
- Selye H.** (1936)  
A syndrom produced by diverse nocuous agents.  
*Nature* **138**: 38
- Selye H.** (1946)  
The adrenal adaption syndrom and the disease of adaption.  
*J. Clin. Endocrinol.* **6**: 117-230
- Shepherd S.P.; Holzwarth M.A.** (1996)  
Chromaffin cell depolarization results in modulation of corticosteroidogenesis in co-culture.  
*Endocr. Res.* **22**(4): 839-843
- Shepherd S.P.; Holzwarth M.A.** (2001)  
Chromaffin-adrenocortical cell interactions: effects of chromaffin cell activation in adrenal cell cocultures.  
*Am. J. Physiol. Cell Physiol.* **280**: C61-71
- Siiteri P.K.; MacDonald P.C.** (1963)  
The utilization of circulating dehydroepiandrosterone sulfate for estrogen synthesis during human pregnancy.  
*Steroids* **2**: 713-730
- Simpson A.; Tait J.F.; Wettstein A.; Neher R.; von Euw V.J.; Reichstein T.** (1953)  
Isolierung eines neuen kristallisierten Hormons aus Nebennieren mit besonderer hoher Wirksamkeit auf den Mineralstoffwechsel.  
*Experientia* **9**: 333
- Smith R.; Mesiano S.; Chan E.C.; Brown S.; Jaffe R.B.** (1998 )  
Corticotropin-releasing hormone directly and preferentially stimulates dehydroepiandrosterone sulfate secretion by human fetal adrenal cortical cells.  
*J. Clin. Endocrinol. Metab.* **83**(8):2916–2920
- Smith E.M.; Blalock J.E.** (1981)  
Human lymphocyte production of corticotropin and endorphin-like substances: association with leukocyte interferon.  
*Proc. Natl. Acad. Sci.* **78**(12): 7530–7534
- Smith E.M.; Galin F.S.; LeBoeuf R.D.; Coppenhaver D.H.; Harbour D.V.; Blalock J.E.** (1990)  
Nucleotide and amino acid sequence of lymphocyte-derived corticotropin: endotoxin induction of a truncated peptide.  
*Proc. Natl. Acad. Sci.* **87**(3): 1057–1060

- Smollich A.** (1966)  
Kernvariationsstatistische Untersuchungen an den sogenannten A- und N-Zellen des Nebennierenmarks.  
*Z. mikrosk.-anat. Forsch.* **75**: 355-367
- Smollich A.** (1967)  
Lokalisation der Adrenalin- und Noradrenalinbildungsstätten im Nebennierenmark einiger Haustierarten.  
*Z. mikrosk.-anat. Forsch.* **77**: 73-89
- Smollich A.; Michel G.** (1992)  
Mikroskopische Anatomie der Haussäugetiere.  
2. Auflage, *Gustav Fischer Verlag, Jena-Stuttgart*, 377-387
- Sparrow A; Coupland R.** (1987)  
Blood flow to the adrenal gland of the rat: its distribution between the cortex and the medulla before and after hemorrhage.  
*J. Anat.* **155**: 51-61
- Spencer S.J.; Mesiano S.; Lee J.Y.; Jaffe R.B.** (1999)  
Proliferation and apoptosis in the human adrenal cortex during the fetal and perinatal periods.  
*J. Clin. Endocrinol. Metab.* **84**(3): 1110-1115
- Stadnicka A.; Van Wynsberghe D.** (1982)  
Cytochemistry and Ultrastructure of the Prenatal Porcine Adrenal Medulla.  
*Z. mikrosk.-anat. Forsch.* **96**: 103-112
- Stratakis C.A.; Bossis I.** (2004)  
Genetics of the adrenal gland.  
*Rev. Endocr. Metab. Disord.* **5**(1):53-68
- Sucheston M.E.; Cannon M.S.** (1968)  
Development of zonular patterns in the human adrenal gland.  
*J. Morphol.* **126**: 477-492
- Suzuki T.; Kachi T.** (1996)  
Similarities and differences in supporting and chromaffin cells in the mammalian adrenal medullae: an immunohistochemical study.  
*Anat. Rec.* **244**(3): 358-365
- Swann H.G.** (1940)  
The pituitary-adrenocortical relationship.  
*Physiol. Rev.* **20**: 493-521
- Takekoshi K.; Ishii K.; Shibuya S.; Kawakami Y.; Isobe K.; Nakai T.** (2002)  
Angiotensin II Type 2 Receptor Counter-Regulates Type 1 Receptor in Catecholamine Synthesis in Cultured Porcine Adrenal Medullary Chromaffin Cells.  
*Hypertension* **39**: 142-148
- Tanabe A.; Naruse M.; Arai K.; Naruse K.; Yoshimoto T.; Seki T.; Imaki T.; Kobayashi M.; Miyazaki H.; Demura H.** (1998)  
Angiotensin II stimulates both aldosterone secretion and DNA synthesis via type 1 but not type 2 receptors in bovine adrenocortical cells.  
*J. Endocrinol. Invest.* **21**(10): 668-672

- Teebken O.E.; Mössinger E.; Heitmann P.; Seeliger H.; Klempnauer J.; Scheumann G.F.W.** (2001)  
Transplantation von Adrenozyten als Alternative zur Hormonsubstitution bei Nebenniereninsuffizienz.  
*Acta Chirurgica Austriaca* **33**(6): 305-311
- Thomas M.; Keramidis M.; Monchaux E.; Feige J.-J.** (2003)  
Role of adrenocorticotrophic hormone in the development and maintenance of the adrenal cortical vasculature.  
*Microsc. Res. & Techn.* **61**(3): 247-251
- Thomson A.** (1991)  
The Cytokine Handbook.  
London, Academic
- Thun R.; Eggenberger E.; Zerobin K.; Luscher T.; Vetter W.** (1981)  
Twenty-four-hour secretory pattern of cortisol in the bull: evidence of episodic secretion and circadian rhythm.  
*Endocrinol.* **109**(6): 2208-2212
- Tonutti E.** (1951)  
Über die strukturelle Funktionsanpassung der Nebennierenrinde.  
*Endokrinologie* **28**: 1-15
- Tornøe K.; Hannibal J.; Jensen T.B.; Georg B.; Rickelt L.F.; Andreasen M.B.; Fahrenkrug J.; Holst J.J.** (2000)  
PACAP-(1-38) as neurotransmitter in the porcine adrenal glands.  
*Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* **279**(6): E1413-1425
- Tóth I.E.; Szabó D.; Bruckner G.G.** (1997a)  
Lipoproteins, Lipid Droplets, Lysosomes, and Adrenocortical Steroid Hormone Synthesis: Morphological Studies.  
*Microsc. Res. & Techn.* **36**(6): 480-492
- Tóth I.E.; Vizi E.S.; Hinson J.P.; Vinson G. P.** (1997b)  
Innervation of the adrenal cortex, its physiological relevance, with primary focus on the noradrenergic transmission.  
*Microsc. Res. & Techn.* **36**(6): 534-545
- Totzauer I.; Amselgruber W.; Sinowatz F.; Gratzl M.** (1995)  
Early expression of chromogranin A and tyrosine hydroxylase during prenatal development of the bovine adrenal gland.  
*Anat. Embryol.* **191**(2): 139-143
- Trivedi D. P.; Khaw K. T.** (2001)  
Dehydroepiandrosterone Sulfate and Mortality in Elderly Men and Women.  
*J. Clin. Endocrinol. Metab.* **86**(9): 4171 – 4177
- Turnbull A.V.; Rivier C.L.** (1999)  
Regulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal-Axis by Cytokines: Actions and Mechanisms of Action.  
*Physiol. Rev.* **79**: 1 – 71

- Ulrich-Lai Y.M.; Harding-Rose C.A., Guo A.; Bowles W.R.; Engeland W.C.** (2001)  
ACTH inhibits the capsaicin-evoked release of CGRP from rat adrenal afferent nerves.  
*Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* **280**(1): R137-R142
- Ulrich-Lai Y.M.; Engeland W.C.** (2002)  
Adrenal Splanchnic Innervation Modulates Adrenal Cortical Responses to Dehydration Stress in Rats.  
*Neuroendocrinol.* **76**: 79-92
- Ulrich-Lai Y.M.; Marek D.J.; Engeland W.C.** (2002)  
Capsaicin-sensitive adrenal sensory fibers participate in compensatory adrenal growth in rats.  
*Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* **283**: R877-R884
- Ulrich-Lai Y.M.; Fraticelli A.I.; Engeland W.C.** (2003)  
Capsaicin-Sensitive Nerve Fibers: A potential extra-ACTH mechanism participating in adrenal regeneration in rats.  
*Microsc. Res. & Techn.* **61**(3): 252-258
- Unsicker K.** (1971)  
On the innervation of the rat and pig adrenal cortex.  
*Z. Zellforsch. Mikrosk. Anat.* **116**:151–156
- Unsicker K.**( 1993)  
The chromaffin cell: paradigm in cell,development and growth factor biology.  
*J. Anat.* **183**: 207-221
- Uotila U.U.** (1940)  
The early embryological development of the fetal and permanent adrenal cortex in man.  
*Anat. Rec.* **76**: 183-203
- Upadhyay S.; Zamboni L.** (1982)  
Preliminary observations on the role of the mesonephrons in the development of the adrenal cortex.  
*Anat. Rec.* **202**: 105-111
- Vale W.; Spiess J.; Rivier C.; Rivier J.** (1981)  
Characterization of a 41-residue ovine hypothalamic peptide that stimulates secretion of corticotropin and  $\beta$ -endorphin.  
*Science* **213**: 1394-1397
- Varndell I.M.; Polak J.M.; Allen J.M.; Terenghi G.; Bloom S.R.** (1984)  
Neuropeptide tyrosine (NPY) immunoreactivity in norepinephrine-containing cells and nerves of the mammalian adrenal gland.  
*Endocrinol.* **114**(4): 1460-1462
- Vaudry D.; Gonzalez B.J.; Basille M.; Yon L.; Fournier A.; Vaudry H.** (2000)  
Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide and its receptors: from structure to functions.  
*Pharmacol. Rev.* **52**: 269-324

- Verhofstad A.A.; Coupland R.E.; Colenbrander B.** (1989)  
Immunohistochemical and biochemical analysis of the development of the noradrenaline- and adrenaline- storing cells in the adrenal medulla of the rat and pig.  
*Arch. Histol. Cytol.* **52** Suppl.: 351-360
- Vesely D.L.; San Miguel G.I.; Hassan I.; Schocken D.D.** (2001)  
Atrial Natriuretic Hormone, Vessel Dilator, Long-Acting Natriuretic Hormone, and Kaliuretic Hormone Decrease the Circulating Concentrations of CRH, Corticotropin, and Cortisol.  
*J. Clin. Endocrinol. Metab.* **86**(9): 4244-4249
- Vestergaard K.; Willeberg P** (1978)  
Video scanning for determination of the proportion of cortical tissue in the avian adrenal gland.  
*Acta Vet. Scand.* **19**(3): 331-340.
- Viard I.; Rainey W.E.; Capponi A.M.; Begeot M.; Saez J.M.** (1990)  
Ovine adrenal fasciculata cells contain angiotensin-II receptors coupled to intracellular effectors but are resistant to the steroidogenic effects of this hormone.  
*Endocrinol.* **127**(5): 2071-2078
- Vinson G.P.; Hinson J.P.; Tóth I.E.** (1994)  
The neuroendocrinology of the adrenal cortex.  
*J. Neuroendocrinol.* **6**: 235-246
- Vinson G.P.** (2003)  
Adrenocortical zonation and ACTH.  
*Microsc. Res. & Techn.* **61**(3): 227-239
- Vizi E.S.; Tóth I.E.; Szalay K.Sz.; Windisch K.; Orsó E.; Szabó D.; Vinson G.P.** (1992)  
Catecholamines released from local adrenergic axon terminals are possibly involved in fine tuning of steroid secretion from zona glomerulosa cells: functional and morphological evidence.  
*J. Endocrinol.* **135**: 551-561
- Wan D.C.; Livett B.G.** (1989)  
Induction of phenylethanolamine N-methyltransferase mRNA expression bei glucocorticoids in cultured bovine adrenal chromaffin cells.  
*Eur. J. Pharmacol.* **172**(2): 107-115
- Wang J.M.; Slembrouck D.; Tan J.; Arckens L.; Leenen F.H. H.; Courtoy P.J.; De Potter W.P.** (2002)  
Presence of cellular renin-angiotensin system in chromaffin cells of bovine adrenal medulla.  
*Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **283**: H1811-H1818
- Watanabe T.; Hiramatsu K.; Ohmori Y.; Paik Y.-K.** (1990)  
Histo- and Cytochemical Studies on the Distribution of Acetylcholinesterase-positive Nerve Fibers in the Goat Adrenal Gland.  
*Anat. Histol. Embryol.* **19**: 245-254

- Watanabe T, Shimamoto N, Takahashi A, Fujino M. (1995)**  
PACAP stimulates catecholamine release from adrenal medulla: a novel noncholinergic secretagogue.  
*Am. J. Physiol.* **269**: E903-909
- Watson R.R.; Huls A.; Araghinikuam M.; Chung S.B. (1996)**  
Dehydroepiandrosterone and diseases of aging.  
*Drugs Aging* **9**: 274–291
- Webb P.D. (1980)**  
Development of the adrenal cortex in the fetal sheep: an ultrastructural study.  
*J. Dev. Physiol.* **2**: 161-181
- Webb P.D.; Steven D.H. (1981)**  
Development of the adrenal cortex in the fetal foal: an ultrastructural study.  
*J. Dev. Physiol.* **3** :59-73
- Weber K.T. (2003)**  
A neuroendocrine-immune interface. The immunostimulatory state of aldosteronism.  
*Herz* **28**(8): 692-701
- White P.C.; Speiser P.W. (2000)**  
Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-Hydroxylase Deficiency.  
*Endocr. Rev.* **21**: 245 - 291
- Whittle W.L.; Patel F.A.; Alfaidy N.; Holloway A.C.; Fraser M.; Gyomorey S.; Lye S.J.; Gibb W.; Challis J.R.G. (2001)**  
Glucocorticoid Regulation of Human and Ovine Parturition: The Relationship Between Fetal Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Activation and Intrauterine Prostaglandin Production.  
*Biol. Reprod.* **64**: 1019-1032
- Whitworth E.J.; Kosti O.; Renshaw D.; Hinson J.P. (2003)**  
Adrenal Neuropeptides: regulation and interaction with ACTH and other adrenal regulators.  
*Microsc. Res. & Techn.* **61**(3): 259-267
- Wilckens T.; Schulte H.M. (1995)**  
Zur Regulation der ACTH-Freisetzung.  
In: Nebenniere und Streß. **3**. Nebennierenkonferenz Würzburg  
*Schattauer Verlag, Stuttgart-New York*, 101-105
- Wintour E.M.; Crawford R.; McFarlane A.; Moritz K.; Tangalakis K. (1995)**  
Regulation and function of the fetal adrenal gland in sheep.  
*Endocr. Res.* **21**: 81–89
- Wissdorf H.; Gerhards H.; Huskamp B. (1998)**  
Praxisorientierte Anatomie des Pferdes.  
**1.** Auflage, *Verlag M.&H.Schaper Alfeld-Hannover*, 545-546
- Witschi E. (1951)**  
Embryogenesis of the adrenal gland and the reproductive glands.  
*Recent Prog. Horm. Res.* **6**: 1-23

- Wolf N.; Krohn K.; Bieger S.; Frödin M.; Gammeltoft S.; Kriegstein K. Unsicker K.** (1999)  
Transforming growth factor- $\beta$ , but not ciliary neurotrophic factor, inhibits DNA synthesis of adrenal medullary cells in vitro.  
*Neuroscience* **90**(2): 629-641
- Wolkersdörfer G.W.; Ehrhart-Bornstein M.; Brauer S.; Marx C.; Bornstein S.R.; Scherbaum W.A.** (1996)  
Differential regulation of apoptosis in the normal human adrenal gland.  
*J. Clin. Endocrinol. Metab.* **81**: 4129-4136
- Wolkersdörfer G.W.; Bornstein S.R.** (1998)  
Tissue Remodelling in the Adrenal Gland.  
*Biochem. Pharmacol.* **56**(2): 163-171
- Wolkersdörfer G.W.; Lohmann T.; Marx C.; Schröder S.; Pfeiffer R.; Stahl H.-D.; Scherbaum W.A.; Chrousos G.P.; Bornstein S.R.** (1999)  
Lymphocytes stimulate dehydroepiandrosterone production through direct cellular contact with adrenal zona reticularis cells: a novel mechanism of immune-endocrine interaction.  
*J. Clin. Endocrinol. Metab.* **84**(11): 4220-4227
- Wrobel K.H.; Süß F.** (1999)  
On the origin and prenatal development of the bovine adrenal gland.  
*Anat. Embryol.* **199**: 301-318
- Wu C.H.; Holzwarth M.A.** (1996)  
Sympathetic effects on the steroidogenesis and proliferation of adrenocortical cells in vitro.  
*Endocr. Res.* **22**(4): 855-859
- Wurtman R.J.; Axelrod J.** (1966)  
Control of enzymatic synthesis of adrenalin in the adrenal medulla by adrenal cortical steroids  
*J. Biol. Chem.* **241**: 2301-2304
- Yoshikawa M.; Saito H.; Sano T.; Ohuchi T.; Ishimura Y.; Morita K.; Saito S.; Oka M.** (1990)  
Localization and release of immunoreactive vasoactive intestinal polypeptide in bovine adrenal medulla.  
*Neurosci. Lett.* **111**: 75-79
- Zajicek G.; Ariel I.; Arber N.** (1986)  
The streaming adrenal cortex: direct evidence of centripetal migration of adrenocytes by estimation of cell turnover rate.  
*J. Endocrinol.* **111**(3): 477-482
- Zancanaro C.; Malatesta M.; Vogel P.; Fakan S.** (1997)  
Ultrastructure of the adrenal cortex of Hibernating, Arousing, and Euthermic Dormouse, *Muscardinus avellanarius*.  
*Anat. Rec.* **249**: 359-364
- Zhou X.F.; Livett B.G.** (1990)  
Substance P increased catecholamine secretion from perfused rat adrenal glands evoked by prolonged field stimulation.  
*J. Physiol.* **425**: 321-334

**Zieleniewski W.; Zieleniewski J.; Stepien H. (1995)**

Effect of interleukin-1a, IL-1b and IL-1 receptor antibody on the proliferation and steroidogenesis of regenerating rat adrenal cortex.

*Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* **103**(6): 373-377

**Zuckerman-Levin N.; Tiosano D.; Eisenhofer G.; Bornstein S.; Hochberg Z. (2001)**

The Importance of Adrenocortical Glucocorticoids for Adrenomedullary and Physiological Response to Stress: A Study in Isolated Glucocorticoid Deficiency.

*J. Clin. Endocrinol. Metab.* **86**(12): 5920-5924



## **Danksagung**

Bei Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. mult. H.-G. Liebich möchte ich mich recht herzlich für die Überlassung des Themas sowie für seine stets freundliche, verständnisvolle und motivierende Unterstützung bei der Anfertigung dieser Arbeit bedanken.

Meinem Mann Günther Greschonig möchte ich Danke sagen, für seine Geduld und sein Verständnis während meines Studiums und meiner Dissertation.

Meiner Tochter Talisa möchte ich ganz besonders danken, die mich auf ihre Weise unterstützt hat und mir immer Zeit zum Studieren ließ.

Ebenso möchte ich allen meinen Freunden danken, die mir während meines Studiums oder meiner Dissertation geholfen haben.