

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Universitätskrankenhaus Eppendorf
Direktor Prof. Dr. Naber

**Hippocampale Mineralocorticoidrezeptoren inhibieren die Limbisch-
Hypothalamisch-Hypophysär-Adrenale-Achse beim Menschen: Vergleich der
Mineralocorticoidrezeptoragonisten Fludrocortison und Aldosteron**

Dissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
Dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg vorgelegt von

Nina Stober
aus Karlsruhe

Hamburg 2005

Angenommen von dem Fachbereich Medizin
der Universität Hamburg am: 19.04.2005

Veröffentlicht mit Genehmigung des Fachbereiches
Medizin der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss:

1. Vorsitzender: PD Dr. M. Kellner
2. Gutachter: Prof. Dr. K. Wiedemann
3. Gutachter: Prof. Dr. Ch. Bamberger

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	3-15
1.1	Die Limbisch-Hypothalamisch-Hypophysär-Adrenale- (LHPA)-Achse	3
1.2	Regulationsmechanismen der LHPA-Achse	6
1.3	Mineralocorticoidrezeptoren und Glucocorticoidrezeptoren	8
1.4	Hippocampale Mineralocorticoidrezeptoren als Modulatoren der LHPA-Achse	10
1.5	Störungen der LHPA-Achse	12
1.6	Ziel und Fragestellung	14
2	Probanden, Material und Methoden	16-23
2.1	Die Probanden	16
2.2	Ethik und Datenschutz	17
2.3	Versuchsaufbau	17
2.4	Medikation	19
2.4.1	Metyrapon	19
2.4.2	Fludrocortison	19
2.4.3	Aldosteron	20
2.5	Analyse der Blutproben	21
2.5.1	Adenocorticotropes Hormon (ACTH)	21
2.5.2	Cortisol	22
2.5.3	11-Desoxycortisol	22
2.6	Statistische Auswertung	23

3	Ergebnisse	24-27
3.1	Basiswerte	24
3.2	ACTH	24
3.3	Cortisol	25
3.4	11-Desoxycortisol	26
3.5	Nebenwirkungen	27
4	Diskussion	28-32
4.1	Zusammenfassung der Ergebnisse	28
4.2	Spezifität hippocampaler Mineralocorticoidrezeptor-Wirkung	28
4.3	Fludrocortison	29
4.4	Aldosteron	30
4.5	Relevanz der Mineralocorticoidrezeptoren bei psychiatrischen Erkrankungen	32
5	Zusammenfassung	33
6	Literaturverzeichnis	34-50
7	Abkürzungen	51-52
8	Anhang	53-55
	Danksagung	53
	Lebenslauf	54
	Eidesstattliche Versicherung	55

1 Einleitung

1.1 Die Limbisch-Hypothalamisch-Hypophysär-Adrenale Achse

Die Limbisch-Hypothalamisch-Hypophysär-Adrenale-(LHPA, engl.: limbic-hypothalamic-pituitary-adrenal)-Achse stellt den hormonellen Regelkreis zwischen limbischem System, Hypothalamus, Hypophyse und Nebennierenrinde dar und ist neben dem autonomen Nervensystem das wichtigste System, welches die Stressantwort des Organismus mediiert. Eine Aktivierung der LHPA-Achse kann durch physische Reize wie Nahrungsaufnahme, Verletzungen, Infektionen, aber auch durch psychosoziale Faktoren wie Ärger, Furcht oder Freude hervorgerufen werden. Afferenzen aus der Peripherie des Körpers bzw. Signale der Sinnesorgane gelangen zum Zentralen Nervensystem (ZNS) und bewirken dort eine Aktivierung der LHPA-Achse. Es kommt zunächst zur Ausschüttung von Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH) welches als wichtigstes Steuerhormon in den Neuronen des paraventriculären Nukleus (PVN) im Hypothalamus gebildet und freigesetzt wird (Rivier et al. 1996). Von den Neuronen des Hypothalamus gelangt CRH über das Portalvenensystem der Hypophyse zum Hypophysenvorderlappen (HVL). Es bindet dort an spezifische Rezeptoren und stimuliert die Synthese und Ausschüttung von Adrenocorticotrophen Hormon (ACTH) (Aguilera et al 2001). ACTH gelangt über den peripheren Blutkreislauf zu den Nebennieren, bindet dort ebenfalls an spezifische Rezeptoren und stimuliert die Cortisol-Produktion der Nebennierenrinde (NNR) (siehe Abbildung 1). Cortisol spielt für die Bewältigung von Stresssituationen eine essentielle Rolle, indem es über mehrere Mechanismen - Stimulation der Gluconeogenese in der Leber, Spaltung der Triglyceride, Abbau von Proteinen aus dem Muskel, katabole Wirkung - die Energiereserven des Körpers mobilisiert und somit eine schnelle und effiziente Reaktion des Organismus ermöglicht (Sapolsky et al. 2000). Parallel beeinflusst Cortisol auch kognitive Funktionen und ist an der Gedächtnisbildung beteiligt (Belanoff et al. 2001). Das Zusammenspiel dieser Systeme gestattet es Lebewesen, sich an Veränderungen ihrer Umwelt anzupassen. Eine chronische Aktivierung der LHPA-Achse kann allerdings adverse Wirkungen haben und zu Krankheit führen.

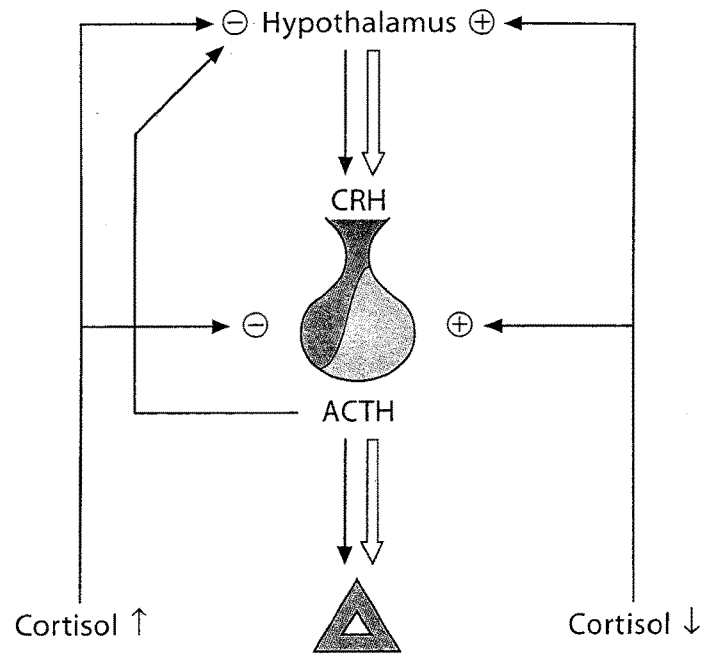


Abb.1 Schematische Darstellung der HPA-Achse und des negativen Feedback-Mechanismus zur Regulation der peripheren Cortisolkonzentration

Das limbische System ist an allen neuronalen Vorgängen beteiligt, die bei emotionalen Reaktionen stattfinden und das Verhalten bestimmen. Es bildet ein funktionelles System, das aus Hirnarealen besteht, die phylogenetisch den ältesten und ursprünglichsten zuzuordnen sind. Anatomisch fasst es Grenzstrukturen aus Telencephalon und Diencephalon zusammen. Die limbischen Hauptstrukturen liegen saumartig den Balken umrahmend (Hippocampus, Indusium griseum, Gyrus cinguli, Gyrus parahippocampalis, Corpus amygdaloideum, Corpora mamillaria, Nucleus habenulae) und im medialen Temporallappen, ergänzt um Kerngebiete des Hypothalamus. Es bestehen ausgeprägte, reziproke Verbindungen zu Hypothalamus, Hirnstamm und Neokortex, welche afferente Informationen aus dem Körperinneren übermitteln und Zugang zu den vegetativen und endokrinen Systemen herstellen.

Eine Struktur des limbischen Systems ist der Hippocampus. Er stellt sich als Neuronenformation des Temporallappens auf den medialen Seiten beider Hemisphären dar. Der Hippocampus besteht im wesentlichen aus Gyrus dentatus, Hippocampus proper (aufgrund zytoarchitektonischer Merkmale aufgeteilt in die Felder CA1 - CA4), Subikulum, Präsubikulum, Parasubikulum und entorhinalem Kortex. Der Hippocampus

bildet ein großes Integrationsgebiet, welches ihm zugeleitete Informationen in zahlreichen Schaltkreisen verarbeitet. Es wird ihm eine entscheidende Rolle bei der Regulation der LHPA-Achse in Form einer negativen Feedbackhemmung über Glucocorticoidrezeptoren (GR) und besonders Mineralocorticoidrezeptoren (MR) zugeschrieben (Jacobson and Sapolsky 1991, Goldmann and Wood 2000). Der Hippocampus stellt das Areal mit der höchsten Dichte an Glucocorticoid- und Mineralocorticoidrezeptoren im Gehirn dar (van Eekelen et al. 1988, de Kloet et al. 1998) und gilt als besonders glucocorticoidempfindlich (McEwen 1999, McEwen 2002a, b). MR finden sich fast ausschließlich im Hippocampus, während GR diffus in verschiedenen Hirnarealen verstreut exprimiert werden.

Der hippocampaler Kontrolle unterliegende Hypothalamus ist an der Basis des Diencephalons ventral des Thalamus lokalisiert. Als Struktur des Diencephalons ist er in das limbische System eingebunden und besteht aus zahlreichen Kernen, die im Dienst verschiedener vegetativer Funktionen stehen, wie Schlaf-Wach-Rhythmus, Erregung, Kreislauf, Stress, Aufmerksamkeit, etc. Als Teil des Zentralnervensystems ist der Hypothalamus durch die Blut-/Hirnschranke von der peripheren Blutzirkulation getrennt. Hypothalamus und Hypophyse stellen als funktionelle Einheit die zentrale Vermittlungsstelle zwischen ZNS und Endokriniem dar.

1.2 Regulationsmechanismen der LHPA-Achse

Die Aktivität der LHPA-Achse unterliegt mehreren Regulationsprinzipien. Sie wird durch 1) endogene (Zirkadianik), 2) exogene (z.B. Stress, Nahrungsaufnahme, körperliche Aktivität, etc.) Einflüsse und 3) corticosteroidale Feedbackmechanismen moduliert. (siehe Abbildung 2)

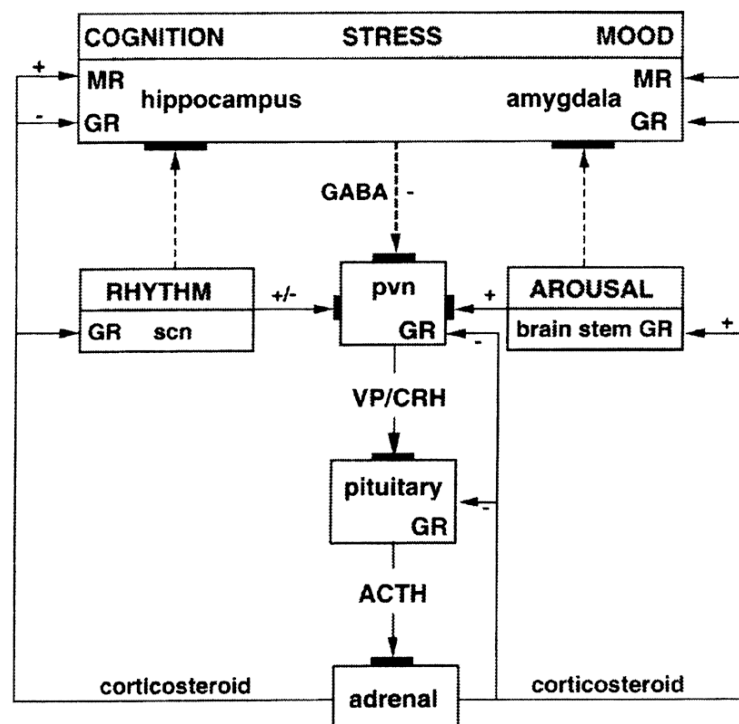


Abb. 2 Regelkreislauf der Limbisch-Hypothalamisch-Hypophysär-Adrenalen-Achse
(de Kloet et al., Endocrine Reviews, 1998, 19:269-301)

Der zentrale, zirkadiane Rhythmus steuert den Blutcortisolspiegel durch Modifikation von Amplitude und Anzahl der pulsatischen CRH- bzw. ACTH-Sekretion. Die Cortisolkonzentration ist mit hohen Werten in den frühen Morgenstunden und am Vormittag gegenüber den Werten am Nachmittag deutlich gesteigert. Nach kontinuierlichem Abfall erreicht sie ihren Tiefpunkt nachts gegen 01.00 Uhr (siehe Abbildung 3).

Unabhängig vom zirkadianen Rhythmus, unterliegt der Cortisolspiegel intra- und interindividuellen Schwankungen, da Reize, wie Nahrungsaufnahme, körperliche

Anstrengung, Krankheit, aber auch Ärger, Furcht oder Freude eine Aktivierung der LHPA-Achse hervorrufen können. Akute Stresssituationen psychischer oder physischer Ursache können so innerhalb von Minuten eine gesteigerte Cortisolsekretion auslösen.

Als weiteres wichtiges Regulationsprinzip existiert ein Feedbackmechanismus (Rückkoppelung), ein Vorgang, bei dem die Antwort (z.B. Hormonausschüttung) auf ein Signal (z.B. Reiz) die ausschüttenden Zellen rückläufig beeinflusst. Der Glucocorticoid-Feedbackmechanismus wirkt inhibierend auf Hypophyse, Hypothalamus und Hippocampus (Keller-Wood and Dallman 1984, Jacobson and Sapolsky 1991) (siehe Abbildung 2). Cortisol als körpereigenes Glucocorticoid und wichtigster Effektor der Stressachse spielt hier eine besondere Rolle. Es reguliert die Genexpression für Peptide im Nucleus paraventricularis des Hypothalamus, die Peptidausschüttung der Eminentia mediana und die corticotrophe Aktivität der Hypophyse durch einen klassischen negativen Feedback-Mechanismus (de Kloet et al. 1998) und koppelt zusätzlich auf hippocampaler Ebene zurück (Herman et al. 1989).

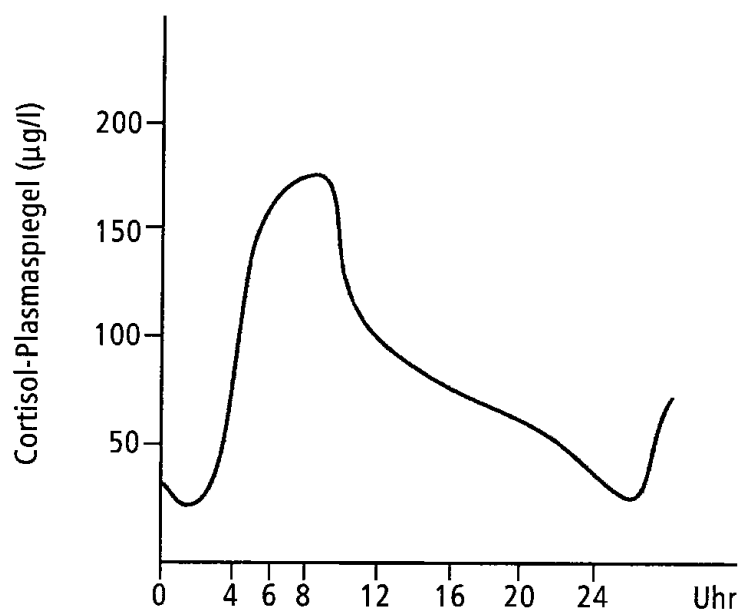


Abb. 3 Abhängigkeit der Cortisol-Plasmaspiegel von der Tageszeit (zirkadianer Rhythmus)

1.3 Mineralocorticoidrezeptoren und Glucocorticoidrezeptoren

Der oben beschriebene Feedback-Mechanismus wird über zwei verschiedene Rezeptoren vermittelt: Mineralocorticoidrezeptoren (MR) und Glucocorticoidrezeptoren (GR).

Typ 1 bzw. Mineralocorticoidrezeptoren (MR) finden sich im Gehirn hauptsächlich im Hippocampus (Arriza et al. 1987, de Kloet et al. 1998, Sanchez et al. 2000) und in anderen Regionen des limbischen Systems (de Kloet et al. 1998). Dabei sind in Neuronen der Hippocampusregionen CA1 und CA2 und des Gyrus dentatus sowohl GR als auch MR vertreten, die Neuronen der Regionen CA3 und CA4 dagegen weisen deutlich mehr Mineralocorticoidrezeptoren als Glucocorticoidrezeptoren auf (van Eekelen et al. 1988, de Kloet et al. 1998). Der Hippocampus mit seiner hohen Dichte an MR und GR gilt als besonders glucocorticoidempfindlich (McEwen 1999, McEwen 2002a, b).

Typ 2 bzw. Glucocorticoidrezeptoren (GR) hingegen zeigen eine weitaus diffusere Ausbreitung in Neuronen und Gliazellen des ZNS und in der Peripherie (Reul and de Kloet 1985, de Kloet et al. 1990). Sie sind im limbischen System, im paraventriculären Nucleus und supraoptischen Nucleus des Hypothalamus und in Zellen des Hirnstammes zahlreich; etwas weniger ausgeprägt in anderen Thalamuskernen und im Cortex zu finden (de Kloet et al. 1991). Bemerkenswerterweise sind im PVN hauptsächlich GR vertreten und MR fast gar nicht vorhanden (Reul and de Kloet 1985, Seckl 1997, Sanchez et al 2000).

Sowohl MR als auch GR binden Cortisol, wobei die Mineralocorticoidrezeptoren eine bis um 10-fach höhere Affinität zu Corticosteron (= Cortisol beim Menschen) aufweisen als entsprechende Glucocorticoidrezeptoren (Arriza et al. 1988, Reul et al 1990b, Seckl 1997, de Kloet et al. 1998). In vitro Studien konnten für Mineralocorticoidrezeptoren Präferenzen für natürliche Glucocorticoide (Corticosteron, Cortisol) und Mineralocorticoide (Aldosteron, Desoxycorticosteron) verzeichnen; für Glucocorticoidrezeptoren konnten hohe Affinitäten für synthetische Glucocorticoide (z.B. Dexamethason und RU 28362), mäßige für natürliche Glucocorticoide und kaum Affinität für Mineralocorticoide darstellt werden (Veldhuies et al. 1982, Reul et al. 1990a, Seckl 1997, Reul et al. 2000). Mineralocorticoidrezeptoren weisen eine so hohe Affinität zu Cortisol auf, so dass selbst bei niedrigen Glucocorticoidkonzentrationen kaum freie Rezeptoren mehr zur Verfügung stehen. Da die MR des Hippocampus während des zirkadianen Nadirs der Cortisolkonzentration im Plasma zu über 70% gesättigt und ebenfalls hippocampale GR zur gleichen Zeit kaum (10%) besetzt sind (Spencer et al. 1993, Reul et al. 2000) wird speziell den MR ein anterograder Mechanismus zur Erhaltung

basaler LHPA-Aktivität (Reul and de Kloet 1985, de Kloet et al. 1998, Born et al. 1997, de Kloet 2000, de Kloet et al. 2000, Arvat et al. 2001) durch tonische Inhibition der Zellen des PVN im Hypothalamus zugeschrieben (Herman et al. 1989). Als Stopmechanismus der stressinduzierten LHPA-Aktivität wird eine Reaktion der durch den steigenden Cortisolspiegel progressiv aktivierten GR (reaktiver Feedbackmechanismus) in Kombination mit MR-Wirkung angesehen (de Kloet et al. 1998).

Im Tierversuch führte eine hippocampale MR-Blockade nicht nur basal zu insgesamt erhöhten Glucocorticoidwerten, sondern auch zu einer deutlich verstärkten und verlängerten Glucocorticoidantwort auf Stressreize (Ratka et al. 1989, de Kloet 1991) und lässt eine Interaktion der beiden Rezeptortypen vermuten (Evans and Arriza 1989).

Gesing et al. (2001) konnte im Tierexperiment einen signifikanten Anstieg der MR-Dichte im Hippocampus 24 Stunden nach Stressexposition verzeichnen mit anschließend funktionell verminderter LHPA-Aktivität. De Kloet (et al. 1990, 1991) beschrieb eine Herunterregulation der GR bei chronischer Stimulation durch Glucocorticoide, wobei sich die Expression der MR verstärkte und im Gegensatz dazu eine Abnahme der GR bei „down“-Regulation der Mineralocorticoidrezeptoren.

Die Glucocorticoidwirkungen werden jedoch nicht nur durch die Anzahl bzw. Plastizität der Rezeptoren, deren Affinität und die Steroidkonzentrationen an sich beeinflusst, sondern unterliegen zudem einem prärezeptoriellen Metabolismus.

Das Enzym 11 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase (11 β -HSD) katalysiert die Umwandlung von aktiven 11-Hydroxyglucocorticoiden und ihren inaktiven 11-Ketoformen. Es existieren zwei, sich in Funktion und Ausprägung unterscheidende, Isoenzyme von 11 β -HSD (Typ 1 und Typ 2), welche modulierend auf den Metabolismus an Mineralocorticoid- und Glucocorticoidrezeptoren wirken (Quinkler et al. 2001).

Typ 2 findet sich überwiegend in klassischen, Aldosteron-selektiven und sensitiven Geweben wie Nierenepithelien, Colon oder Schweißdrüsen. Es inaktiviert die Glucocorticoide zu ihren 11-Ketoformen und gewährleistet eine alleinige Aldosteronwirkung. Im Gehirn findet sich Typ 2 bis auf Regionen spezieller zentraler Aldosteroneffekte kaum (Robson et al. 1998, Yau and Seckl 2001). Hippocampale MR besitzen aufgrund ihres Mangels an 11 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ 2 keine Selektivität für Aldosteron. Tatsächlich spielt die Affinität der MR zu Glucocorticoiden im Metabolismus eine weitaus größere Rolle, da Aldosteron zu deutlich geringeren Konzentrationen im Gehirn zirkuliert als die Glucocorticoide (de Kloet 1991).

Im Gegensatz zu 11 β -HSD Typ 2 regeneriert Typ 1 durch Reduktion aktive Glucocorticoide aus den vorhandenen inerten 11-Ketosteroiden und ist im entwickelten Gehirn zahlreich vorhanden (Yau and Seckl 2001). Besonders hohe Konzentrationen sind im Hippocampus, Kleinhirn und Neokortex zu finden (Moisan et al. 1990, MacKenzie et al. 2000, Yau and Seckl 2001). Die auffällige Lokalisation von 11 β -HSD Typ 1 an Schlüsselstationen der LHPA-Achse (Hippocampus, Hypothalamus und Hypophyse) lässt einen modulativen Einfluss auf den Glucocorticoid-Feedbackmechanismus vermuten. Das in unserer Studie eingesetzte Metyrapon hemmt sowohl die Cortisol synthese in der Nebennierenrinde als auch die 11 β -HSD Typ 1 und erniedrigt dadurch die endogene Cortisolkonzentration beträchtlich.

1.4 Hippocampale Mineralocorticoidrezeptoren als Modulator der LHPA-Achse

In Tierversuchen konnte bereits mehrfach die Beteiligung der hippocampalen Mineralocorticoidrezeptoren an der Regulation der LHPA-Achse in Form einer Inhibition dargestellt werden. Sowohl die Applikation eines spezifischen MR-Antagonisten (Oitzl et al. 1995), als auch die Gabe von gegen mRNA der MR gerichteten Antisense-Oligonukleotiden (Reul et al. 1997) führten zu basal erhöhter Aktivität der LHPA-Achse. Zudem konnte eine deutlich verstärkte und verlängerte Glucocorticoidantwort auf Stressreize nach hippocampaler MR-Blockade verzeichnet werden (Ratka et al. 1989, de Kloet 1991). Intracerebroventriculär injiziertes Antimineralocorticoid (RU 28318) bewirkte, im Gegensatz zu auf gleiche Art und Weise verabreichtem Antigluco corticoid, einen Cortisol-stimulierenden Effekt (Ratka et al. 1989).

Herman et al. (1989) konnte zeigen, dass Hippocampektomie mit einer vierfachen Steigerung der mRNA Expression von CRH, also einer Aktivierung der LHPA-Achse einhergeht.

Auch Forschungsergebnisse aus Humanversuchen weisen auf eine Beteiligung der Mineralocorticoidrezeptoren an der Regulation der LHPA-Achse hin.

Die Behandlung mit dem MR-Antagonisten Spironolacton bewirkte einen signifikanten Anstieg der basalen und mittleren Cortisolspiegel (Deuschle et al. 1998, Young et al. 1998, Heuser et al. 2000a); außerdem konnten erhöhte Cortisolkonzentrationen nach dem kombinierten Dexamethason/ Corticotropin-Releasing-Hormon-(DEX/CRH)-Test ermittelt

werden (Heuser et al. 2000b). Auch Arvat et al. (2001) demonstrierten eine Aktivierung der LHPA-Achse durch Blockade der MR mittels Canrenoat (1. aktiver Metabolit von Spironolacton). Während der Schlafphase konnte der inhibitorische Effekt hippocampaler MR durch Canrenoat aufgehoben werden (Dodt et al. 1993, Born et al. 1997, Born and Fehm 1998). Insgesamt konnte nach systemischer Verabreichung von MR-Antagonisten ein Cortisolanstieg von allen Arbeitsgruppen (Dodt et al. 1993, Born et al. 1997, Deuschle et al. 1998, Young et al. 1998, Heuser et al. 2000a, 2000b, Arvat et al. 2001, Kellner et al. 2002) außer einer (Michelson et al. 1994) festgestellt werden. Ein Anstieg der ACTH-Konzentrationen unter Verabreichung von MR-Antagonisten konnten Born et al (1997), Arvat et al. (2001) und Kellner et al. (2002) verzeichnen. Hingegen zeigten sich die ACTH-Konzentrationen in den meisten Studien unverändert (Dodt et al. 1993, Young et al. 1998, Heuser et al. 2000a, 2000b) und nahmen bei einer sogar ab (Deuschle et al. 1998) (siehe Abb. 4). Eventuell kam es zunächst über die Blockade der hippocampalen MR zu einem ACTH Anstieg, der möglicherweise durch die konsekutiv steigenden Cortisolkonzentrationen und den einsetzenden negativen Feedback-mechanismus der Glucocorticoide auf hypophysärer Ebene, via Glucocorticoidrezeptoren, maskiert wurde. Dies ist auch relevant für unsere Studie, in der durch Gabe eines MR-Agonisten nach Metyrapongabe eine mögliche Maskierung der ACTH-Reaktion umgangen werden soll.

Autor	MR-Antagonist	Cortisol	ACTH
Dodt et al. 1993	Canrenoat	↑	→←
Michelson et al. 1994	Spironolacton	→←	→←
Born et al. 1997	Canrenoat	↑	↑
Deuschle et al. 1998	Spironolacton	↑	↓
Young et al. 1998	Spironolacton	↑	→←
Heuser et al. 2000, a	Spironolacton	↑	→←
Heuser et al. 2000, b	Spironolacton	↑	→←
Arvat et al. 2001	Canrenoat	↑	↑
Kellner et al. 2002	Spironolacton	↑	↑

Abb. 4 Tabellarische Übersicht der Forschungsergebnisse bezüglich Cortisol- und ACTH-Konzentrationen von Testpersonen nach Behandlung mit einem MR-Antagonisten.

Die Wirkung verschiedener MR-Antagonisten auf die LHPA-Achse ist also von mehreren Forschergruppen untersucht worden (s.o.), wohingegen keine publizierten Studien an Testpersonen mit einem spezifischen MR-Agonisten vorliegen.

Jahn et al. untersuchte die Wirkung von Fludrocortison auf die LHPA-Aktivität gesunder Probanden während der Nacht. Es war kein inhibitorischer Effekt auf die Cortisolwerte zu verzeichnen (persönliche Mitteilung). Goldman and Wood (2000) untersuchten die Blockade der LHPA-Achse nach Prämedikation mit Metyrapon durch Cortisolinfusion bei gesunden und schizophrenen Menschen. Wilkinson et al. (2001) testeten Unterschiede der negativen Feedbackwirkung von Cortisol nach vorheriger Metyrapongabe zwischen jungen und älteren gesunden Probanden. Beide Forschergruppen konnten die Inhibition der LHPA-Achse durch Cortisol feststellen. Da Cortisol sowohl glucocorticoide, als auch mineralocorticoide Aktivität besitzt, lässt sich allerdings bisher keine Aussage bezüglich der rezeptoriellen Zuordnung der negativen Feedbackreaktion machen. Aus diesem Grunde wurden in der hiesigen Studie zwei hochpotente MR-Agonisten, Aldosteron und Fludrocortison, eingesetzt.

1.5 Störungen der Limbisch-Hypothalamisch-Hypophysär-Adrenalen-Achse

Veränderungen der LHPA-Achsenfunktion werden im Alter und bei einigen psychiatrischen Störungen beobachtet. Insbesondere Patienten mit Depression oder Posttraumatischer Belastungsstörung (PTSD) weisen Veränderungen des Stresshormonhaushaltes auf.

Es gibt zahlreiche Hinweise darauf, dass es im Alter zu einer erniedrigten negativen Rückkopplung der LHPA-Aktivität kommt. Im Vergleich zur jüngeren Kontrollgruppe wurde bei älteren Probanden eine erhöhte zirkadiane Aktivität (van Cauter et al. 1996), eine erhöhte Stress-Antwort nach geringem psychischem Stress durch einen kognitiven Test (Gotthardt et al. 1995), erhöhte Cortisolkonzentrationen nach dem Dexamethason-Suppressionstest und gesteigerte Aktivität nach dem DEX/CRH-Test (Heuser et al. 1994) gefunden. Erhöhte CRH-Konzentrationen im Liquor (Heuser et al. 1998) sowie eine verringerte negative Feedback-Hemmung nach Gabe von Metyrapon und anschließend Cortisol (Wilkinson et al. 1997, Wilkinson et al. 2001) konnte bei Älteren im Gegensatz zu Jüngeren nachgewiesen werden. Darüber hinaus wurde kürzlich in einer Meta-Analyse

dargelegt, dass es im Alter zu einer gesteigerten LHPA-Antwort auf verschiedenen Reize kommt (Otte et al. 2005). Die erhöhte LHPA-Aktivität führt vermutlich zu einem Mechanismus, durch den es im Hippocampus zu einer Kaskade altersabhängiger neurodegenerativer Effekte kommt, wie der Atrophie von Dendriten, einer erhöhten Vulnerabilität gegenüber Noxen, sowie einem Neuronenuntergang (de Kloet 1998, Kim and Yoon 1998). Tatsächlich wurde in mehreren Studien gezeigt, dass bei älteren Probanden ein erhöhter Cortisolspiegel im Vergleich zu einer gleichaltrigen, normocortisolämischen Kontrollgruppe sowohl mit Defiziten Hippocampus-assoziiierter Gedächtnisleistungen (Lupien et al. 1997, Newcomer et al. 1999, de Kloet et al. 2002), als auch reduzierten Hippocampusvolumen in der Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) assoziiert ist (Lupien et al. 1998).

Ebenso ist bei Patienten mit Depression häufig eine Überaktivität der LHPA-Achse dokumentiert worden (Nemeroff et al. 1984, Holsboer and Barden 1996, Deutschle et al. 1997, Steckler et al. 1999, Zobel et al. 1999), die durch eine antidepressive Behandlung normalisiert werden konnte (Heuser et al. 1996, Holsboer and Barden 1996). Diese Überaktivität beinhaltet erhöhte CRH-Konzentrationen im Liquor der Testpersonen (Nemeroff et al. 1984, Banki et al. 1987, Heuser et al. 1998), die zu einer erhöhten Cortisolausschüttung und einer konsekutiven Herunterregulation bzw. Desensitivierung der Glucocorticoidrezeptoren führt (de Kloet 1991, Holsboer and Barden 1996). Die verminderte Glucocorticoidrezeptorfunktion bei Depressiven führt zu einer Abschwächung der negativen Feedback-Hemmung von Cortisol auf Hypothalamus und Hypophyse. Dies zeigt sich in einer Non-Suppression im Dexamethason-Hemmtest (Evans und Nemeroff 1987) bzw. in vermehrter Cortisolausschüttung im Dexamethason/Corticotropin-Releasing-Hormon Test (Heuser et al. 1996). Darüber hinaus gibt es Hinweise, dass sich die Überaktivität der LHPA-Achse in erster Linie durch einen erhöhten Tonus im zirkadianen Nadir manifestiert (Halbreich et al. 1985, Young et al. 1994), wobei zu dieser Zeit vor allem die hoch affinen MR im Hippocampus für die Inhibition der LHPA-Achse verantwortlich gemacht werden. Kürzlich wurden sogar Mineralocorticoidrezeptoren direkt mit dem Pathomechanismus der Depression in Verbindung gebracht (Young et al. 2003).

Ähnlich wie bei den Veränderungen im Alter, gibt es auch bei PTSD-Patienten Hinweise auf reduzierte Hippocampusvolumina (Sapolsky, 2000). Im Vergleich zu Depressiven zeigen PTSD-Patienten sowohl gleichsinnige als auch gegensätzliche Veränderungen der

LHPA-Aktivität. So ist, anders als bei Depressiven, das Cortisol im 24 h-Sammel-Urin bzw. im Plasma im Vergleich zu Gesunden erniedrigt (Yehuda et al. 1993, 1995a, Boscarino 1996, Kanter et al. 2001), die GR-Rezeptoren auf Lymphozyten erhöht (Yehuda et al. 1995b), sowie die Cortisol-suppression nach Dexamethasongabe verstärkt (Yehuda et al. 1996, Stein et al. 1997). Smith et al. (1989) dokumentierte eine verminderte ACTH-Antwort nach CRH-Infusion bei PTSD-Patienten im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe. Andererseits gibt es auch Befunde, die denjenigen der depressiven Patienten ähneln. Durch mehrere Studien gibt es deutliche Hinweise für eine auch bei PTSD-Patienten erhöhte CRH-Aktivität. Es zeigten sich im Vergleich mit einer Kontrollgruppe erhöhte CRH-Werte im Liquor (Bremner et al. 1997, Baker et al. 1999); und auch der Metyrapon-Stimulationstest (Yehuda et al. 1996) zeigte erhöhte ACTH-Aktivität bei PTSD-Patienten. Eine kürzlich durchgeführte Studie konnte allerdings keine Veränderung der MR-Funktion bei PTSD darstellen (Kellner et al. 2002). Insgesamt geht man zurzeit von einer im Gegensatz zu den Depressiven verstärkten negativen Feedback-Sensitivität bei der Posttraumatischen Belastungsstörung aus. Diese Hypothese steht in Einklang mit den zum Teil gleichsinnigen, zum Teil gegenläufigen Befunden bezüglich der LHPA-Achse im Vergleich zu den depressiven Patienten, insbesondere den zunächst widersprüchlich erscheinenden Befunden der erhöhten zentralen CRH-Aktivität und den erniedrigten peripheren Cortisol-Werten (Kellner and Yehuda 1999).

1.6 Ziel und Fragestellung

Ziel dieser Studie ist es, den Einfluss der hippocampalen Mineralocorticoidrezeptoren auf die LHPA-Achse des Menschen durch einen Placebo-kontrollierten Vergleich des synthetischen MR-Agonisten Fludrocortison und des natürlichen Mineralocorticoids Aldosteron unter Minimierung der endogenen Glucocorticoidwirkung durch Metyraponprämedikation genauer zu untersuchen.

Nach vorangegangener Aktivierung der LHPA-Achse mittels Metyrapon soll die Suppression durch zwei hochpotente MR-Agonisten an zwei Untersuchungstagen folgen.

Um zu gewährleisten, dass der endogene Glucocorticoid-effekt auf die Stress-Achse minimiert wird, wurde ein Zeitraum nahe des zirkadianen Nadirs (14.00 bis 21.00 Uhr) als Untersuchungsphase gewählt. Zu dieser Zeit sind die hoch-affinen MR zu über 70%, die minder-affinen GR lediglich zu 10% besetzt (Spencer et al. 1993, Reul et al. 2000). Durch

die Prämedikation mit Metyrapon wird die Cortisolkonzentration zusätzlich gesenkt und die MR im Hippocampus weiter depletiert. Folglich wäre die Hemmung der LHPA-Antwort nach Gabe der MR-Agonisten in erster Linie eine Funktion der hoch affinen hippocampalen MR-Rezeptoren. Zusätzlich ist Fludrocortison mit 125-fach stärkerer mineralotropen Wirkung als Cortisol ein potenter Vertreter der synthetischen Mineralocorticoide (MC). Aldosteron ist wichtigster und potentester Vertreter der Gruppe der natürlichen Mineralocorticoide.

Da die hippocampalen MR aufgrund des Mangels an 11 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ 2 im Gehirn keine Selektivität für Aldosteron mehr besitzen, ist sowohl von Fludrocortison als auch von Aldosteron eine Inhibition der zuvor durch Metyrapon aktivierten LHPA-Achse zu erwarten.

Aus diesen Überlegungen leiten sich folgende Kernfragen ab:

- 1) Ist die Beteiligung der hippocampalen Mineralocorticoidrezeptoren an der LHPA-Regulation beim Menschen mittels MR-Agonisten belegbar?
- 2) Kann die so postulierte inhibitorische Wirkung der Mineralocorticoidrezeptoren des Hippocampus durch eine Suppression der ACTH-Ausschüttung dokumentiert werden?
- 3) Gibt es Unterschiede der LHPA-Antwort nach Gabe des synthetischen Mineralocorticoidagonisten Fludrocortison im Vergleich zu dem natürlichen Mineralocorticoidagonisten Aldosteron?

2 Probanden, Material und Methoden

2.1 Die Probanden

Es wurden zehn junge, gesunde, männliche Probanden im Alter von 20 bis 31 Jahren (Altersdurchschnitt: $26.1 \pm$ Standardabweichung [SD] 2.9 Jahre) in die Studie aufgenommen. Der Body Mass Index (BMI) der Probanden betrug im Mittel $22.5 \pm$ [SD] 2.6 und lag damit im Bereich des Normalgewichts (BMI 20-25). Um die Anzahl möglicher Störvariablen möglichst gering zu halten, wurden weibliche Probanden aufgrund des hormonellen Zyklus, der mit großen intra- und interindividuellen Schwankungen Einfluss auf die LHPA-Achse nimmt, nicht für die Studie rekrutiert.

Die Anamnese der Probanden musste frei von neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen sein. Zusätzlich wurde ein Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) (Sheehan et al. 1989) zum standardisierten Ausschluss psychiatrischer Erkrankungen durchgeführt. Es durfte weder eine Behandlung mit Medikation bestehen, noch Substanzmittelabusus vorausgegangen sein oder vorliegen. Behandlungsbedürftige internistische Erkrankungen wie Diabetes mellitus, Hypertonie, Nieren- oder Schilddrüsenerkrankungen waren Ausschlusskriterien; und die Teilnehmer mussten mindestens zehn Tage medikamentenfrei sein. Schichtarbeiter wurden nicht in die Probandengruppe aufgenommen. Probanden mit transkontinentalen Flugreisen innerhalb der letzten vier Wochen oder schweren Traumata in der Lebensgeschichte wurden ebenfalls ausgeschlossen.

Neben einer ausführlichen internistischen und psychiatrischen Krankheitsanamnese beinhaltete die Voruntersuchung eine orientierende körperliche Untersuchung und weiterführende klinische Diagnostik: Puls- und Blutdruckmessung, Routinelabor (Differentialblutbild, BSG, Leber- sowie Nierenwerte, Gerinnungsfaktoren, Elektrolyte, Blutzucker, Schilddrüsenwerte und Entzündungsparameter), Urinstatus und ein Urindrogenscreening.

2.2 Ethik und Datenschutz

Die Studie wurde unter der Bearbeitungsnummer 1760 bei der Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg beantragt und am 29. Januar 2001 genehmigt. Auch von der Behörde für Arbeit, Gesundheit und Soziales (BAGS) und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) wurden die Studienpläne überprüft und genehmigt.

Alle Probanden unterschrieben nach ausführlicher schriftlicher und mündlicher Aufklärung eine schriftliche Einverständniserklärung. Versicherungsschutz gegen etwaige Risiken war allen Teilnehmern gegeben. Zur Wahrung des Datenschutzes wurden die Probandendaten durch Codierung anonymisiert.

2.3 Versuchsaufbau

Die Untersuchungen erstreckten sich pro Testperson über drei Nachmittage (14.00 Uhr bis 21.00 Uhr). Sie fanden einfach-blind, randomisiert und balanciert statt, wobei zwischen den jeweiligen Untersuchungstagen wöchentliche Abstände lagen. Während einer Untersuchung befanden sich die Testpersonen unter ständiger Aufsicht sowie Erreichbarkeit ärztlichen Personals. Die Probanden nahmen eine liegende und entspannte Position im Untersuchungsbett ein. Lesen und leises Musik hören war während der gesamten Zeit erlaubt. Zudem war es den Testpersonen möglich, max. 500 ml Mineralwasser bis zum Ende der Beobachtung zu trinken. Rauchen, essen und schlafen war den Probanden untersagt. Toilettengänge waren begrenzt und nur direkt nach einer Blutentnahme erlaubt.

Die Testpersonen erhielten an allen drei Nachmittagen um 14.00 Uhr einen intravenösen Zugang, welcher mit physiologischer Kochsalzlösung (NaCl 0.9%) bei einem Fluss von 50 ml/h via Infusomat (Infusomat ® fm, Typ 871942/0, B/Braun Melsungen AG) offen gehalten wurde. Ebenfalls um 14.00 Uhr erfolgte an allen drei Untersuchungstagen die Gabe von 3g Metyrapon (Metopiron®, Novartis, London, United Kingdom) per os (p.o.) mit einem Glas Milch, um möglichen Nebenwirkungen in Form von Magenbeschwerden vorzubeugen.

Die Bedingung 1 beinhaltete eine Placebo-Gabe p.o. um 15.00 Uhr und eine intravenöse (i.v.) Injektion von 5 ml NaCl 0.9% als Placebo um 16.00 Uhr.

Als Bedingung 2 wurden 0.5 mg Fludrocortison (Astonin®H, Merk AG, Darmstadt, Deutschland) um 15.00 Uhr p.o. verabreicht, anschließend folgte eine i.v. Placebo-Gabe (s.o.) um 16.00 Uhr. Bedingung 3 bestand aus einer p.o. Placebo-Medikation um 15.00 Uhr und einer i.v. Gabe von 0.2 mg Aldosteron (Aldosterone, Clinalfa AG, Läuflingen, Schweiz) in 5 ml 0.9% NaCl um 16.00 Uhr. (siehe Tabelle 1)

	Bedingung 1	Bedingung 2	Bedingung 3
14.00 Uhr	3 g Metyrapon p.o.	3 g Metyrapon p.o.	3 g Metyrapon p.o.
15.00 Uhr	Placebo p.o.	0.5 mg Fludrocortison p.o.	Placebo p.o.
16.00 Uhr	Placebo i.v.	Placebo i.v.	0.2 mg Aldosteron i.v.

Tabelle 1 - Versuchsplan

Die Blutentnahmen von jeweils 10 ml Vollblut zur Bestimmung der ACTH-, Cortisol- und 11-Desoxycortisolkonzentrationen erfolgten von 14.00 bis 16.00 Uhr stündlich, von 16.00 Uhr bis zum Ende der Untersuchung um 21.00 Uhr in halbstündigen Abständen. Parallel zu den Blutentnahmen erfolgte die Kontrolle der Kreislaufparameter (Blutdruck und Puls) mit einem vollautomatischen Gerät (Dinamap® Compact T, Johnson & Johnson Medical Inc., United Kingdom).

2.4 Medikation

2.4.1 Metyrapon

Metyrapon (Metopiron ®, Wirkstoff: Methyl-2bis(pyridyl-1)-1,2propanon) senkt den Cortisolspiegel, indem es selektiv die Hydroxylierung von 11-Desoxycortisol zu Cortisol durch Blockade der 11-Desoxyhydroxylase inhibiert und somit die Cortisolsynthese in der Nebenniere reduziert. Zusätzlich blockiert Metyrapon selektiv die 11-Oxoreductasefunktion der 11 β -HSD Typ 1 (Raven et al. 1995) und verhindert so die Regeneration von Glucocorticoiden aus seinen inerten 11-Ketoformen. Durch das Absinken der Cortisolkonzentration im Blut und im ZNS kommt es über einen reduzierten negativen Feedback-Effekt des Cortisols zu einer Stimulation des Adrenocorticotropen Hormons in der Hypophyse. Der Metyrapon-Kurztest wird seit langem in der Inneren Medizin als gute und sichere Methode zur Prüfung der LHPA-Achsenaktivität verwendet (Fiad et al. 1994).

Im Tierversuch passiert Metyrapon die Blut-Hirn-Schranke und wirkt sowohl im ZNS (v.a. auf Hippocampus und Hypothalamus) (Stith et al. 1976), als auch in peripheren Geweben wie z.B. den Nebennieren. Es wird nach oraler Gabe rasch resorbiert und wieder eliminiert. Maximale Konzentrationen im Plasma sind nach etwa 60 Minuten erreicht, die Eliminationshalbwertszeit beträgt 20-26 Minuten. Metyrapon kann in geringem Ausmaß die Biosynthese von Aldosteron mindern. Unerwünschte Wirkungen können in Form von Schwindel, Kopfschmerz, Sedierung, gelegentlich Hypotonie oder gastrointestinalen Beschwerden auftreten.

2.4.2 Fludrocortison

Fludrocortison ist ein synthetisch hergestelltes Mineralocorticoid. Von Cortisol (= Hydrocortison) unterscheidet es sich chemisch lediglich durch ein Fluor-Atom an Position C9. Die Fluorierung verschiebt die Relation Glucocorticoid- zu Mineralocorticoidwirkung stark in Richtung der Mineralocorticoidwirkung (Goldfien et al. 1955). Fludrocortison erlangt im Vergleich mit Cortisol eine 10-fach höhere glucocorticoid Wirkung, aber auch eine 125-fach stärkere Mineralocorticoidwirkung. In einem Dosisbereich von 0.1–0.4 mg Fludrocortison pro Tag

tritt fast ausschließlich die mineralotrope Wirkung in Erscheinung. Die Resorption von Fludrocortison (Resorptionsquotient 100%) setzt nach oraler Applikation sehr rasch ein (10-20 Min.), wobei das Konzentrationsmaximum im Plasma nach 1,7 Stunden erreicht wird. Die Eliminationshalbwertszeit im Plasma beträgt ca. 3,5 Stunden (Olin 1990).

Neben einer guten und raschen Resorption ist ebenfalls eine gute Liquorgängigkeit der Substanz bekannt, wobei sich das Verhältnis der Konzentration von Fludrocortison im Liquor zu der im Plasma 5,5 Stunden nach oraler Gabe auf 1: 6 beläuft. (Vogt et al. 1971) Bei einmaliger Applikation von 0,5 mg Fludrocortison sind keine Nebenwirkungen zu erwarten.

2.4.3 Aldosteron

Aldosteron ist ein natürliches Mineralocorticoid. Es wird in der Zona glomerulosa der Nebennierenrinde synthetisiert und ist vorwiegend an der Regulation des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes beteiligt. Bildung und Ausschüttung des Aldosterons wird hauptsächlich durch das Renin-Angiotensin-System gesteuert. Andere Regelkreise wie das sympathische Nervensystem, Blutdruck und Hypophyse nehmen zusätzlich Einfluss auf die Sekretion, wobei die Hypophyse durch Sekretion von Adenocorticotropem Hormon die Aldosteronproduktion in der NNR kurzfristig stimuliert. Aufgrund der raschen hepatischen Metabolisierung ist Aldosteron nicht zur oralen Gabe geeignet und wird daher intravenös appliziert. Die Normwerte im Blut betragen beim liegenden Erwachsenen 29-145 ng/l. Die Plasmahalbwertszeit für Aldosteron liegt konzentrationsabhängig zwischen 27-39 Minuten (Schmidt et al. 1999). Unerwünschte Wirkungen sind bei einmaliger Gabe nicht zu erwarten.

2.5 Analyse der Blutproben

Jede Blutprobe (à 10 ml) wurde sofort nach der Entnahme in ein vorgekühltes, mit 150 µl (3000 IE) Trasylol und 250 µl (0,01 g) EDTA (Ethylendiamintetraacetat) versetztes Polyethylenröhrchen gegeben und bis zum Abschluss der Untersuchung auf Nasseis platziert. Das anschließende 10-minütige Zentrifugieren der Proben fand bei 4000 Umdrehungen (U)/min und 4°C statt (Zentrifuge: Sigma 4K15, Schnakenberg Medizin & Labortechnik GmbH). Der Überstand wurde unter kontinuierlicher Kühlung abpipettiert und sofort bei -80°C bis zur endgültigen Analyse gelagert.

2.5.1 ACTH

Die ACTH Messungen erfolgten durch einen Antikörper-Immunoradiometrischen Assay (RIA) des International Nicols Institute Diagnostics GmbH, Bad Nauheim. Jeweils 200 µl der Standardlösung bzw. des Plasmas wurden zur Bestimmung der ACTH-Konzentration in ein Röhrchen gefüllt und mit 100 µl radioaktivem Tracer versetzt. Die Tracer-Lösung enthält zwei Antikörper, welche je an die N-terminale bzw. C-terminale Region des ACTH binden und wovon lediglich einer mit J^{125} radioaktiv markiert ist. Es entsteht ein ACTH-Antikörper-Sandwich-Komplex. Nach Durchmischung auf dem Whirlmix wurde pro Röhrchen eine Avidin-beschichtete Kugel hinzu gegeben, welche den entstandenen Komplex bindet. Nach einer 20-stündigen Inkubation bei Raumtemperatur folgten zwei Waschgänge mit einem Gemisch aus 50 ml Waschlösung und 550 ml Aqua. Die Radioaktivität der an die Kügelchen gebundenen Komplexe ist der in der Probe vorhandenen Menge an intaktem ACTH direkt proportional und konnte anschließend im Gamma-Counter (Riastar®, Canberra Packard GmbH) gemessen werden. Die untere Nachweisgrenze lag bei 2 pg/ml.

2.5.2 Cortisol

Die Bestimmung der Cortisolkonzentrationen erfolgte mit Hilfe eines RIA-Kits (DRG Instruments GmbH, Marburg), bei welchem die Messröhrchen mit einem spezifischen Cortisol-Antikörper beschichtet sind. Es wurden 25 µl der Probe in ein Messröhrchen gegeben, mit 1 ml J¹²⁵-Tracer versetzt und durchmischt, danach 45 Minuten bei 37°C im Wasserbad inkubiert, der Inhalt dekantiert und die Röhrchen im Gamma-Counter (Riastar®, Canberra Packard GmbH) gemessen. Die untere Nachweisgrenze lag bei 0.5 ng/ml.

2.5.3 11-Desoxycortisol

Die Bestimmung der 11-DOC Plasmawerte erfolgte ebenfalls mit einem RIA-Kit der DRG Instruments GmbH, Marburg. Das Prinzip dieses Radioimmunoassays basiert auf der Konkurrenz zwischen J¹²⁵-markiertem 11-DOC und nichtradioaktiv-markiertem 11-DOC um eine begrenzte Anzahl an Bindungsstellen eines spezifischen Antikörpers. Nach einem Inkubationsschritt (90 Minuten bei Raumtemperatur) mit je 10 µl Plasma ist die Menge an markiertem 11-DOC-Antikörper-Komplex umgekehrt proportional der Menge an unmarkiertem 11-DOC in den zu bestimmenden Proben. Zur Trennung von Antikörpergebundenem und freiem 11-Desoxycortisol wird die Doppelantikörpermethode eingesetzt, wobei ein Antikörper-Antikörper im Überschuss zugegeben wird. Durch Zentrifugieren (20 Minuten bei 4°C und 3000 U/Min.) wird der gebildete Antikörper-Antikörper-Antigen-Komplex abgetrennt, ungebundenes Antigen entfernt und die Radioaktivität im Niederschlag des Teströhrchens mittels eines Gamma-Counters gemessen. Die untere Nachweisgrenze lag bei 0.5 ng/ml.

Bei allen drei Verfahren wurde anhand von mitgelieferten Standards für jedes RIA-Kit eine Standardkurve gemessen. Durch rechnerischen Vergleich mit letzteren konnten die ACTH, Cortisol, bzw. 11-DOC-Konzentrationen der Proben ermittelt werden. Die kontinuierliche Qualitätskontrolle ergab für alle Hormonbestimmungen eine Inter- und Intraassayvariabilität von jeweils weniger als 8 %.

2.6 Statistische Auswertung

Die Daten aller zehn Testpersonen konnten in die Auswertung aufgenommen werden. Insgesamt fünf fehlende Werte verschiedener Probanden wurden vor der Ermittlung der Indikatoren durch lineare Interpolation substituiert.

Zunächst wurde geprüft, ob zwischen den Bedingungen Unterschiede der Hormonkonzentrationen um 14.00 Uhr, also vor Gabe von Medikation, bestanden. Da Metyrapon in jeder Bedingung um 14.00 Uhr, Fludrocortison und Aldosteron jedoch zu unterschiedlichen Zeitpunkten (15.00 Uhr bzw. 16.00 Uhr) verabreicht wurden, legten wir einen Basiswert (14.00 Uhr) und zwei Zeiträume fest, um zwischen frühen und späten Effekten zu differenzieren. Das frühe Intervall (Intervall 1) enthält die Werte zwischen 16.00 und 18.00 Uhr, das späte Intervall (Intervall 2) jene zwischen 18.00 und 21.00 Uhr. Zur Analyse der endokrinen Daten wurden die Mittelwerte (M), die „area under the curve“ (AUC) ohne Abzug des linearen Hintergrundes und die maximale Konzentration in Bezug zum Basiswert (DELTA) für die jeweiligen Phasen errechnet. Zeit- und Behandlungseffekte zwischen Placebo, Fludrocortison und Aldosteron wurden mit einer multivariaten Varianzanalyse (MANOVA) erarbeitet. Dabei waren sowohl der Faktor „Zeit“ als auch „Behandlung“ Intra-Subjekt-Faktoren. Berechnet wurden die Ergebnisse mit dem Statistikprogramm SPSS Version 6.1.3.

Zu Beginn der Auswertung wurden der Basiswert und die Mittelwerte, AUC und DELTA von Intervall 1 und 2 zur Prüfung der Zeit- und Behandlungseffekte bezüglich ACTH, Cortisol und 11-Desoxycortisol genutzt. Um die Behandlungsunterschiede innerhalb der einzelnen Intervalle bzw. die Zeitunterschiede innerhalb der einzelnen Behandlungen zu prüfen wurden multivariate Wilks-Tests durchgeführt. Ergaben sich signifikante Unterschiede, so folgten post-hoc (univariate) F-Tests, um die Variable herauszuarbeiten, die ausschlaggebend zu dem Ergebnis beigetragen hatte. Zum Beispiel um zu ermitteln, zwischen welchen Behandlungen innerhalb eines bestimmten Intervalls signifikante Unterschiede bestehen.

Es wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0.05$, zweiseitig, festgelegt. Alle weiterführenden Tests (= univariate F-Tests) wurden unter Berücksichtigung eines herabgesetzten Signifikanzniveaus (nach Bonferroni) gerechnet, um den Fehler erster Art (Typ 1) kleiner bzw. gleich 0.05 zu halten.

3 Ergebnisse

3.1 Basiswerte

(siehe Diagramme 1-3)

Es gab keine signifikanten Unterschiede der ACTH-, Cortisol-, sowie 11-Desoxycortisol-Konzentrationen um 14.00 Uhr beim Vergleich der drei Behandlungen (Behandlungseffekt: $F(6,4) = 0.831$, sig of $F = 0.601$). Univariate F-Tests bestätigten dies im Einzelnen.

3.2 ACTH

(siehe Diagramm 1)

Erwartungsgemäß kam es durch die Metyraponprämedikation zu initial signifikant erhöhten ACTH- Werten bei allen drei Behandlungen („Test mit Kontrasten“, $p < 0.05$) mit deutlich erhöhten Mittelwerten beider Intervalle beim Vergleich mit den Basiswerten um 14.00 Uhr. Zeiteffekte der Indikatoren M, DELTA und AUC erreichten statistische Signifikanz [multivariater Wilks Test; $F(3,7) = 18.48$, sig of $F = 0.001$], der Behandlungseffekt war marginal signifikant [$F(6,4) = 5.46$, sig of $F = 0.061$], wobei die AUC- Werte den wesentlichen Ausschlag gaben (univariate F-Tests, $p < 0.05$).

Beim Vergleich der AUC-Werte zwischen den einzelnen Behandlungen konnten Effekte („Test mit Kontrasten“, $p < 0.05$) im zweiten Intervall (18:00 bis 21:00) mit signifikant erniedrigten Werten bei Fludrocortisonbehandlung im Gegensatz zu Placebo und Aldosteron dargestellt werden.

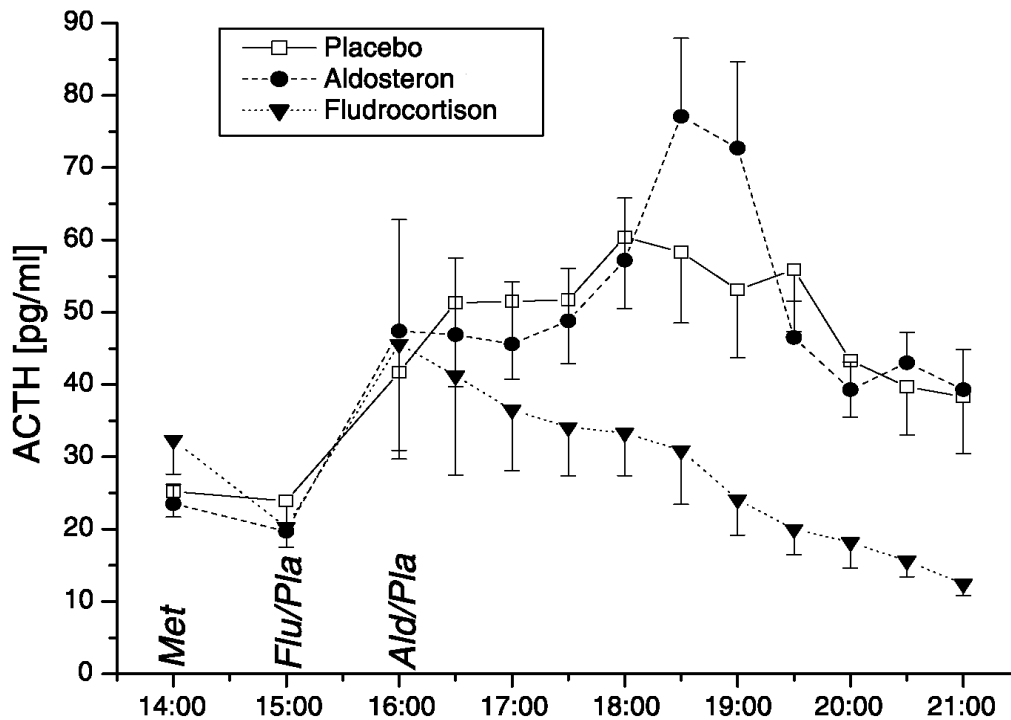


Diagramm 1. ACTH-Mittelwerte und SEM (engl.: standard error of the mean = Standardfehler) nach Prämedikation mit 3g Metyrapon (Met) p.o. um 14.00 Uhr und zusätzlich Placebo (Pla) p.o., 0.5 mg Fludrocortison (Flu) p.o. (15.00 Uhr) oder 0.2 mg Aldosteron (Ald) i.v. (16.00 Uhr)

3.3 Cortisol

(siehe Diagramm 2)

Metyrapon bewirkte bei allen drei Behandlungen einen signifikanten Abfall der Cortisolkonzentrationen beider Intervalle im Vergleich zum Basiswert („Tests mit Kontrasten“ in MANOVA, $p < 0.05$).

Die Indikatoren M, AUC und DELTA offenbarten Signifikanzen für Behandlungs-, Zeit- sowie Interaktionseffekte [multivariater Wilks Test; Behandlungseffekt $F(6,4) = 12.61$, sig of $= 0.014$; Zeiteffekt: $F(3,7) = 22.75$, sig of $F = 0.001$, Interaktionseffekt $F(6,4) = 12.15$ sig of $F = 0.015$]. Die univariaten F-Tests zeigten für alle Indikatoren eine signifikante Reduktion der Cortisolkonzentrationen nach Behandlung mit Fludrocortison im Gegensatz zu Placebo („Tests mit Kontrasten“, $p < 0.05$).

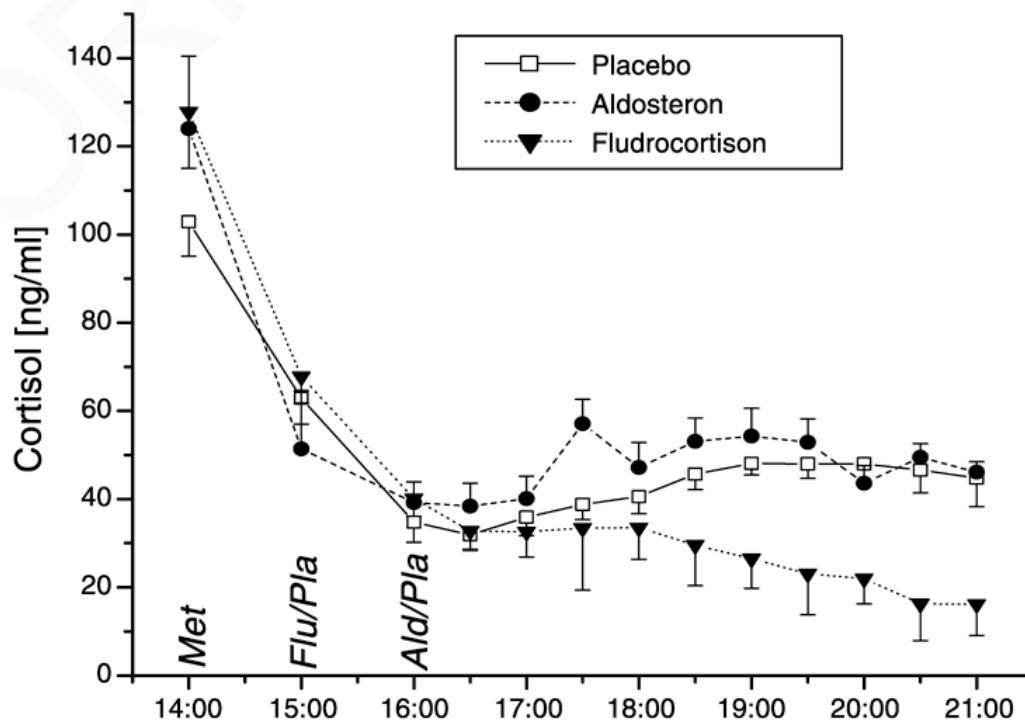


Diagramm 2. Cortisol-Mittelwerte und SEM nach Prämedikation mit 3g Metyrapon (Met) p.o. um 14.00 Uhr und zusätzlich Placebo (Pla) p.o., 0.5 mg Fludrocortison (Flu) p.o. (15.00 Uhr) oder 0.2 mg Aldosteron (Ald) i.v. (16.00 Uhr)

3.4 11-Desoxycortisol

(siehe Diagramm 3)

Bei allen drei Behandlungen kam es nach Metyraponapplikation zunächst zu einem signifikanten 11-DOC Konzentrationsanstieg im Vergleich zum Basiswert („Tests mit Kontrasten in MANOVA, $p < 0.05$).

Neben dem Zeit- und Behandlungseffekt konnte ein signifikanter Interaktionseffekt für die 11-Desoxycortisolkonzentrationen aufgezeigt werden [multivariater Wilks Test; Behandlungseffekt $F(6,4) = 7.07$, sig of $F = 0.04$; Zeiteffekt: $F(3,7) = 21.86$, sig of $F = 0.001$, Interaktionseffekt $F(6,4) = 23.10$, sig of $F = 0.005$], welche hauptsächlich durch die Mittelwerte und AUC-Werte bedingt waren (univariate F-Tests, $p < 0.05$). Fludrocortison verursachte einen signifikanten Abfall der Indikatoren M und AUC zwischen 18:00 und 21:00 im Vergleich zu Placebo und Aldosteron („Tests mit Kontrasten“, $p < 0.05$).

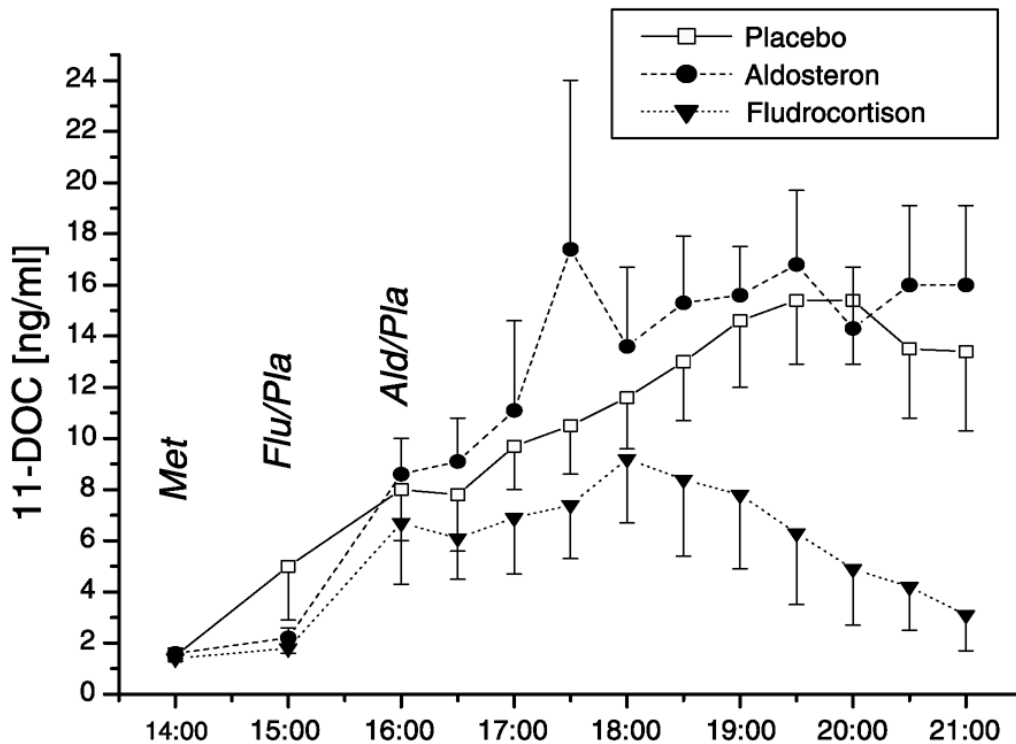


Diagramm 3. 11-DOC-Mittelwerte und SEM nach Prämedikation mit 3g Metyrapon (Met) p.o. um 14.00 Uhr und zusätzlich Placebo p.o. (Pla), 0.5 mg Fludrocortison (Flu) p.o. (15.00 Uhr) oder 0.2 mg Aldosteron (Ald) i.v. (16.00 Uhr)

3.5 Nebenwirkungen

Es wurden keine wesentlichen Nebenwirkungen beobachtet. Gastrointestinale Beschwerden oder Übelkeit traten bei keiner der getesteten Personen auf. Fünf Teilnehmer beschrieben leichten Schwindel und Benommenheit etwa eine Stunde nach Metyraponeinnahme beginnend, wobei die Beschwerden nach längstens zwei Stunden wieder vollständig abgeklungen waren.

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Im Rahmen dieser Studie wurden erstmals nach Metyrapon-Vorbehandlung spezifische MR-Agonisten in ihrer Wirkung auf die hippocampalen Mineralocorticoidrezeptoren der LHPA-Achse des Menschen untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass der synthetische Mineralocorticoidagonist Fludrocortison nach Vorbehandlung mit Metyrapon eine signifikante inhibitorische Wirkung auf Plasmawerte von ACTH, Cortisol und 11-DOC bei gesunden, jungen Probanden aufweist. Dieser Effekt war drei bis sechs Stunden nach Fludrocortisonapplikation am stärksten ausgeprägt. Dies ist mit einer tonisch-inhibierenden Funktion hippocampaler Mineralocorticoidrezeptoren auf die Aktivität der LHPA-Achse vereinbar. Im Gegensatz dazu war nach Behandlung mit dem natürlichen Mineralocorticoid Aldosteron kein signifikanter Konzentrationsabfall der getesteten Parameter zu verzeichnen.

4.2 Spezifität hippocampaler Mineralocorticoidrezeptor-Wirkung

Im Tierexperiment konnte eine hohe Expression von Mineralocorticoidrezeptoren im Hippocampus und eine geringe Zahl extrahippocampaler MR in anderen Regionen des limbischen Systems (Arriza et al. 1987, Arriza et al. 1988, van Eekelen et al. 1988, Jakobson and Sapolsky 1991) dargestellt werden. Moguilewsky and Raynaud (1980) und Spencer et al. (1993) konnten bei Untersuchungen an Ratten auch MR in der Hypophyse nachweisen. Auch beim Menschen sind die Mineralocorticoidrezeptoren im Hippocampus besonders stark vertreten (Watzka et al. 2000); jedoch liegen bislang keine Studien zur Expression von MR in der Hypophyse des Menschen vor. Es kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass hypophysäre MR zum inhibitorischen Effekt des Fludrocortisons auf die LHPA-Achse beitragen. Dagegen spricht jedoch, dass Mineralocorticoidrezeptoren in den Hypophysen von höheren Primaten nicht lokalisiert werden konnten, diese aber im Hippocampus zahlreich vertreten waren (Sanchez et al. 2000).

Vorangegangene Studien untersuchten bereits die Wirkung von nicht-selektiven MR-Agonisten auf die hippocampalen Mineralocorticoidrezeptoren des Menschen: Goldman and Wood (2000) und Wilkinson et al. (2001) führten Untersuchungen zur Inhibition der LHPA-

Achse nach Prämedikation mit Metyrapon und anschließender Infusion von Cortisol durch. Die Behandlung mit Cortisol löste eine negative Rückkopplung der LHPA-Achse während des zirkadianen Nadirs bei den Probanden aus. Cortisol ist allerdings kein spezifischer Mineralocorticoidagonist und besitzt gleichermaßen glucocorticoide wie mineralocorticoide Wirkstärke. Im Vergleich mit Fludrocortison weist es eine 125-fach schwächere mineralotrope Wirkkraft auf. Da Cortisol einen zusätzlichen inhibitorischen Effekt über die Glucocorticoidrezeptoren der Hypophyse und des Hypothalamus ausübt, konnte der Mechanismus der LHPA-Inhibition in diesen Studien nicht vollständig geklärt werden.

4.3 Fludrocortison

Fludrocortison ist ein potentes synthetisches Mineralocorticoid, dessen Verhältnis glucocorticoide zu mineralocorticoider Wirkung 10 : 125 beträgt. In seiner mineralocorticoide Wirkkraft wird es dem Aldosteron gleichgestellt (Thorn et al. 1955, Sekihara 1994), unterscheidet sich jedoch in seiner Pharmakokinetik vom Aldosteron. Fludrocortison wird, oral eingenommen, bei einem Resorptionsquotienten von 100% innerhalb von 20 Minuten resorbiert. Es weist eine gute Liquorgängigkeit auf, wobei sich 5,5 Stunden nach oraler Gabe im Vergleich zur Plasmakonzentration eine 6-fach geringere Konzentration der Substanz im Liquor des Menschen zeigt (Vogt et al. 1971). Die Eliminationshalbwertszeit im Plasma beträgt ca. 3,5 Stunden, die biologische Halbwertszeit beläuft sich auf 18-36 Stunden (Olin 1990), was den lang andauernden inhibitorischen Effekt des Fludrocortisons auf die LHPA-Achse in unserer Studie veranschaulicht.

Obwohl Fludrocortison eine geringe glucocorticoide Wirkkraft besitzt, ist die mineralocorticoide Wirkkraft 12,5-mal so stark und die Affinität zum Mineralocorticoidrezeptor sogar größer als jene des natürlichen Mineralocorticoids Aldosteron (Agarwal et al. 1977). Vor diesem Hintergrund untersuchte unsere Forschergruppe die Wirkung von Fludrocortison (0,5 mg) auf die LHPA-Aktivität während der Nacht an gesunden Probanden. Es war kein inhibitorischer Effekt auf die Cortisolwerte zu verzeichnen (Jahn et al., persönliche Mitteilung); dies spricht gegen eine relevante GR-Wirkung des Fludrocortison. Auch Peterson et al. (1998) konnten bei Patienten mit chronischem Müdigkeitssyndrom unter Behandlung mit Fludrocortison keine Reduktion der Cortisolkonzentrationen bewirken. Würde Fludrocortison eine beträchtliche glucocorticoide Wirkung aufzeigen, wäre eine Inhibition der Cortisolkonzentrationen, ähnlich wie bei

Dexamethason, zu erwarten gewesen. Folglich ist bei Anwendung von Fludrocortison ein modulierender inhibitorischer Einfluss auf die LHPA-Achse durch Aktivierung der Glucocorticoidrezeptoren unwahrscheinlich.

Um dies zu untermauern bedarf es dennoch weiterer Studien. So könnte unter vorheriger Anwendung von Mineralocorticoid- bzw. Glucocorticoidantagonisten und anschließender Gabe von Fludrocortison geprüft werden, ob die hier dokumentierten Ergebnisse mit einem abgewandelten Versuchsschema reproduzierbar sind und ob signifikante glucocorticoide Wirkkraft besteht. Ebenso könnte eine systematische Studie mit verschiedenen Fludrocortison-Dosierungen ohne Vormedikation und stattdessen intensiverer Probengewinnung dazu beitragen, die mineralocorticoiden und möglichen glucocorticoiden Anteile der Fludrocortisonvermittelten Hemmung der LHPA-Achse zu offenbaren. Mit Blick auf die Limitationen unserer Studie wäre dies umso mehr interessant. So ist nicht bekannt, zu welchem Maße die Mineralocorticoidrezeptoren nach Metyrapongabe tatsächlich von endogenem Cortisol depletiert sind, aufgrund Unsicherheiten bezüglich der exakten Konzentration von Metyrapon und Cortisol im zerebrospinalen Liquor, der genauen Affinität der Mineralocorticoidrezeptoren für Cortisol beim Menschen und des intracerebralen Metabolismus von Cortisol, welcher durch die 11 β -Hydroxysteroiddehydrogenase beeinflusst wird.

Zudem gibt es Hinweise, dass Mineralocorticoide zusätzlich zu den klassischen, langsamen genomischen Effekten, welche über Steroid bindende cytosolische Rezeptoren moduliert werden und innerhalb von Stunden bis Tagen ablaufen, innerhalb von Sekunden bis Minuten schnelle, nicht-genomische Effekte auslösen können (Loesel and Wehling 2003). Beispielsweise konnte gezeigt werden, dass Deoxycorticosteron, ein als Mineralocorticoid aktives Neurosteroid, mit dem GABA-Rezeptor interagieren kann (Lucas et al. 1997). Dies könnte ebenso zum inhibitorischen Effekt von Fludrocortison beigetragen haben.

4.4 Aldosteron

Von dem natürlichen Mineralocorticoid Aldosteron, welches eine gute Liquorgängigkeit besitzt (Uhr et al. 2002), wäre ebenfalls eine Inhibition der aktivierten LHPA-Achse zu erwarten gewesen. Es zeigte sich jedoch ein divergierendes Ergebnis. Die Aldosteronbehandlung (16.00 Uhr) resultierte in einem kurzen, biphasischen Effekt mit einem initialen Abfall der ACTH Konzentrationen bis ca. 18.00 Uhr, gefolgt von einem kurzen Anstieg der ACTH-, Cortisol- und 11-DOC-Werte (siehe Diagramm 1, 2 und 3). Obwohl

diese Veränderungen keine statistische Signifikanz erreichten lässt sich spekulieren, dass tatsächlich eine initiale Inhibition der LHPA-Achse statt fand, gefolgt von einem Rebound-Phänomen. Zwar sind Fludrocortison und Aldosteron in ihren mineralocorticoiden Eigenschaften als gleichwertig anzusehen (Thorn et al. 1955, Sekihara 1994) und beide Substanzen weisen eine gute Liquorgängigkeit auf. Dennoch ist die Ursache für die unterschiedlichen Ergebnisse möglicherweise in den verschiedenen Applikationswegen (intravenös vs. oral) und den pharmakologischen Eigenschaften von Aldosteron und Fludrocortison zu finden. Schmidt et al. (1999) zeigte, dass bei intravenöser Gabe von 0,5 mg Aldosteron die maximale Plasmakonzentration nach ca. drei Minuten erreicht wurde und innerhalb von 15 bis 30 Minuten rasch wieder abfiel. Die Plasmahalbwertszeit von Aldosteron ist konzentrationsabhängig und beläuft sich bei einer applizierten Dosis von 0.05 bzw. 0.5 mg auf 27 bis 39 Minuten (Schmidt et al. 1999). Im Gegensatz dazu ist das Konzentrationsmaximum im Plasma nach oraler Fludrocortisonmedikation erst nach 1,7 Stunden erreicht und hält sich mit hohen Werten noch nach 7 Stunden (Vogt et al., 1971). Entsprechend dem raschen Anfluten von Aldosteron nach i.v. Applikation zeigen sich die kardiovaskulären Wirkungen Aldosteron auf Blutdruck, Auswurfvolumen des Herzens und peripheren Gefäßwiderstand innerhalb von Minuten. Dieser Effekt wird vermutlich durch einen schnellen, DNS-unabhängigen Mechanismus hervorgerufen (Schmidt et al. 1999, 2001, Wehling et al. 1998). Untersuchungen von Wehling et al. (1998) offenbarten ein Erschöpfen der kardiovaskulären Aldosteroeffekte nach 10 Minuten, wobei Schmidt et al. (1999) ein Abflachen der schnellen Wirkungen erst nach ca. 30 Minuten bestätigen konnte. Die pharmakologische Kurzlebigkeit von Aldosteron lässt vermuten, dass durch die, in dieser Studie, groß gewählten Zeitabstände zur Probengewinnung ein schneller Effekt nicht erfasst werden konnte.

Andererseits ist die gewählte Dosis von 0,2 mg Aldosteron möglicherweise zu niedrig gehalten um signifikanten Einfluß auf die LHPA-Achse zu nehmen. Die kardiovaskulären Wirkungen von Aldosteron treten bei einer i.v. Medikation von 0.5 mg bzw. 1 mg in Erscheinung (Schmidt et al. 1999, 2001, Wehling et al. 1998), wobei eine Wirkung bei Applikation von 0.05 mg Aldosteron ausblieb. Zudem war mit der oralen Gabe von 0.5 mg Fludrocortison eine relativ höhere Dosis gewählt worden.

Unklar bleibt daher ob es sich tatsächlich um ein Reboundphänomen durch Aldosteron handelt, wie sich Aldosteron auf die LHPA-Achse unter Berücksichtigung verschiedener Dosierungen auswirkt und ob eine engmaschigere Probengewinnung neue Erkenntnisse verschaffen kann.

4.5 Relevanz der Mineralocorticoidrezeptoren bei psychiatrischen Erkrankungen

Gesing et al. (2001) zeigte im Tierversuch, dass die Anzahl an Mineralocorticoidrezeptoren in akuten, psychischen Stresssituationen unter permissiver CRH-Wirkung rasch hoch reguliert werden kann. Von besonderer Bedeutung in jener Studie ist, dass die vermehrte MR-Anzahl mit einem verstärkten inhibitorischen Effekt auf die LHPA-Achse vergesellschaftet war. Diese Ergebnisse zeigen, dass MR einer dynamischen Regulation unterliegen, welche durch Stressoren ausgelöst und durch adaptive Mechanismen im Gehirn moduliert werden können (Reul et al. 2000). Besonders bei Erkrankungen wie Posttraumatischer Belastungsstörung, Depression und im Alter gibt es Hinweise auf eine Dysregulation der LHPA-Achse bzw. der Mineralocorticoidrezeptoren. Einige Studien weisen darauf hin, dass die Ausprägung der LHPA-Achsenstörung bei depressiven Patienten während des zirkadianen Nadirs an Intensität gewinnt, genau in jener Zeitspanne in welcher die MR den stärksten tonisch-inhibitorischen Impuls ausmachen (Halbreich et al. 1985, Young et al. 1994). Young et al. (2003) beschreibt, trotz hoher Basis cortisolwerte, funktionell verstärkt aktive Mineralocorticoidrezeptoren bei depressiven Patienten. Kellner et al. (2002) konnte hingegen beim Vergleich der MR Aktivität von PTSD-Patienten und einer Kontrollgruppe keine Unterschiede feststellen.

Einige Forschergruppen untersuchten bereits den therapeutischen Einsatz von modulierenden Substanzen um Dysregulationen der LHPA-Achse auszugleichen. Trizyklische Antidepressiva können die Überaktivität der LHPA Achse, vermutlich durch veränderte Mineralocorticoidrezeptor-Expression im Hippocampus, normalisieren (Seckl and Fink 1992, Heuser et al. 1996, López et al. 1998, Reul et al. 2000). Spironolacton, ein MR Antagonist, mindert die antidepressive Wirkung des Amitryptilins, bei zusätzlicher Verabreichung zur bereits bestehenden antidepressiven Therapie des Patienten (Holsboer and Barden, 1996).

Es bleibt zu prüfen, ob die Modulation der hippocampalen Mineralocorticoidrezeptoren und der LHPA-Achse als Ganzes in Zukunft Ansatzpunkte für die Behandlung von Depressiven und PTSD-Patienten bieten kann. Nicht nur aus diesem Grund werden die Mineralocorticoidrezeptoren des Hippocampus weiterhin ein interessantes Forschungsfeld in der Neuropsychiatrie darstellen.

5 Zusammenfassung

Während im Tierversuch ein eindeutiger inhibitorischer Effekt der hippocampalen Mineralocorticoidrezeptoren (MR) auf die Limbisch-Hypothalamisch-Hypophysär-Adrenale (LHPA)-Achse festgestellt werden konnte, zeigen vorangegangene Studien mit MR-Antagonisten am Menschen heterogene Ergebnisse.

Im Rahmen dieser Studie wurden erstmals spezifische MR-Agonisten (Fludrocortison und Aldosteron) in ihrer Wirkung auf die hippocampalen Mineralocorticoidrezeptoren der LHPA-Achse des Menschen nach Metyrapon-Vorbehandlung untersucht. Zur Beurteilung der LHPA-Achsenaktivität wurden die Plasmakonzentrationen von ACTH, Cortisol und 11-Desoxycortisol bestimmt. Um den Glucocorticoideffekt auf die Stress-Achse zu minimieren, wurde ein Zeitraum (14.00 bis 21.00 Uhr) nahe des zirkadianen Nadirs als Untersuchungsphase gewählt und der Cortisolspiegel zusätzlich durch Prämedikation mit Metyrapon gesenkt. Es wurden an drei verschiedenen Nachmittagen mit wöchentlichen Abständen zehn gesunde, junge Männer untersucht. Die Probanden erhielten in einer einfach-blinden, randomisierten Versuchsanordnung 3g Metyrapon p.o. und zusätzlich 0.5 mg Fludrocortison p.o., 0.2 mg Aldosteron i.v. oder Placebo. Die Blutentnahmen erfolgten von 14.00 bis 16.00 Uhr stündlich und von 16.00 Uhr bis 21.00 Uhr halbstündlich. Die statistische Analyse der endokrinen Daten wurde mittels multivariater Varianzanalyse (MANOVA) durchgeführt.

Nach Gabe von Fludrocortison konnte eine inhibitorische Wirkung auf die ACTH-, Cortisol- und 11-Desoxycortisol-Konzentrationen dokumentiert werden. Ein solcher Effekt war weder nach Aldosteronbehandlung noch nach Placebo zu beobachten.

Die erhobenen Daten weisen darauf hin, dass die hippocampalen Mineralocorticoidrezeptoren des Menschen an der Hemmung der LHPA-Achse während des Zeitraumes der niedrigsten Glucocorticoidkonzentration mitbeteiligt sein dürften. Die mögliche pathophysiologische Rolle einer veränderten Mineralocorticoidrezeptorfunktion bei verschiedenen psychiatrischen Störungen lässt Ideen für innovative Therapieansätze zu und eröffnet somit ein breites und spannendes Forschungsfeld in der Neuropsychiatrie.

6 Literaturverzeichnis

Agarwal MK, Coupry F, Philippe M (1977)

Physiological activity and receptor binding of 9 α -fludrocortisone.

Biochemical and Biophysical Research Communications 78: 747-753.

Aguilera G, Rabadan-Diehl C, Nikodemova M (2001)

Regulation of pituitary corticotropin releasing hormone receptors.

Peptides. 22: 769-74

Arriza JL, Weinberger C, Cerelli G, Glaser T, Handelin BL, Housman DE, Evans RM (1987)

Cloning of human mineralocorticoid receptor complementary DNA: structural and functional kinship with the glucocorticoid receptor.

Science 237: 268-275

Arriza JL, Simerly RB, Swanson LW, Evans RM (1988)

The neuronal mineralocorticoid receptor as a mediator of glucocorticoid response.

Neuron 1: 887-900

Arvat E, Maccagno B, Giordano R, Pellegrino M, Broglio F, Gianotti L, Maccario M, Capanni F, and Ghigo E (2001)

Mineralocorticoid receptor blockade by canrenoate increases both spontaneous and stimulated adrenal functions in humans.

J Clin Endocrinol Metab 86: 3176-3181

Baker DG, West SA, Nicholson WE, Ekhtor NN, Kasckow JW, Hill KK, Bruce AB, Orth DN, Geraciotti TD Jr. (1999)

Serial CSF corticotropin-releasing hormone levels and adrenocortical activity in combat veterans with posttraumatic stress disorder.

Am J Psychiatry 156: 585-8

- Banki CM, Bissette G, Arato M, O'Connor L, Nemeroff CB (1987)
CSF corticotropin-releasing faktor-like immunoreactivity in depression and schizophrenia.
Am J Psychiatry 144: 873-7
- Belanoff JK, Gross K, Yager A, Schatzberg AF (2001)
Corticosteroids and cognition.
J Psych Res 35: 127-145
- Born J and Fehm HL (1998)
Hypothalamus-pituitary-adrenal activity during human sleep: A coordination role for the limbic hippocampal system.
Exp Clin Endocrinol Diabetes 106 : 153-163
- Born J, Steinbach D, Dodt C, and Fehm HL (1997)
Blocking of central nervous mineralocorticoid receptors counteracts inhibition of pituitary-adrenal activity in human sleep.
J Clin Endocrinol Metab 82: 1106-1110
- Boscarino JA (1996)
Posttraumatic Stress disorder, exposure to combat, and lower plasma cortisol among Vietnam veterans: findings and clinical implications.
J Consult Clin Psychol. 64: 191-201
- Bremner JD, Licino J, Darnell, Krystal JH, Owens MJ, Southwick SM, Nemeroff CB, Charney DS (1997)
Elevated CSF corticotropin-releasing factor concentrations in posttraumatic stress disorder.
Am J Psychiatry 154: 624-629
- de Kloet ER, Reul JM, Sutanto W (1990)
Corticosteroids and the brain.
J Steroid Biochem Molec Biol 37: 387-394

de Kloet R (1991)

Brain corticosteroid receptor balance and homeostatic control.

Frontiers Neuroendocrinol 12: 95-164

de Kloet R, Vreugdenhill E, Oitzl MS, Joëls M (1998)

Brain corticosteroid receptor balance in health and disease.

Endocrine Rev 19: 269-301

de Kloet ER (2000)

Stress in the brain.

Eur J Pharmacology 405: 187-198

de Kloet ER, van Acker SABE, Sibug RM, Oitzl MS, Meijer OC, Rahmouni K, de Jong W (2000)

Brain mineralocorticoid receptors and centrally regulated functions.

Kidney International 57: 1329-1336

de Kloet ER, Grootendorst J, Karssen AM, Oitzel MS (2002):

Gene x environment interaction and cognitive performance: animal studies on the role of corticosterone.

Neurobiol Learn Mem 78: 570-7

Deuschle M, Schweiger U, Weber B, Gotthardt U, Körner A, Schmider J, Standhardt H, Lammers CH, Heuser I (1997)

Diurnal activity and pulsatility of the hypothalamus-pituitary-adrenal system in male depressed patients and healthy controls.

J Clin Endocrinol Metab 82: 234-238

Deuschle M, Weber B, Colla M, Müller M, Kniest A, and Heuser I (1998)

Mineralocorticoid receptor also modulates basal activity of hypothalamus-pituitary-adrenocortical system in humans.

Neuroendocrinol 68: 355-360

- Dotz C, Kern W, Fehm HL, and Born J (1993)
Antimineralocorticoid canrenoate enhances secretory activity of the hypothalamus-pituitary-adrenocortical axis in humans.
Neuroendocrinol 58: 570-574
- Evans RM and Arriza JL (1989)
A molecular framework for the actions of glucocorticoid hormones in the nervous system.
Neuron. 2: 1105-12 review
- Evans DL and Nemeroff CB (1987)
The clinical use of the dexamethasone suppression test in DSM-III affective disorders: correlation with the severe depressive subtypes of melancholia and psychosis.
J Psychiatr Res 21: 185-94
- Fiad TM, Kirby JM, Cunningham SK, McKenna TJ (1994)
The overnight single-dose metyrapone test is a simple and reliable index of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis.
Clin Endocrinol 40: 603-609
- Gesing A, Bilanz-Bleuel A, Droste SK, Linthorst ACE, Holsboer F, and Reul JMHM (2001)
Psychological stress increases hippocampal mineralocorticoid receptor levels: involvement of corticotropin-releasing hormone.
J Neurosci 21: 4822-4829
- Goldfien A, Morse WI, Froesch R, Ganong WF, Renold AE, Thorn GW (1955)
Pharmacological studies in man of 11-, 17-, and 21-hydroxy derivatives of progesterone and their fluorinated analogs.
Annals New York Academy of Sciences 433-441

Goldmann MB und Wood GJ (2000)

Adrenocorticotropin inhibition by restoration of normal evening cortisol levels: a measure of putative hippocampus-mediated glucocorticoid feedback in humans.

Neuroendocrinol 71: 396-401

Gotthardt U, Schweiger U, Fahrenberg J, Lauer CJ, Holsboer F, Heuser I (1995)

Cortisol, ACTH and cardiovascular response to a cognitive challenge paradigm in aging and depression.

Am J Physiol 268: R865-R873

Halbreich U, Asnis GM, Shindlecker R, Zumoff B, Nathan RS (1985)

Cortisol secretion in endogenous depression. I. Basal plasma levels.

Arch Gen Psychiatry 42: 904-8

Herman JP, Schäfer MKH, Young EA, Thompson R, Douglass J, Akil H, and Watson SJ (1989)

Evidence for hippocampal regulation of neuroendocrine neurons of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis.

J Neurosci 9: 3072-3082

Heuser I, Gotthardt U, Schweiger U, Schmider J, Lammers CH, Dettling M, Holsboer F (1994)

Age-associated changes of pituitary-adrenocortical hormone regulation in humans: importance of gender.

Neurobiol Aging 15: 227-231

Heuser I, Schweiger U, Gotthardt U, Schmider J, Lammers CH, Dettling M, Yassouridis A, Holsboer F (1996)

Pituitary-adrenal-system regulation and psychopathology during amitriptyline treatment in elderly depressed patients and normal comparison subjects.

Am J Psychiatry 153: 93-99

- Heuser I, Bissette G, Dettling M, Schweiger U, Gotthardt U, Schmider J, Lammers CH, Nemeroff CB, Holsboer F (1998)
Cerebrospinal fluid concentrations of corticotropin-releasing hormone, vasopressin and somatostatin in depressed patients and healthy controls: response to amitriptyline treatment.
Depress Anxiety 8: 71-79
- Heuser I, Deuschle M, Weber A, Kniest A, Ziegler C, Weber B, and Colla M (2000a)
The role of mineralocorticoid receptors in the circadian activity of the human hypothalamus-pituitary-adrenal system: effect of age.
Neurobiol Aging 21: 585-589
- Heuser I, Deuschle M, Weber B, Stalla GK, and Holsboer F (2000b)
Increased activity of the hypothalamus-pituitary-adrenal system after treatment with the mineralocorticoid receptor antagonist spironolactone.
Psychoneuroendocrinol 25: 513-518
- Holsboer F und Barden N (1996)
Antidepressants and hypothalamus-pituitary-adrenocortical regulation.
Endocrine Rev 17: 187-205
- Jacobson L und Sapolsky R (1991)
The role of the hippocampus in feedback regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis.
Endocrine Rev 12: 118-134
- Kanter ED, Wilkinson CW, Radant AD, Petrie EC, Dobie DJ, McFall ME, Peskind ER, Raskind MA (2001)
Glucocorticoid feedback sensitivity and adrenocortical responsiveness in posttraumatic stress disorder.
Biol Psychiatry 50:238-45

Kim JJ and Yoon KS (1998)

Stress: metaplastic effects in the hippocampus.

Trends Neurosci 21: 05-509

Kellner M und Yehuda R (1999)

Do panic disorder and posttraumatic stress disorder share a common psychoneuroendocrinology ?

Psychoneuroendocrinology 24: 485-504

Kellner M, Baker D, Yassouridis A, Otte C, Naber D, Wiedemann K (2002)

Mineralocorticoid function in posttraumatic stress disorder.

Am J Psychiatry 159: 1938-1940

Keller-Wood ME and Dallman MF (1984)

Corticosteroid inhibition of ACTH Secretion.

Endocrine Rev 5: 1-24

Loesel R, Wehling M (2003)

Nongenomic actions of steroid hormones.

Nature Reviews Molecular Cell Biology 4: 46-56

López JF, Chalmers DT, Little KY, and Watson SJ (1998)

Regulation of serotonin_{1a}, glucocorticoid, and mineralocorticoid receptor in rat and human hippocampus: implications for the neurobiology of depression.

Biol Psychiatry 43: 547-573

Lucas LR, Pompei P, McEwen B (1997)

Effects of desoxycorticosterone acetate and diazepam on neuropeptidergic neurons in rat striatum.

Neuro Report 8: 811-816

Lupien SJ ; Gaudreau S, Tchiteya BM, Maheu F, Sharma S, Vair NPV, Hauger RL, McEwen BS, Meaney MJ (1997)

Stress-induced declarative memory impairment in healthy elderly subjects : relationship to cortisol reactivity.

J Clin Endocrinol Metab 82: 2070-2075

Lupien SJ, de Leon M, de Santi S, Convit A, Tarshish C, Nair NP, McEwen BS, Hauger RL, Meaney MJ (1998)

Cortisol levels during human aging predict hippocampal atrophy and memory deficits.

Nature Neuroscience 1: 69-73

MacKenzie SM, Clark CJ, Fraser R, Gomez-Sanchez CE, Connell JM, Davies E (2000)

Expression of 11beta-hydroxylase and aldosterone synthase genes in the rat brain.

J Mol Endocrinol. 24: 321-8

McEwen BS (1999)

Stress and hippocampal plasticity.

Annu Rev Neurosci 22: 105-122

McEwen BS (2002a)

Cortisol, Cushing's Syndrome, and a shrinking brain – new evidence for reversibility.

J Clin Endocrinol Metab 87: 1947-1948

McEwen BS (2002b)

Sex, stress and the hippocampus: allostasis, allostatic load and the aging process.

Neurobiol Aging 23: 921-39

Michelson D, Chrousos GP, and Gold PW (1994)

Type I glucocorticoid receptor blockade does not affect baseline or ovine corticotropin-releasing-hormone-stimulated adrenocorticotropin hormone and cortisol secretion.

Neuroimmunomodulation 1: 274-277

Moguilewsky M and Raynaud JP (1980)

Evidence of a specific mineralocorticoid receptor in rat pituitary and brain.

Journal of Steroid Biochemistry 12: 309- 314

Moisan MP, Seckel JR, Christopher RW (1990)

11 β -Hydroxysteroid dehydrogenase bioactivity and messenger RNA expression in rat forebrain : localisation in hypothalamus, hippocampus, and cortex.

Endocrinology 127: 1450-1455

Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Schäfer-Korting M (2001)

Mutschler Arzneimittelwirkungen, Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 8. Auflage, Seite 424

Nemeroff CB, Widerlov E, Bissette G, Walleus H, Karlsson I, Eklund K, Kilts CD, Loosen PT, Vale W (1984)

Elevated concentrations of CSF corticotrophin-releasing factor-like immunoreactivity in depressed patients.

Science. 14, 226: 1342-4

Newcomer JW, Selke G, Melson AK, Hershey T, Craft S, Richards K, Alderson AL (1999)

Decreased memory performance in healthy humans induced by stress-level cortisol treatment.

Arch Gen Psychiatry 56: 527-533

Obersdisse E (2002)

Pharmaka zur Behandlung von Funktionsstörungen des endokrinen Systems.

In: Obersdisse E (Hrsg), Hackenthal, Kuschinsky Pharmakologie und Toxikologie.

Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York 3. Auflage, Seite 478

Oitzel M, van Haarst AD, Sutanto W, de Kloet ER (1995)

Corticosterone, brain mineralocorticoid receptors (MRs) and the activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis : the lewis rat as an example of increased central MR capacity and a hyporesponsive HPA axis.

Psychoneuroendocrinology 20: 655-675

Olin, B. (Ed.) (1990)

Facts and Comparisons.

JB Lippincott Co, St. Louis, MO.

Otte C, Hart S, Neylan T, Yaffe K, Marmar C, Mohr D (2005)

Glucocorticoid activity in human aging: a meta-analysis.

Psychoneuroendocrinology 30: 80-91

Peterson PK, Pheley A, Schroepel J, Schenck C, Marshall P, Kind A, Haugland JM,

Lambrecht LJ, Swan S, Goldsmith S (1998)

A preliminary placebo-controlled crossover trial of fludrocortisone for chronic fatigue syndrome.

Arch Intern Med 158: 908-914

Quinckler M, Oelkers W and Diederich S (2001)

Clinical implications of glucocorticoid metabolism by 11 β -hydroxysteroid dehydrogenases in target tissues.

Eur J Endocrinol 144: 87-97

Ratka A, Sutanto W, Bloemers M, de Kloet ER (1989)

On the role of brain mineralocorticoid (type 1) and glucocorticoid (type 2) receptors in neuroendocrine regulation.

Neuroendocrinology 50: 117-123

Raven PW, Checkley SA, Taylor NF (1995)

Extra-adrenal effects of metyrapone include inhibition of the 11-oxoreductase activity of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase: a model for 11-HSD I deficiency.

Clin Endocrinol 43(5): 637-44

Rivier C, Lee S (1996)

Acute alcohol administration stimulates the activity of hypothalamic neurons that express corticotropin-releasing factor and vasopressin.

Brain Res 726: 1-10

Reul JH, de Kloet ER (1985)

Two receptor systems for corticosterone in rat brain: Microdistribution and differential occupation.

Endocrinology 117: 2505-2511

Reul JM, de Kloet ER, van Sluijs FJ, Rijnberk A, Rothuizen J (1990a)

Binding characteristics of mineralocorticoid and glucocorticoid receptors in dog brain and pituitary.

Endocrinology 127: 907-915

Reul JM, Sutanto W, van Eekelen JA, Rothuizen J, de Kloet ER (1990b)

Central action of adrenal steroids during stress and adaptation.

Adv Exp Med Biol 274: 243-56

- Reul JMHM, Probst JC, Skutella T, Hirschmann M, Stec IS, Montkowski A, Landgraf R, Holsboer F (1997)
Increased stress-induced adrenocorticotropin response after long-term intracerebroventricular treatment of rats with antisense mineralocorticoid receptor oligodeoxynucleotides.
Neuroendocrinol; 65: 189-199
- Reul JH, Gesing A, Droste S, Stec IS, Weber A, Bachmann C, Bilanz-Bleuel A, Holsboer F, Linthorst ACE (2000)
The brain mineralocorticoid receptor: greedy for ligand, mysterious in function.
Eur J Pharmacology; 405: 235-249
- Robson AC, Leckie CM, Seckl JR, Holmes MC (1998)
11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 in the postnatal and adult rat brain.
Molecular Brain Research 61: 1-10
- Sanchez MM, Young LJ, Plotsky PM, Insel TR. (2000)
Distribution of corticosteroid receptors in the rhesus brain: relative absence of glucocorticoid receptors in the hippocampal formation.
J Neuroscience 12: 4657-4668
- Sapolsky RM (2000)
Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders.
Arch Gen Psychiatry 57(10): 925-935
- Schmidt BMW, Montealegre A, Janson CP, Martin N, Stein-Kemmesies C, Scherhag A, Feuring M, Christ M, Wehling M (1999)
Short term cardiovascular effects of aldosterone in healthy male volunteers.
J Clin Endocrinol Metab 84: 3528-3533

Schmidt BMW, Georgens AC, Martin N, Tillmann HC, Feuring M, Christ M, Wehling M (2001)

Interaction of rapid nongenomic cardiovascular aldosterone effects with the adrenergic system.

J Clin Endocrinol Metab 86: 761-767

Seckl JR (1997)

11 β -hydroxysteroid dehydrogenase in the brain: a novel regulator of glucocorticoid action?

Frontiers in Neuroendocrinology 18: 49-99

Seckl JR and Fink G (1992)

Antidepressants increase glucocorticoid and mineralocorticoid receptor mRNA expression in rat hippocampus in vivo.

Neuroendocrinol 55: 621-626

Sekihara H (1994)

Pharmacological action of 9 α -fluorohydrocortisone as a mineralocorticoid.

Nippon Rinsho. 52(3): 583-6

Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorin P, Janavs J, Weiller E, Hergueta T, Baker R, Dunbar GC (1998)

The Mini-International-Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10.

J Clin Psychiatry 59 (suppl. 20): 22-33

Smith MA, Davidson J, Ritchie JC, Kudler H, Lipper S, Chappell P, Nemeroff CB (1989)

The corticotropin-releasing hormone test in patients with posttraumatic stress disorder.

Biol Psychiatry 26: 349-355

- Spencer RL, Miller AH, Moday H, Stein M, and McEwen BS (1993)
Diurnal differences in basal and acute stress levels of type I and type II adrenal steroid receptor activation in neural and immune tissues.
Endocrinology 133: 1941-1950
- Steckler T, Holsboer F, Reul JM (1999)
Glucocorticoids and depression.
Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 13:597-614
- Stein MB, Yehuda R, Koverola C, Hanna C (1997)
Enhanced dexamethasone suppression of plasma cortisol in adult woman traumatized by childhood sexual abuse.
Biol Psychiatry 42: 680-686
- Stith RD, Person RJ, and Dana RC (1976)
Metyrapone inhibition of 3H-hydrocortisone uptake and binding in various brain regions of the pig.
Neuroendocrinol 22: 183-192
- Thorn GW, Sheppard RH, Morse WI, Reddy WJ, Beigelman PM, Renold AE (1955)
Comparative action of aldosterone and 9-alpha-fluorohydrocortisone in man.
Annals NY Acad Sci. 61: 609-619
- Uhr M, Holsboer F, Muller MB (2002)
Penetration of endogenous steroid hormones corticosterone, cortisol, aldosterone and progesterone into the brain is enhanced in mice deficient for both mdr 1a and mdr1b P-glycoproteins.
J Neuroendocrinol 14: 753-759
- van Cauter E, Leproult R, Kupfer DJ (1996)
Effects of gender and age on the levels and circadian rhythmicity of plasma cortisol.
J Clin Endocrinol Metab 81: 2468-2473

- van Eekelen JA, Jiang W, De Kloet ER, Bohn MC (1988)
Distribution of the mineralocorticoid and the glucocorticoid receptor mRNAs
in the rat hippocampus.
J Neurosci Res 21: 88-94
- Veldhuis HD, van Koppen C, van Ittersum M, de Kloet ER (1982)
Specificity of the adrenal steroid receptor system in rat hippocampus.
Endocrinology 110: 2044- 2051
- Vogt W, Fischer I, Ebenroth S, Appel S, Knedel M, Lücker PW, and Rennekamp H (1971)
Zur Pharmakokinetik von 9 α -Fluorhydrocortison.
Arzneim Forsch (Drug Res) 21: 1133-1143
- Watzka M, Beyenburg S, Blümcke I, Elger CE, Bidlingmaier F, Stoffel-Wagner B (2000)
Expression of mineralocorticoid and glucocorticoid receptor mRNA in the
human hippocampus.
Neuroscience Letters 290: 121-124
- Wehling M, Spes CH, Win N, Janson CP, Schmidt BMW, Theisen K, Christ M (1998)
Rapid cardiovascular action of aldosterone in man.
J Clin Endocrinol Metab 83: 3517-3522
- Wilkinson CW, Peskind ER, Raskind MA (1997)
Decreased hypothalamus-pituitary-adrenal axis sensitivity to cortisol feedback
inhibition in human aging.
Neuroendocrinol 65: 79-90
- Wilkinson CW, Petrie EC, Murray SR, Colasurdo EA, Raskind MA, Peskind ER (2001)
Human glucocorticoid feedback inhibition is reduced in older individuals :
evening study.
J Clin Endocrinol Metab 86: 545-550

Yau JLW and Seckl JR (2001)

11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type I in the brain; thickening the glucocorticoid soup.

Mol Psychiatry 6: 611-614

Yehuda R, Giller EL Jr, Mason JW (1993)

Psychoneuroendocrine assessment of posttraumatic stress disorder: current progress and new directions.

Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 17: 541-50

Yehuda R, Kahana B, Binder-Brynes K, Southwick SM, Mason JW, Giller EL (1995a)

Low urinary cortisol excretion in Holocaust survivors with posttraumatic stress disorder.

Am J Psychiatry 152: 982-6

Yehuda R, Boisoneau D, Lowy MT, Giller EL Jr. (1995b)

Dose-response changes in plasma cortisol and lymphocyte glucocorticoid receptors following dexamethasone administration in combat veterans with and without posttraumatic stress disorder.

Arch Gen Psychiatry 52: 583-93

Yehuda R, Levengood RA, Schmeidler J, Wilson S, Guo LS, Gerber D (1996)

Increased pituitary activation following metyrapone administration in posttraumatic stress disorder.

Psychoneuroendocrinology 21: 1-16

Young EA, Haskett RF, Grunhaus L, Pande A, Weinberg VM, Watson SJ, Akil H (1994)

Increased evening activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in depressed patients.

Arch Gen Psychiatry 51: 701-707

Young EA, Lopez JF, Murphy-Weinberg V, Watson SJ, Akil H (1998)

The role of mineralocorticoid receptors in hypothalamic-pituitary-adrenal axis regulation in humans.

J Clin Endocrinol Metab 83: 3339-3345

Young EA, Lopez JF, Murphy-Weinberg V, Watson SJ, Akil H (2003)

Mineralocorticoid receptor function in major depression.

Arch Gen Psychiatry 60: 24-28

Zobel AW, Yassouridis A, Friedboes RM, Holsboer MD (1999)

Prediction of medium-term outcome by cortisol response to the combined dexamethasone-CRH test in patients with remitted depression.

Am J Psychiatry 156: 949-951

7 Abkürzungen

11 β -HSD	11 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase
11-DOC	11-Desoxycortisol
Abb.	Abbildung
ACTH	Adenocorticotropes Hormon
Ald	Aldosteron
AUC	area under the curve
BAGS	Behörde für Arbeit und Gesundheit
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMI	Body Mass Index
BSG	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
bzw.	beziehungsweise
°C	Grad Celsius
CA	Cornu Ammonis
ca.	circa
Cl	Chlorid
CRH	Corticotropin Releasing Hormon
DELTA	maximale Konzentration in Bezug zum Basiswert
DEX	Dexamethason
DNS	Desoxyribonukleinsäure (-acid)
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
etc.	lat.: et cetera (= und so weiter)
et al.	lat.: et alii (= und andere)
Flu	Fludrocortison
g	Gramm
GABA	Gammaaminobuttersäure (-acid)
GR	Glucocorticoidrezeptoren
h	engl.: hour (= Stunde)
HPA	engl.: hypothalamic-pituitary-adrenal (= hypothalamisch-hypophysär-adrenal)
HVL	Hypophysenvorderlappen
IE	Internationale Einheit
i.v.	intravenös = intravenöse Gabe

J	Jod
kg	Kilogramm
LHPA	engl.: limbic-hypothalamic-pituitary-adrenal (= limbisch-hypothalamisch-hypophysär-adrenal)
M	Mittelwerte
MANOVA	engl.: multivariate analysis of variance (= multivariate Varianzanalyse)
MC	Mineralocorticoide
Met	Metyrapon
mg	Milligramm
MINI	Mini International Neuropsychiatric Interview
ml	Milliliter
MR	Mineralocorticoidrezeptoren
mRNA	messenger Ribonukleinsäure (-acid)
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
µg	Mikrogramm
µl	Mikroliter
Na	Natrium
ng	Nanogramm
NNR	Nebennierenrinde
pg	Picogramm
Pla	Placebo
p.o.	per os = orale Gabe
PTSD	Posttraumatische Belastungsstörung
PVN	paraventriculärer Nucleus
RIA	Radioimmunoassay
SD	Standardabweichung
SEM	engl.: standard error of the mean (= Standardfehler)
s.o.	siehe oben
U	Umdrehungen
vs.	versus
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. K. Wiedemann gilt mein herzlicher Dank für die freundliche Aufnahme in seiner Abteilung sowie für die Förderung dieser Arbeit.

Herrn PD Dr. med. M. Kellner danke ich besonders herzlich für die Vergabe des Promotionsthemas und die stets engagierte und prompte Unterstützung während der gesamten experimentellen sowie schriftlichen Ausarbeitungszeit.

Herrn Dr. C. Otte gilt mein ganz besonderer Dank für seine freundliche, geduldige und engagierte Betreuung sowie für die umfangreichen Anregungen und Hilfen bei der Entstehung dieser Arbeit.

Herrn Dr. A. Yassouridis und Frau C. Mühlhan möchte ich meinen Dank für die statistische Unterstützung aussprechen.

Außerdem gilt mein Dank allen in der Durchführungsphase des Experimentes beteiligten Mitarbeitern des neurologischen Labors der Psychiatrischen Klinik des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf, insbesondere Frau I. Remmlinger-Marten und Frau H. Kloss, für die Unterstützung bei der Analyse der Blutproben und die technische Assistenz.

Des weiteren geht mein Dank an alle Probanden, die durch ihre Teilnahme diese Studie ermöglicht haben und an meinen Co-Doktoranden Philipp Maass.

Besonderen Dank möchte ich meinen Eltern für ihre finanzielle Unterstützung und ihre Geduld aussprechen, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Curriculum Vitae

Nina Stober

geboren am 10. Mai 1976

In Karlsruhe

1982 – 1986	Grundschule Gleiszellen, Rheinland Pfalz
1986 – 1995	Gymnasium der Kooperativen Gesamtschule Bad Bergzabern, Rheinland Pfalz
1992 – 1993	11. Schuljahr in Kanada (Manitoba, englisch sprachiger Teil)
1995	Allgemeine Hochschulreife mit „Diplôme de Baccalauréat avec mention bilingue franco-allemande“ im Rahmen eines bilingualen Zweiges
1995 – 1996	Praktika zur Berufsorientierung
1996 – 2004	Studium der Humanmedizin, Universität Hamburg
2001 – 2004	Dissertation unter der Leitung von Prof. Dr. med. K. Wiedemann und PD Dr. med. M. Kellner Neurobiologisches Labor, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universität Hamburg Titel: „Hippocampale Mineralocorticoidrezeptoren inhibieren die Limbisch-Hypothalamisch-Hypophysär-Adrenale- Achse beim Menschen: Vergleich der Mineralocorticoid- rezeptoragonisten Fludrocortison und Aldosteron“
2003	Veröffentlichung des Artikels „The mineralocorticoid receptor agonist, fludrocortisone, inhibits pituitary-adrenal activity in humans after pre-treatment with metyrapone.“ Life Sciences.
Seit November 2004	Assistenzärztin in der Neurologie Universitätsklinikum Bordeaux, Frankreich

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

.....