

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

**Hippocampale Mineralocorticoidrezeptoren und ihre inhibitorische Wirkung auf die
Limbisch-Hypothalamisch-Hypophysär-Adrenale-Achse bei Patienten mit
Posttraumatischer Belastungsstörung (PTSD)**

Dissertation

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

Sima Daneshkhah
aus Hamburg

Hamburg 2005

Angenommen von dem Fachbereich Medizin
der Universität Hamburg am:

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches
Medizin der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende:

Prüfungsausschuss: 2. Gutachter/in:

Prüfungsausschuss: 3. Gutachter/in:

Meinem Vater in Liebe gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
1.1.	Die Limbisch-Hypothalamisch-Hypophysär-Adrenale-(LHPA)-Achse	1
1.1.1	Aufbau der LHPA-Achse	1
1.1.2	Funktion und Bedeutung der LHPA-Achse	3
1.1.3	Regulationsmechanismen der LHPA-Achse	5
1.1.4	Mineralocorticoidrezeptoren und Glukocorticoidrezeptoren	7
1.1.5	Hippocampale Mineralocorticoidrezeptoren als Modulatoren der LHPA-Achse	8
1.1.6	Störungen der LHPA-Achse	11
1.2	Die Posttraumatische Belastungsstörung (PTSD)	13
1.2.1	Diagnosekriterien und Klinik der PTSD	13
1.2.2	Epidemiologische Aspekte der PTSD	15
1.2.3	Behandlungsmöglichkeiten	15
1.2.4	Veränderungen der LHPA-Achse bei PTSD	16
2.	Zielsetzung und Fragestellung	19
3.	Material und Methoden	21
3.1	Ethikkommission und Datenschutz	21
3.2	Die Patienten	21
3.2.1	Auswahl und Einschlusskriterien	21
3.3	Die Probanden	23
3.3.1	Auswahl und Einschlusskriterien	23
3.4	Medikation	24
3.4.1	Metyrapon	24
3.4.2	Fludrocortison	25
3.5	Versuchsaufbau	26
3.6	Hormonbestimmungen	27
3.6.1	Bestimmung von ACTH	28

3.6.2	Bestimmung von Cortisol	28
3.6.3	Bestimmung von 11-Desoxycortisol	29
3.7	Statistische Datenanalyse	30
4.	Ergebnisse	31
4.1	Endokrine Parameter	31
4.1.1	ACTH	31
4.1.2	Cortisol	32
4.1.3	11-Desoxycortisol	33
4.2	Nebenwirkungen	36
4.3	Kardiovaskuläre Parameter	36
5.	Diskussion	37
6.	Zusammenfassung	41
7.	Literaturverzeichnis	42
8.	Abkürzungen	58
9.	Anhang	61
	Danksagung	61
	Lebenslauf	62
	Eidesstattliche Versicherung	63

1. Einleitung

1.1 Die Limbisch-Hypothalamisch-Hypophysär-Adrenale-(LHPA)-Achse

1.1.1 Aufbau der LHPA-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 neuroendokrine System, das die Stressantwort des Organismus mediiert.

Das limbische System bildet ein funktionelles System, das aus Hirnarealen besteht, die phylogenetisch den ältesten und ursprünglichsten zuzuordnen sind. Als „Grand Lobe limbique“ (Limbus = Rand) fasste Broca 1878 den Ring von Hirnwindungen zusammen, der Basalganglien, Balken und Zwischenhirn umrandet. Wichtige Bestandteile des limbischen Systems sind die Hippocampusformation, der Gyrus parahippocampalis, der Gyrus dentatus, der Gyrus cinguli, das Corpus amygdaloideum sowie die Corpora mamillaria. Die Strukturen des limbischen Systems sind untereinander über den Papez-Kreis verbunden, es bestehen aber auch ausgedehnte Verbindungen zu zahlreichen anderen Hirnarealen wie Neocortex, Hirnstamm und Thalamus. Das limbische System ist an allen neuronalen Vorgängen beteiligt, die bei emotionalen Reaktionen stattfinden und das Verhalten bestimmen.

Eine zentrale Struktur des limbischen Systems ist die Hippocampusformation, die sich als Neuronenformation des Temporallappens auf den medialen Seiten beider Hemisphären darstellt. Vom eigentlichen Hippocampus (Ammonshorn, Cornu ammonis) lässt sich der Gyrus dentatus abgrenzen. Der Hippocampus bildet ein großes Integrationsgebiet, das ihm zugeleitete Informationen in zahlreichen Schaltkreisen verarbeitet, und ist an Lern- und Gedächtnisprozessen beteiligt. Zudem wird ihm eine entscheidende Rolle bei der Regulation der LHPA-Achse in Form einer negativen Feedbackhemmung über Glucocorticoidrezeptoren (GR) und Mineralocorticoidrezeptoren (MR) zugeschrieben (Jacobson and Sapolsky 1991, Goldmann and Wood 2000) (siehe 1.1.4).

Der Hypothalamus ist an der Basis des Diencephalons ventral des Thalamus lokalisiert. Er ist Teil des Diencephalons sowie eingebunden in das limbische System. Hier liegen zahlreiche Kerngebiete, die dem vegetativen Nervensystem übergeordnete Zentren darstellen und u. a. die Hormonabgabe der Hypophyse beeinflussen. Über den Hypophysenstiel (= Infundibulum) ist der Hypothalamus mit der Hypophyse verbunden und stellt mit dieser zusammen eine morphologische und funktionelle Einheit und damit die zentrale Vermittlungsstelle zwischen ZNS und Endokrinium dar.

Die Hypophyse ist ein etwa kirschkerngroßes endokrines Organ, das in der Sella turcica der knöchernen Schädelbasis lokalisiert ist. Man kann an ihr drei Anteile unterscheiden:

- den Hypophysenvorderlappen (= Adenohypophyse)
- den Hypophysenzwischenlappen (= pars intermedia)
- den Hypophysenhinterlappen (= Neurohypophyse).

Hypothalamus und Hypophyse stehen über die folgenden beiden Systeme miteinander in Verbindung:

1. hypothalamo-neurohypophysäres System: über neurosekretorische Fasern (= axonaler Transport) und
2. hypothalamo-adenohypophysäres System: über ein dichtes Kapillarnetz, das portale Pfortadersystem.

Als einziges peripheres Organ ist die Nebenniere ebenfalls an der LHPA-Achse beteiligt. Die Nebennieren sind paarig, den oberen Polen der Nieren locker aufsitzende Drüsen. Sie bestehen aus der Nebennierenrinde (= NNR) und dem Nebennierenmark (= NNM). Im NNM werden die Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin synthetisiert und in Sekretgranula gespeichert, wobei die Ausschüttung über synaptische Ganglienzellen stimuliert wird. In der NNR können histologisch drei Zonen unterschieden werden:

- Zona glomerulosa: Hier werden v. a. Mineralocorticoide wie Aldosteron gebildet.
- Zona fasciculata: Hier werden v. a. Glucocorticoide wie Cortisol gebildet.
- Zona reticularis: Hier werden v. a. Androgene gebildet.

1.1.2 Funktion und Bedeutung der LHPA-Achse

Jede den Organismus betreffende Störung ruft eine Stressantwort hervor, die den Zweck erfüllt einerseits das biologische Gleichgewicht, die Homöostase, wiederherzustellen und andererseits die Adaption an die Veränderung zu erleichtern. Die LHPA-Achse stellt hierbei das wesentliche neuroendokrine System dar, das die Stressantwort des Organismus mediiert. Über sie werden u. a. sowohl circadiane Vorgänge wie Schlaf- und Wachrhythmus und die Nahrungsaufnahme als auch die Regulation von Atmung und Blutdruck, Wasserhaushalt, Temperatur, Aufmerksamkeit, Sexualfunktion, Schweißsekretion und Fettstoffwechsel koordiniert. Über die Hormonausschüttung der LHPA-Achse findet auch eine Beeinflussung des Neuroendokrinums mit Einfluss auf das Immunsystem statt. Zudem ist sie an der Regulation des Trieb- und Affektverhaltens und dessen Verknüpfung mit vegetativen Organfunktionen beteiligt. Überdies nimmt die LHPA-Achse Einfluss auf Gedächtnisfunktionen und auf Verhaltensweisen.

Als wichtigstes Steuerhormon fungiert hierbei CRH (Corticotropin-Releasing-Hormon), das aus parvocellulären Neuronen des paraventriculären Nucleus (PVN) im Hypothalamus freigesetzt wird. CRH gelangt über das Infundibulum in das Pfortadersystem der Hypophyse, bindet dort an spezifische Rezeptoren der Adenohypophyse (Typ-1-CRH-Rezeptoren) und stimuliert auf diese Weise die Ausschüttung von ACTH (Adenocorticotropes Hormon) (Aguilera et al 2001). ACTH stimuliert seinerseits die Synthese und Freisetzung von Cortisol in der Nebennierenrinde (siehe Abb. 2). Cortisol spielt für die Bewältigung von Stresssituationen eine essentielle Rolle. Seine Ausschüttung führt durch Beeinflussung des Kohlenhydrat-, Fett- und Eiweißstoffwechsels zu einer katabolen Stoffwechsellage, was eine rasche Leistungssteigerung ermöglicht und damit den Organismus befähigt auf akute, innere und äußere, psychische und physische Beanspruchung („Stress“) adäquat zu reagieren.

Parallel beeinflusst Cortisol auch kognitive Funktionen und ist an der Gedächtnisbildung beteiligt (Belanoff et al 2001). Eine chronische Aktivierung der LHPA-Achse kann allerdings adverse Wirkungen haben und zu Krankheit führen. So können beispielsweise erhöhte Glucocorticoidwerte einen neurotoxischen Effekt auf den Hippocampus haben und amnestische Syndrome bewirken. Wiederholter Stress führt zu neuronalem Zelluntergang, der sich neuroanatomisch in einer hippocampalen Atrophie und neuropsychologisch in verringerten Lern- und Gedächtnisleistungen widerspiegeln kann (Mc Ewen 1999,

Sapolsky 2000). Tatsächlich sind sowohl bei depressiven als auch bei PTSD-Patienten durch bildgebende Verfahren Volumenminderungen des Hippocampus festgestellt worden (Bremner et al 1995) und Defizite in kognitiven Bereichen sichtbar, die mit dem Hippocampus assoziiert sind (Vasterling et al 1998).

1.1.3 Regulationsmechanismen der LHPA-Achse

Die Aktivität der LHPA-Achse wird über mehrere Regulationsmechanismen moduliert. Einerseits unterliegt sie einem biologischen Tagesrhythmus, der für die endogene circadiane CRH- und ACTH-Sekretion verantwortlich ist. CRH wird pulsatil sezerniert, wobei das Sekretionsmaximum früh am Morgen kurz vor dem Erwachen und das Sekretionsminimum in den späten Nachtstunden erreicht ist. Folglich kommt es zu einem Anstieg der ACTH- und Cortisolkonzentration mit hohen Werten in den frühen Morgenstunden und am Vormittag.

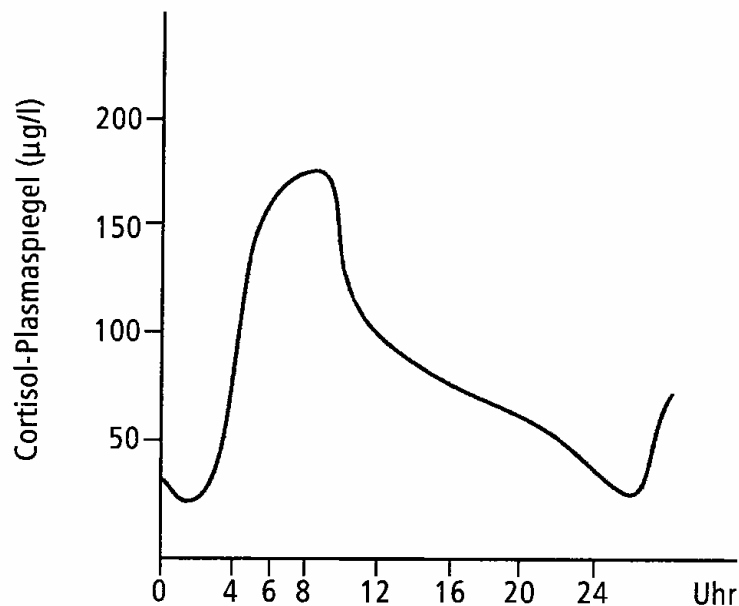


Abb. 1 Abhängigkeit der Cortisol-Plasmaspiegel von der Tageszeit
(circadianer Rhythmus)

Andererseits bewirken stressinduzierte Mechanismen eine Aktivierung der LHPA-Achse, über die in kürzester Zeit eine Leistungssteigerung möglich ist (siehe 1.1.2). Zudem existiert ein negativer Rückkoppelungsmechanismus (Rückkopplung = feedback), ein Vorgang, bei dem die Antwort (Hormonausschüttung) auf ein Signal (Reiz) die ausschüttenden Zellen rückläufig beeinflusst. Bei einer negativen Rückkopplung wirkt das ausgeschüttete Hormon rückläufig inhibierend auf die weitere Produktion und Freisetzung, hingegen wird bei einer positiven Rückkopplung die weitere Ausschüttung stimuliert. In

diesem Fall wirkt ein Glucocorticoid-Feedbackmechanismus inhibierend auf Hypophyse und Hypothalamus (Jacobson and Sapolsky 1991).

Das im Hypothalamus gebildete CRH führt zur Ausschüttung des glandotropen ACTH aus dem Hypophysenvorderlappen, das seinerseits die Freisetzung von Cortisol in der NNR stimuliert. Das ausgeschüttete Cortisol wirkt nicht nur an seinen Zielzellen, sondern hemmt als körpereigenes Glucocorticoid und wichtigster Effektor der Stresshormonachse rückläufig sowohl die Freisetzung von CRH als auch von ACTH auf Hypothalamus- bzw. Hypophysenebene, was wiederum zu einer Abnahme der Cortisolkonzentration führt. Zusätzlich koppelt es auf hippocampaler Ebene zurück (Herman et al 1989) (siehe Abb. 2). Daneben gibt es weitere Regulationsmechanismen, u. a. durch Katecholamine (Holsboer 1999) und verschiedene Neuropeptide wie Atriales Natriuretisches Peptid (ANP) (Wiedemann et al 2000), das nach heutigem Kenntnisstand das bisher einzige auf allen Ebenen der LHPA-Achse inhibitorisch wirkende Neuropeptid ist.

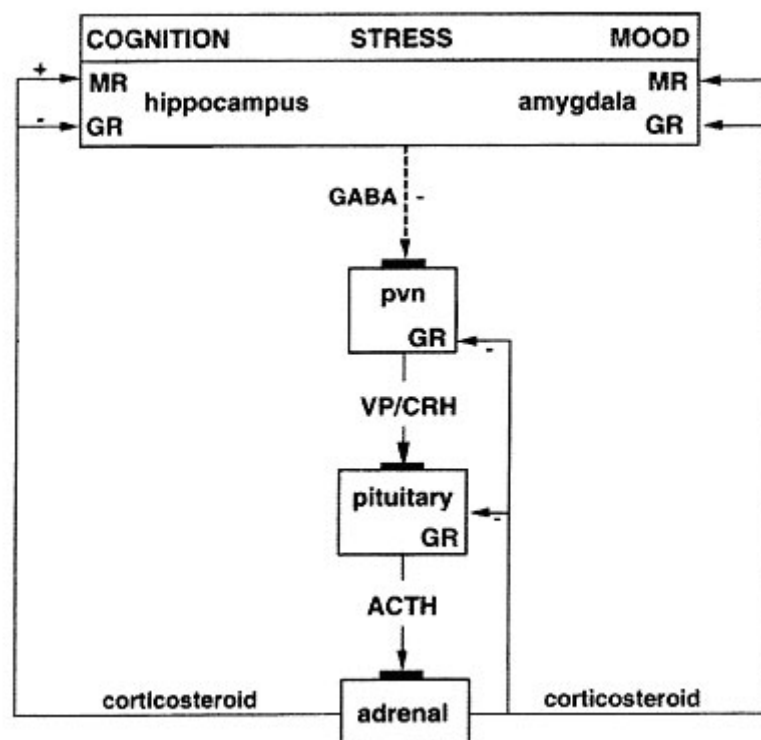


Abb. 2 Regelkreislauf der Limbisch-Hypothalamisch-Hypophysär-Adrenalen-Achse
(aus: de Kloet et al 1998)

1.1.4 Mineralocorticoidrezeptoren und Glucocorticoidrezeptoren

Die Aktivität der LHPA-Achse wird u. a. über glucocorticoidvermittelte Rückkopplungsmechanismen reguliert (siehe 1.1.3), welche auf hypophysärer, hypothalamischer und hippocampaler Ebene über zwei verschiedene Rezeptorsysteme agieren. Rezeptor Typ I wird auch Mineralocorticoidrezeptor (MR) genannt, Rezeptor Typ II auch Glucocorticoidrezeptor (GR). MR finden sich im Gehirn hauptsächlich im Hippocampus (Arriza et al 1987, de Kloet et al 1998, Sanchez et al 2000). Sie binden Cortisol mit einer 10-fach höheren Affinität als entsprechende GR (Arriza et al 1988, Reul et al 1990b, Seckl 1997, de Kloet et al 1998), sodass schon bei niedrigen Glucocorticoidkonzentrationen kaum mehr freie Rezeptoren zur Verfügung stehen. Im Gegensatz dazu haben GR eine geringere Affinität zu Glucocorticoiden und sind in Gehirn und Peripherie weit verteilt.

Die hippocampalen MR sind aufgrund ihrer hohen Affinität zum Cortisol während des circadianen Nadirs der Cortisolsekretion (circadianer Nadir = Zeitpunkt der geringsten Cortisolkonzentration am frühen Abend) zu über 70 % besetzt, während hippocampale GR zur gleichen Zeit kaum (10 %) besetzt sind (Spencer et al 1993, Reul et al 2000). Diese hippocampalen Mineralocorticoidrezeptoren sind vermutlich wegen ihrer hohen Affinität zum Cortisol in erster Linie an einer tonischen Inhibition des Stresshormonsystems unter basalen Bedingungen während des circadianen Nadirs beteiligt (Goldmann and Wood 2000).

Bei steigender Glucocorticoidkonzentration, bedingt durch Stress oder während des Morgen-Peaks, wird auch eine steigende Anzahl von GR aktiviert (de Kloet et al 1998). Diese scheinen in Kombination mit der MR-vermittelten Wirkung den reaktiven Feedbackmechanismus, der die Stressantwort der LHPA-Achse kontrolliert und insbesondere den Stoppmechanismus der stressinduzierten LHPA-Aktivität zu mediieren (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 und Arriza 1989).

1.1.5 Hippocampale Mineralocorticoidrezeptoren als Modulatoren der LHPA-Achse

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 sind vor allem im Hippocampus lokalisiert, während GR diffus in verschiedenen Hirnarealen verstreut exprimiert werden. MR haben eine höhere Affinität zu Cortisol als GR und sind deshalb vermutlich vor allem für die tonische Inhibition der LHPA-Aktivität verantwortlich, vor allem während des circadianen Nadirs, dem Zeitpunkt der geringsten Cortisolkonzentration am frühen Abend (de Kloet and Derijk 2004).

In Tierversuchen konnte bereits mehrfach ein inhibitorischer Effekt hippocampaler MR auf die LHPA-Regulation nachgewiesen werden. Sowohl die Applikation eines spezifischen MR-Antagonisten (Oitzel 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. Nach hippocampaler MR-Blockade wurden nicht nur basal insgesamt erhöhte Glucocorticoidwerte, sondern auch eine deutlich verstärkte und verlängerte Glucocorticoidantwort auf Stressreize verzeichnet (Ratka et al 1989, de Kloet 1991). Gesing et al (2001), Ladd et al (2004) und Müller et al (2003) konnten im Tierexperiment nach Stressexposition einen signifikanten Anstieg der MR-Dichte im Hippocampus mit anschließend funktionell verminderter LHPA-Aktivität verzeichnen. Intracerebroventriculär injiziertes Antimineralocorticoid (RU 28318) bewirkte, im Gegensatz zu auf gleiche Art und Weise verabreichtem Antigluocorticoid, einen Cortisol-stimulierenden Effekt (Ratka et al 1989). Herman et al (1989) konnten zeigen, dass Hippocampektomie mit einer vierfachen Steigerung der mRNA Expression von CRH, also einer Aktivierung der LHPA-Achse einhergeht. Auch führen hippocampale Läsionen ganz unterschiedlichen Ausmaßes zu einem Anstieg von Corticosteroiden und ACTH. Dabei steigen insbesondere die basalen Plasmaspiegel während des circadianen Nadirs am stärksten an, während die Höchstkonzentrationen nahezu unverändert bleiben (Jacobson and Sapolsky 1991).

Auch Forschungsergebnisse aus Humanversuchen weisen auf eine Beteiligung der Mineralocorticoidrezeptoren an der Regulation der LHPA-Achse hin. So führte die Behandlung mit dem MR-Antagonisten Spironolacton zu einem signifikanten Anstieg der basalen und mittleren Cortisolspiegel (Deuschle et al 1998, Young et al 1998, Heuser et al

2000a, Kellner et al 2002) sowie zu erhöhten Cortisolkonzentrationen nach dem kombinierten Dexamethason/Corticotropin-Releasing-Hormon-(DEX/CRH)-Test (Heuser et al 2000b). Auch Arvat et al (2001) wiesen einen Anstieg des Cortisolspiegels, im Sinne einer Aktivierung der LHPA-Achse, durch Blockade der MR mittels Canrenoat (1. aktiver Metabolit von Spironolacton) nach. 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 Verabreichung von MR-Antagonisten wie Spironolacton oder Canrenoat 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) mit Ausnahme von einer (Michelson et al 1994) verzeichnet werden. Lediglich Born et al (1997), Arvat et al (2001) und Kellner et al (2002) stellten einen Anstieg der ACTH-Konzentrationen unter Verabreichung von MR-Antagonisten fest. Hingegen präsentierten sich die ACTH-Konzentrationen paradoxerweise in den meisten Studien unverändert (Dodt et al 1993, Michelson et al 1994, Young et al 1998, Heuser et al 2000a, 2000b) oder gar reduziert (Deuschle et al 1998) (siehe Abb. 3).

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

Vermutlich kam es nach Verabreichung der MR-Antagonisten zunächst über die Blockade der hippocampalen MR zu einem ACTH-Anstieg, der möglicherweise durch die

konsekutiv steigenden Cortisolkonzentrationen und den einsetzenden negativen Feedbackmechanismus 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.

Wilkinson et al (2001) untersuchten Unterschiede zwischen jungen und älteren gesunden Probanden bezüglich der negativen Feedbackwirkung von Cortisol nach Prämedikation mit Metyrapon. Goldman and Wood (2000) untersuchten die Blockade der LHPA-Achse durch Cortisolinfusion nach vorheriger Metyrapongabe bei schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollprobanden. Beide Forschergruppen konnten die inhibitorische Wirkung von Cortisol auf die LHPA-Achse nachweisen. Da Cortisol sowohl glucocorticoide als auch mineralocorticoide Aktivität besitzt, ließ sich allerdings bisher keine Aussage bezüglich der rezeptoriellen Zuordnung der negativen Feedbackreaktion machen.

Die Wirkung verschiedener MR-Antagonisten und unspezifischer Agonisten auf die LHPA-Achse ist also von mehreren Forschergruppen untersucht worden (s. o.), wohingegen nur zwei publizierte Studien an Testpersonen mit einem spezifischen MR-Agonisten vorliegen (Otte et al 2003 a, b). Jedoch untersuchte keine publizierte Studie bisher die Wirkung eines spezifischen MR-Agonisten auf die LHPA-Achse bei Patienten mit PTSD (engl.: Post-Traumatic Stress Disorder = Posttraumatische Belastungsstörung).

Otte et al (2003 b) untersuchten, nach Vorbehandlung mit Metyrapon, in einer placebokontrollierten Studie die Unterschiede zwischen jüngeren und älteren gesunden Probanden bezüglich der inhibitorischen Wirkung des MR-Agonisten Fludrocortison auf die LHPA-Achse. Aufgrund signifikant erhöhter ACTH- und Cortisolwerte bei den älteren Probanden konnte eine verminderte MR-Feedbackhemmung bei diesen, im Vergleich zu der jüngeren Kontrollgruppe angenommen werden. Ebenfalls 2003 untersuchten Otte et al (2003 a) spezifische MR-Agonisten (Fludrocortison und Aldosteron) in ihrer Wirkung auf die hippocampalen Mineralocorticoidrezeptoren der LHPA-Achse nach Metyrapon-Vorbehandlung an gesunden Probanden. Nach Gabe von Fludrocortison konnte eine inhibitorische Wirkung auf die ACTH-, Cortisol- und 11-Desoxycortisolkonzentrationen dokumentiert werden. Die hier erhobenen Daten weisen darauf hin, dass die hippocampalen Mineralocorticoidrezeptoren des Menschen an der Hemmung der LHPA-Achse während des Zeitraumes der geringsten Glucocorticoidkonzentration mitbeteiligt sein dürften.

1.1.6 Störungen der LHPA-Achse

Veränderungen der LHPA-Achsenfunktion werden sowohl im Alter (de Kloet et al 1998) als auch bei einigen psychiatrischen Störungen wie der Depression (Holsboer and Barden 1996), dem Morbus Alzheimer (de Leon et al 1988) oder der Posttraumatischen Belastungsstörung (Kellner and Yehuda 1999, Sapolsky 2000) beobachtet.

Es gibt zahlreiche Hinweise darauf, dass es im Alter zu einer erniedrigten negativen Rückkopplung der LHPA-Aktivität kommt. So wurden bei älteren Probanden eine erhöhte circadiane Aktivität (Deuschle et al 1997, van Cauter et al 1996), eine erhöhte Stressantwort 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, 2000b), erhöhte CRH-Konzentrationen im Liquor (Heuser et al 1998) sowie eine verringerte negative Feedbackhemmung nach Gabe von Metyrapon und Cortisol (Wilkinson et al 1997, Wilkinson et al 2001) im Vergleich zu einer jüngeren Kontrollgruppe nachgewiesen. Darüber hinaus wurde kürzlich in einer Meta-Analyse dargelegt, dass es im Alter zu einer gesteigerten LHPA-Antwort auf verschiedene Reize kommt (Otte et al 2005). Diese erhöhte LHPA-Aktivität ist ein vermuteter 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 über mehrere Jahre 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 Hippocampusvolumina in der Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) assoziiert ist (Lupien et al 1998). Auch bei Patienten mit Alzheimer-Demenz korrelierten Cortisolspiegel mit sich verschlechternden neuropsychologischen Ergebnissen und dem Hippocampusvolumen (de Leon et al 1988).

Bei an einer Depression erkrankten Patienten ist häufig eine Überaktivität der LHPA-Achse dokumentiert worden (Nemeroff et al 1984, Holsboer and Barden 1996, Deuschle 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 depressiver Patienten

(Nemeroff et al 1984, Banki et al 1987, Heuser et al 1998), was zu einer erhöhten Cortisolausschüttung und einer konsekutiven Herunterregulation bzw. Desensitivierung der Glucocorticoidrezeptoren führt (de Kloet 1991, Holsboer and Barden 1996). Diese verminderte Glucocorticoidrezeptorfunktion führt zu einer Abschwächung der negativen Feedbackhemmung von Cortisol auf Hypothalamus und Hypophyse (siehe Abb. 4). Dies zeigt sich in einer Non-Suppression im Dexamethason-Hemmtest (Evans and Nemeroff 1987) bzw. in vermehrter Cortisolausschüttung im Dexamethason/Corticotropin-Releasing-Hormon Test (Heuser et al 1996). Darüber hinaus gibt es Hinweise, dass sich diese Überaktivität der LHPA-Achse in erster Linie durch einen erhöhten Tonus im circadianen 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) und Defizite in kognitiven Bereichen, die mit dem Hippocampus assoziiert sind (Vasterling et al 1998).

(Zu den Veränderungen der LHPA-Achsenfunktion bei Patienten mit Posttraumatischer Belastungsstörung siehe 1.2.4.)

1.2 Die Posttraumatische Belastungsstörung (PTSD)

Bei der Posttraumatischen Belastungsstörung (engl.: Post-Traumatic Stress Disorder) handelt es sich um ein komplexes Störungsbild, das mit einer Vielzahl psychischer Beschwerden einhergeht, welche sich den drei Hauptsymptomen Intrusion, Vermeidung und Hyperarousal zuordnen lassen. Entsprechend dem DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition) geht der Entwicklung einer PTSD die Konfrontation mit einer lebensbedrohlichen Situation der eigenen oder anderer Personen voraus, in der die betroffene Person intensive Furcht, Hilflosigkeit oder Entsetzen empfindet (Ehlert et al 1999). Traumatische Erlebnisse können z. B. sein: körperlicher oder sexueller Missbrauch, Vergewaltigung, körperlicher Angriff, Raubüberfall, Kriegsgefangenschaft, Folter, Verkehrsunfall, Naturkatastrophen, das plötzliche, unerwartete Ableben eines geliebten Menschen sowie das Mitansehenmüssen derartiger Ereignisse. Bei Personen, die einem solchen Ereignis ausgesetzt waren, besteht im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein erhöhtes Risiko sowohl für die Entstehung einer PTSD als auch einer Depression, Panikstörung, generalisierten Angststörung oder eines Suchtmittelabusus (Kessler et al 1995).

1.2.1 Diagnosekriterien und Klinik der PTSD

Die Voraussetzung für die Diagnose einer PTSD ist das Vorliegen des vollständigen Symptombildes (siehe Kriterien B-D nach DSM-IV) über einen mehr als vierwöchigen Zeitraum sowie eine deutliche psychische, soziale oder berufliche Beeinträchtigung.

Für die Diagnosestellung einer PTSD müssen nach DSM-IV folgende Kriterien erfüllt sein:

(A) Traumatisierung: Konfrontation mit einem traumatischen Ereignis, auf das die betroffene Person mit intensiver Furcht, Hilflosigkeit oder Entsetzen reagiert.

(B) Intrusion: Das traumatische Ereignis wird auf mindestens eine der folgenden Weisen beständig wiedererlebt:

- Belastende Wiedererinnerungen
- Alpträume

- Flashbacks (= sich plötzlich ungewollt aufdrängende, lebhaftere Erinnerungen und Gedanken an das traumatische Ereignis, die dem Betroffenen das Gefühl verleihen, das Trauma noch einmal zu erleben)
- Intensive Gefühle bei Konfrontation mit Reizen, die an das Trauma erinnern
- Körperliche Stresszeichen (Herzklopfen, Schwitzen, Zittern, etc.) bei Konfrontation mit Reizen, die an das Trauma erinnern

(C) Vermeidungsverhalten: Es treten ein beständiges Vermeidungsverhalten in Bezug auf Situationen oder Reize, die mit dem Trauma assoziiert sind sowie Gefühlsveränderungen auf (mindestens 3 der folgenden Punkte):

- Vermeiden von Gedanken, Gefühlen und Gesprächen in Bezug auf das Trauma
- Vermeiden von Aktivitäten, Orten oder Menschen, die an das Trauma erinnern
- Unvermögen, wichtige Aspekte des Traumas zu erinnern
- Vermindertes Interesse an wichtigen Aktivitäten
- Gefühl der Entfremdung von anderen Menschen
- Gefühl, dass sich Zukunftspläne und Hoffnungen nicht erfüllen werden
- Affekteinschränkung im Sinne eines Gefühl der Taubheit oder Abgestumpftheit

(D) Hyperarousal:

Die Patienten befinden sich in einem Zustand beständiger vegetativer Übererregung und Alarmbereitschaft, der die permanente Erwartung einer Gefahr widerspiegelt (mindestens 2 der folgenden Punkte):

- Ein- und Durchschlafstörungen
- Erhöhte Reizbarkeit und Wutausbrüche
- Konzentrationsschwierigkeiten
- Hypervigilanz
- Nervosität und vermehrte Schreckhaftigkeit

Nach der zeitlichen Dauer unterscheidet man drei Subtypen der PTSD:

- Akute PTSD: Die Dauer der Symptome beträgt zwischen 1-3 Monaten.
- Chronische PTSD: Die Symptome dauern länger als 3 Monate an.
- PTSD mit verzögertem Beginn: Die Symptome setzen erst mindestens 6 Monate nach dem traumatischen Ereignis ein.

1.2.2 Epidemiologische Aspekte der PTSD

Verschiedene amerikanische Prävalenzstudien zeigten, dass 5-6 % der untersuchten Männer und 10-14 % der untersuchten Frauen irgendwann in ihrem Leben den Diagnosekriterien für eine PTSD entsprachen, womit die PTSD die 4. häufigste psychiatrische Störung darstellt (Yehuda 2002a). Hierbei scheinen Traumata, die auf das Erleben zwischenmenschlicher Gewalt zurückzuführen sind wie, z. B. Vergewaltigung, sexueller/körperlicher Missbrauch oder Kriegsteilnahme, häufiger zu einer PTSD zu führen als andere Ereignisse wie Verkehrsunfälle oder Naturkatastrophen. Beispielsweise entwickelte sich bei 55 % der Personen, die eine Vergewaltigung erlebten, eine PTSD verglichen mit nur 7,5 %, die in einen Unfall involviert waren (Kessler et al 1995).

Auch scheinen soziale Faktoren wie Geschlecht oder Berufsgruppenzugehörigkeit die Auftretenshäufigkeit der PTSD zu beeinflussen: während Frauen im Vergleich zu Männern ca. doppelt so häufig betroffen sind, weisen auch bestimmte Berufsgruppen, wie z. B. Einsatzkräfte im Rettungswesen, aufgrund ihrer berufsbedingt häufigen Konfrontation mit traumatischen Ereignissen deutlich erhöhte Prävalenzzahlen auf (Wagner et al 1998).

Es zeigt sich, dass wenngleich die Konfrontation mit einem traumatischen Ereignis der Entwicklung einer PTSD vorausgehen muss, nicht alle traumatisierten Personen zwangsläufig diese Störung entwickeln. Vielmehr scheinen die Störungsgenese und der häufig chronische Krankheitsverlauf einerseits von spezifischen Merkmalen des Traumas, andererseits von sozialen, psychologischen und biologischen Merkmalen der betroffenen Personen beeinflusst zu werden (Ehlert et al 1999).

1.2.3 Behandlungsmöglichkeiten der PTSD

Zur Behandlung der PTSD sind inzwischen zwei Therapieverfahren nach wissenschaftlichen Kriterien als wirksam anerkannt, die sowohl einzeln als auch in Kombination zur Anwendung kommen:

1.) Verhaltenstherapie:

Hierbei werden unter anderem die traumatischen Erlebnisse schrittweise verarbeitet und Hilfen zum Umgang mit Angstsymptomen und belastenden Gedanken sowie zum Abbau des Vermeidungsverhaltens gegeben.

2.) medikamentöse Behandlung:

Mehrere gut verträgliche und nicht abhängig machende Wirkstoffe, wie beispielsweise selektive Hemmstoffe der neuronalen Serotonin-Wiederaufnahme (z. B. Fluvoxamin), können Symptome der PTSD wie Schlafstörungen, Angstanfälle, vermehrte Reizbarkeit, Konzentrationsschwäche, Grübeln, etc. lindern und hierdurch auch die Wirksamkeit einer Psychotherapie erhöhen.

1.2.4 Veränderungen der LHPA-Achse bei PTSD

Da die PTSD mit dem Auftreten extrem belastender Stressoren assoziiert ist, beziehen sich neurobiologische Konzepte der PTSD mehrheitlich auf jene biologischen Parameter, für die sowohl in der tierexperimentellen als auch in der humanen Stressforschung eine charakteristische Reaktivität auf einen physiologischen oder psychologischen Stressor nachgewiesen ist (Ehlert et al 1999). Besondere Bedeutung kommt hierbei unter anderem den Hormonen der LHPA-Achse zu, da in einer Vielzahl von Untersuchungen gezeigt werden konnte, dass sowohl natürliche Stressoren als auch laborexperimentelle Stressprovokationen zu einer Aktivierung der LHPA-Achse führen.

Untersuchungsergebnisse aus verschiedenen Studien weisen hierbei auf charakteristische Abweichungen der LHPA-Achsenaktivität bei PTSD-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden hin. So gibt es in zahlreichen Studien deutliche Hinweise für eine bei PTSD-Patienten erhöhte CRH-Aktivität. Es konnte nachgewiesen werden, dass diese sowohl nach einmaliger Lumbalpunktion (Bremner et al 1997) als auch nach kontinuierlicher Liquorentnahme über 6 Stunden (Baker et al 1999) erhöhte CRH-Werte im Liquor aufweisen. Auch zeigte der Metyrapon-Stimulationstest (Yehuda et al 1996) erhöhte ACTH-Aktivität bei PTSD-Patienten.

Trotz der Feststellung einer zentralnervösen Hyperaktivität und einer daraus resultierenden erhöhten CRH-Ausschüttung bei Patienten mit PTSD wurde wiederholt berichtet, dass paradoxerweise peripher niedrige Cortisolspiegel zu finden sind. So zeigte sich bei PTSD-Patienten im Vergleich zu Gesunden eine erniedrigte basale Cortisolkonzentration im 24-h-Sammel-Urin bzw. im Plasma (Yehuda et al 1993, 1995a, Boscarino 1996, Kanter et al 2001). Im Gegensatz dazu findet sich bei Patienten die an einer Depression leiden beides: eine erhöhte CRH-Aktivität und erhöhte basale Cortisolspiegel (vgl. 1.1.6) (siehe Abb. 4).

Aufgrund der oben genannten Befunde ist anzunehmen, dass bei PTSD eine verstärkte negative Feedbacksensitivität der LHPA-Achse vorliegt. Dies spiegelt sich auch in der, im Gegensatz zu Depressiven, verstärkten Cortisol-suppression nach Dexamethasongabe (Yehuda et al 1996, Stein et al 1997) sowie in der erhöhten Anzahl der GR auf Lymphozyten (Yehuda et al 1995b) wieder. Neben den GR könnten jedoch ebenso die MR zur erhöhten Feedbacksensitivität der LHPA-Achse bei PTSD beitragen. Um diesen Zusammenhang näher zu untersuchen, kommt in der hiesigen Studie der MR-Agonist Fludrocortison zur Anwendung. Eine kürzlich durchgeführte Studie konnte allerdings keine Veränderung der MR-Funktion bei PTSD darstellen (Kellner et al 2002).

Nach Yehuda (2002b) unterstützen einige kürzlich durchgeführte Studien die Hypothese, dass niedrige Cortisolspiegel möglicherweise eher einen vorbestehenden Risikofaktor für die Entwicklung einer PTSD darstellen, als eine Konsequenz dieser Erkrankung. So scheinen niedrige Cortisolspiegel, direkt nach Exposition zu einem traumatischen Ereignis gemessen, mit der konsekutiven Entwicklung einer PTSD in Zusammenhang zu stehen. Diese Beobachtungen implizieren, dass die Cortisolspiegel bei Personen, die nach einem traumatischen Ereignis eine PTSD entwickeln, schon vor Traumaexposition niedriger gewesen sein müssten und somit einen vorbestehenden Risikofaktor repräsentieren könnten. Im Gegensatz dazu könnten sich Veränderungen der LHPA-Achsenaktivität hinsichtlich einer erhöhten negativen Feedbackhemmung über einen längeren Zeitraum entwickeln; als Antwort auf die komplexen biologischen Anforderungen, die durch ein extremes Trauma und seine Folgen an den Organismus gestellt werden.

Insgesamt geht man zurzeit von einer im Gegensatz zu den Depressiven verstärkten negativen Feedbacksensitivität 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 Cortisolwerten (Kellner and Yehuda 1999).

In den meisten bisher diesbezüglich durchgeführten Studien lag der Fokus auf der GR-Funktion, wobei der Dexamethason-Suppressionstest zur Beurteilung der LHPA-Achsenaktivität herangezogen wurde. Jedoch können die MR ebenso zur erhöhten

negativen Feedbacksensitivität bei PTSD beitragen. Folglich haben wir mit der vorliegenden Studie untersucht, ob die Verabreichung des MR-Agonisten Fludrocortison eine im Vergleich zu gesunden veränderte LHPA-Antwort im Sinne einer verstärkten ACTH-Suppression als Ausdruck einer erhöhten Aktivität der MR-vermittelten negativen Rückkopplung zur Folge hat.

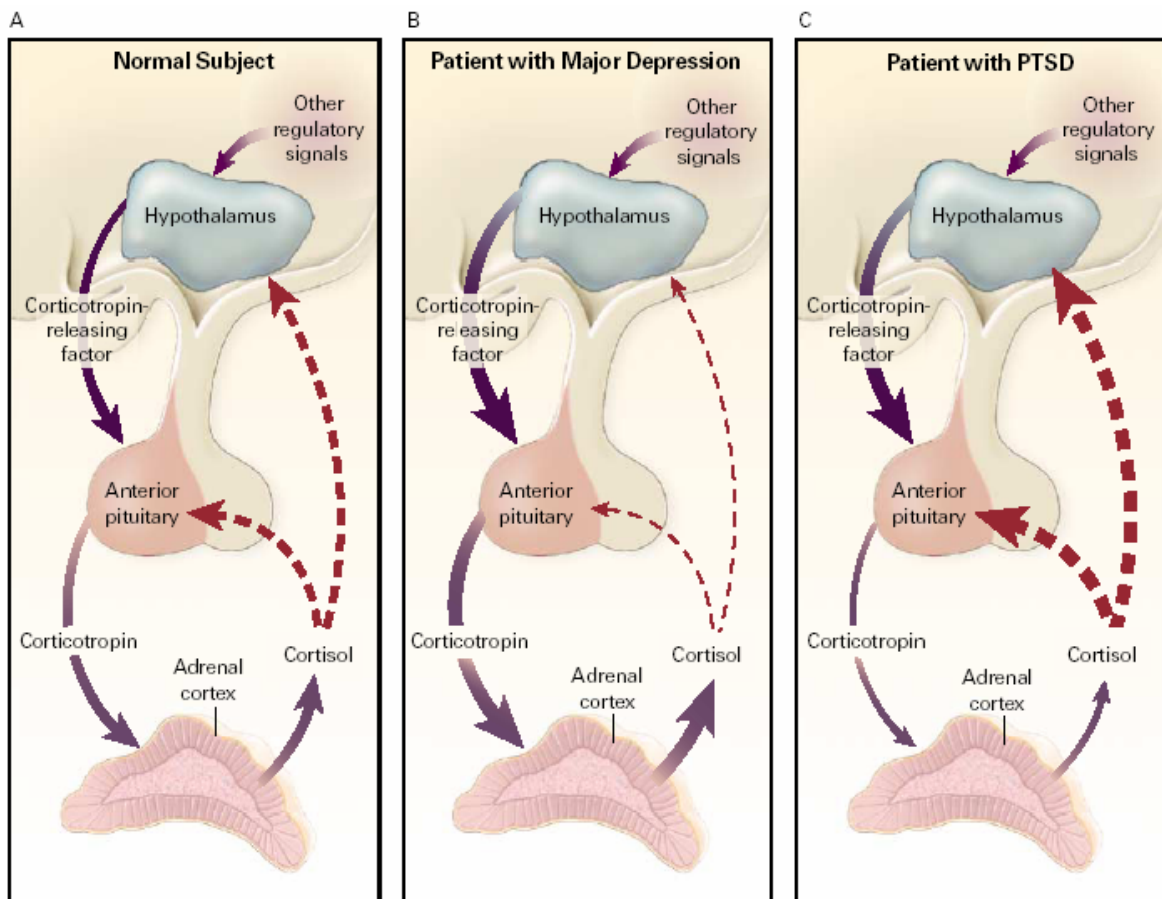


Abb. 4 Schematische Darstellung der Stressantwort bei gesunden Probanden (A), Patienten mit Depression (B) und Patienten mit PTSD (C) (aus Yehuda R 2002)

2. Zielsetzung und Fragestellung

Eine verstärkte negative Feedbacksensitivität der LHPA-Achse bei an PTSD erkrankten Patienten wurde wiederholt in verschiedenen Studien beschrieben, wobei der Fokus hier meist auf der Glucocorticoidrezeptor (GR)-Funktion lag und eine Beurteilung der LHPA-Aktivität mit Hilfe des Dexamethason-Suppressionstests erfolgte. Jedoch können ebenso die Mineralocorticoidrezeptoren (MR) zur erhöhten negativen Feedbacksensitivität der LHPA-Achse bei PTSD beitragen. So konnte bereits im Tierexperiment nach Stressexposition ein signifikanter Anstieg der MR-Dichte im Hippocampus mit anschließend funktionell verminderter LHPA-Aktivität verzeichnet werden (Gesing et al 2001, Ladd et al 2004 und Müller et al 2003), aber nur eine veröffentlichte Studie untersuchte bisher die MR-Funktion bei Patienten mit PTSD (Kellner et al 2002).

In der vorliegenden Arbeit wird in einem placebokontrollierten Versuch die inhibitorische Wirkung hippocampaler Mineralocorticoidrezeptoren auf die LHPA-Achse bei PTSD-Patienten im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe mit Hilfe des synthetischen MR-Agonisten Fludrocortison unter Minimierung der endogenen Glucocorticoidwirkung durch Metyraponprämedikation genauer untersucht.

Nach vorangegangener Metyraponapplikation erhalten die Versuchsteilnehmer nach einem einfach-blinden, randomisierten, balancierten Muster entweder den hochpotenten MR-Agonisten Fludrocortison oder Placebo. Um den Glucocorticoideffekt auf die LHPA-Achse zu minimieren, wurde ein Zeitraum (14.00 bis 21.00 Uhr) nahe des circadianen Nadirs als Untersuchungsphase gewählt. Zu dieser Zeit sind die hochaffinen hippocampalen MR zu über 70 %, die minderaffinen hippocampalen 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 hochaffinen hippocampalen MR-Rezeptoren, zumal Fludrocortison mit einer 125-fach stärkeren mineralotropen Wirkung als Cortisol einen potenten Vertreter der synthetischen Mineralocorticoide darstellt.

Aus diesen Überlegungen leitet sich folgende Hypothese ab:

Bei Patienten, die an einer Posttraumatischen Belastungsstörung leiden, bestehe eine erhöhte Aktivität der MR-vermittelten negativen Rückkopplung auf die LHPA-Achse im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe. Folglich wäre nach Applikation des MR-Agonisten Fludrocortison eine im Vergleich zu gesunden verstärkte ACTH-Suppression als Ausdruck einer erhöhten negativen Feedbacksensitivität zu erwarten.

3. Material und Methoden

3.1 Ethikkommission und Datenschutz

Es handelt sich bei dieser Studie um eine wenig belastende, psychoneuroendokrinologische Funktionsuntersuchung, die aufgrund des Krankheitscharakters der PTSD nur im Humanversuch durchgeführt werden konnte. Die Studie wurde am 08.11.2001 von der Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg genehmigt (Bearb.-Nr.: 1760). Zudem wurden die Studienpläne von der Behörde für Arbeit, Gesundheit und Soziales (BAGS) und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) überprüft und genehmigt.

Allen Teilnehmern wurde dargelegt, dass es sich ausschließlich um eine neuroendokrinologische Funktionsstudie aus wissenschaftlichem Interesse ohne therapeutischen Effekt handelt. Die Teilnahme erfolgte freiwillig, wobei nach eingehender mündlicher und schriftlicher Aufklärung über Sinn und Zweck der Studie, die Durchführung des Forschungsvorhabens und den Versuchsablauf eine schriftliche Einverständniserklärung abgegeben wurde. Versicherungsschutz gegen etwaige Risiken war allen Teilnehmern gegeben. Alle Patienten- und Probandendaten wurden zur Wahrung des Datenschutzes anonymisiert.

3.2 Die Patienten

3.2.1 Auswahl und Einschlusskriterien

Um die pathophysiologischen Grundlagen der PTSD und deren eventuelle Implikation für die Optimierung der psychopharmakologischen Behandlung der PTSD weiter zu klären, bestand für einen Teil der Patienten der PTSD-Ambulanz (Spezialambulanz für Posttraumatische Belastungsstörung des UKE, Leitung: PD Dr. med. Michael Kellner) die Möglichkeit zur Teilnahme an dieser Studie.

Teilnahmevoraussetzung war die Diagnose einer chronischen PTSD nach DSM-IV-Kriterien (siehe 1.2.1), die zum Zeitpunkt der Untersuchung nicht medikamentös behandelt wurde.

Ausgeschlossen waren Patienten mit:

- Anderen primären Angst- oder affektiven Störungen
- Psychotischen Störungen
- Organischen psychischen Störungen
- Substanzmittelabusus oder –abhängigkeit in der Anamnese

Dies wurde mit einem strukturierten klinischen Interview für DSM-IV (SCID, First et al 1996) evaluiert.

Weitere Ausschlusskriterien waren:

- Schichtarbeit
- Transkontinentale Flugreisen innerhalb der letzten 4 Wochen
- Bestehende Schwangerschaft
- Behandlungsbedürftige internistische und neurologische Vorerkrankungen
- Medikamenteneinnahme innerhalb der letzten 2 Wochen
- Orale Kontrazeptiva

In der Voruntersuchung wurden internistische oder neurologische Vorerkrankungen neben einer ausführlichen Anamneseerhebung durch körperliche Untersuchung sowie weiterführende klinisch-chemische Diagnostik wie Routinelabor (Differentialblutbild, BSG, Elektrolyte, Blutzucker, Leber- und Nierenwerte, Gerinnungsfaktoren, Schilddrüsenwerte und Entzündungsparameter), Urinstatus und Urindrogenscreening, Schwangerschaftstest bei Frauen sowie Blutdruck- und Pulsmessung, EEG und EKG ausgeschlossen.

Unter Beachtung der oben aufgeführten Kriterien wurden 11 Patienten mit chronischer PTSD in die Studie aufgenommen. Bei 7 Patienten lag als Komorbidität eine Depression vor. Es handelt sich hierbei um 9 Frauen und 2 Männer im Alter von 26-49 Jahren (Altersdurchschnitt: $37,0 \pm$ Standardabweichung [SD] 5,2 Jahre). Die durchschnittliche Dauer seit dem erlebten Trauma betrug 8,8 Jahre. Der Body Mass Index (BMI) der Patienten betrug im Mittel $22,3 \pm$ [SD] 3,3 kg/m² und lag damit im Normbereich (BMI 20-25).

In Tabelle 1 werden die wichtigsten anamnestischen Daten der Patienten aufgeführt.

Tabelle 1

<u>Nr.</u>	<u>Alter</u>	<u>BMI</u>	<u>Geschlecht</u>	<u>Trauma</u>	<u>PTSD-Dauer in Jahren</u>
01	49	20,6	weiblich	Misshandlung	10
02	34	21,4	weiblich	Vergewaltigung	18
03	37	21,8	weiblich	Plötzlicher Kindstod	2
04	37	20,6	weiblich	Überfall	3
05	40	21,9	männlich	Nahkampf als Soldat	20
06	35	19,9	weiblich	Motorradunfall	4,5
07	26	21,7	weiblich	Vergewaltigung	5
08	38	21,4	weiblich	Überfall	1,5
09	35	21,5	weiblich	Vergewaltigung	2
10	40	22,5	weiblich	sexueller Missbrauch	20
11	36	32,0	männlich	Unfall	3,5

3.3 Die Probanden

3.3.1 Auswahl und Einschlusskriterien

Als Kontrollgruppe zu den Patienten wurden 11 in Alter und Geschlecht vergleichbare Probanden in die Studie aufgenommen. Die Altersspanne lag bei 25-46 Jahren, der Altersdurchschnitt bei $36,6 \pm$ Standardabweichung [SD] 4,9 Jahre. Der Body Mass Index (BMI) der Probanden betrug im Mittel $22,7 \pm$ [SD] 3,6 kg/m² und lag damit im Normbereich (BMI 20-25). Die Anamnese der Probanden musste frei von neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen sein. Hierzu wurde ein Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) (Sheehan et al 1998) zum standardisierten Ausschluss psychiatrischer Erkrankungen durchgeführt. Die weiteren Auswahlbedingungen entsprachen den oben aufgeführten für die Patienten (siehe 3.2.1).

3.4 Medikation

3.4.1 Metyrapon

Metyrapon (Metopiron[®], Wirkstoff: Methyl-2bis (pyridyl-1)-1,2propanon) bewirkt eine Erniedrigung der endogenen Cortisolsekretion, indem es die Hydroxylierung von 11-Desoxycortisol zu Cortisol mittels selektiver Blockade der 11-Desoxyhydroxylase inhibiert und somit die Cortisolsynthese in der Nebenniere reduziert. Zudem kommt es zu einer selektiven Blockade der 11-Oxoreductasefunktion der 11 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase (11 β -HSD Typ 1), was die Regeneration von Glucocorticoiden wie Cortisol aus ihren inerten 11-Ketoformen verhindert (Raven et al 1995, Sampath- Kumar et al 1997). Wie bereits beschrieben (siehe 1.1.2 und 1.1.3), unterliegt die Glucocorticoidsekretion der hypothalamisch-hypophysären Steuerung. Bei einer Abnahme der Konzentration an freiem Cortisol wird über einen reduzierten negativen Feedback-Effekt des Cortisols im Hypothalamus Corticotropin-Releasing-Hormon abgegeben, das in der Hypophyse die Ausschüttung des Adrenocorticotropen Hormons (ACTH) stimuliert. 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). Bei intakter Funktion nimmt nach Gabe von Metyrapon die ACTH-Sekretion und dadurch die Bildung von Cortisol-Vorstufen zu.

Im Tierversuch passiert Metyrapon die Blut-Hirn-Schranke und wirkt somit sowohl direkt im ZNS (v. a. auf Hippocampus und Hypothalamus) (Stith et al 1976) als auch in peripheren Geweben wie z. B. den Nebennieren als Steroidsynthesehemmer.

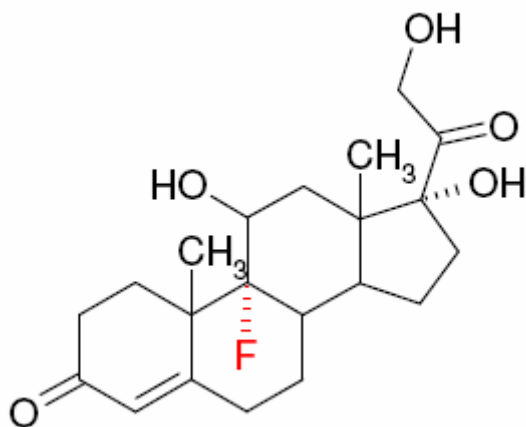
Nach peroraler Applikation wird es rasch resorbiert, wobei die maximale Plasmakonzentration nach etwa 60 Minuten erreicht ist. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 20-26 Minuten. Metyrapon kann in geringem Ausmaß die Biosynthese von Aldosteron mindern. Unerwünschte Wirkungen können in Form von Schwindel, Kopfschmerz, Sedierung, gelegentlich Hypotonie oder gastrointestinalen Beschwerden auftreten.

3.4.2 Fludrocortison

Fludrocortison ist ein synthetisch hergestelltes Mineralocorticoid, das sich von Cortisol (= Hydrocortison) chemisch lediglich durch ein Fluor-Atom an Position C9 unterscheidet. Durch die Fluorierung verschiebt sich die Relation der Glucocorticoid- zu Mineralocorticoidwirkung stark in Richtung der Mineralocorticoidwirkung (Goldfien et al 1955). So erreicht Fludrocortison im Vergleich mit Cortisol eine 10-fach stärkere glucocorticoide Wirkung sowie eine 125-fach stärkere Mineralocorticoidwirkung. In einem Dosisbereich von 0,1–0,4 mg/d Fludrocortison tritt fast ausschließlich die mineralotrope Wirkung in Erscheinung, wobei die glucocorticoide Wirkung vernachlässigt werden kann. Nach peroraler Applikation wird Fludrocortison sehr rasch (nach 10-20 Min.) resorbiert, wobei die maximale Plasmakonzentration nach 1,7 Stunden erreicht wird. Die Eliminationshalbwertszeit im Plasma beträgt ca. 3,5 Stunden, die biologische Halbwertszeit beläuft sich auf 18-36 Stunden (Olin 1990).

Neben einer guten und raschen Resorption (Resorptionsquotient 100 %) besteht ebenfalls eine gute Liquorgängigkeit, 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.



Fludrocortison (9a-Fludrocortisol)

3.5 Versuchsaufbau

Die Untersuchungen beliefen sich pro Teilnehmer auf zwei Nachmittage, jeweils von 14.00 Uhr bis 21.00 Uhr, wobei zwischen den jeweiligen Untersuchungstagen wöchentliche Abstände lagen. Zur Vorbereitung auf jeden Untersuchungstag wurden für die folgenden Blutentnahmen beschriftete Zentrifugenröhrchen mit 150 µl (3000 IE) Trasylol und 250 µl (0,01 g) EDTA (Ethylendiamintetraacetat) bestückt und auf Eis gekühlt gelagert. Jede Testperson fand sich am Untersuchungstag gegen 13.30 Uhr ein und begab sich dann in ein vorbereitetes Einzelzimmer mit privater, ruhiger Atmosphäre, sodass Störungen von außen weitgehend vermieden werden konnten. Während einer Untersuchung befanden sich die Teilnehmer unter ständiger Aufsicht sowie Erreichbarkeit ärztlichen Personals. Sie nahmen eine halb-aufrecht liegende und entspannte Position im Untersuchungsbett ein, wobei sie während der gesamten Versuchsdauer weder einschlafen noch essen oder rauchen durften. Jedoch waren sowohl Lesen als auch leises Musik hören während der gesamten Zeit gestattet. Zudem war es den Testpersonen möglich, max. 500 ml Mineralwasser bis zum Ende der Beobachtung zu trinken. Toilettengänge waren nur in begrenztem Umfang und nur direkt nach einer Blutentnahme möglich.

Um 14.00 Uhr wurde den Teilnehmern eine intravenöse Verweilkanüle gelegt, über welche sie mittels eines Infusionsbestecks an einen Infusomat (Infusomat[®] fm, Typ 871942/0, B/Braun Melsungen AG) mit automatischem Tropfenzähler angeschlossen wurden. Um den intravenösen Zugang offen zu halten, wurde isotone Kochsalzlösung (NaCl 0,9 %) mit einer Flussrate von 50 ml/h infundiert. Ebenfalls um 14.00 Uhr erfolgte an jedem Untersuchungstag die Gabe von 3g Metyrapon (Metopiron[®], Novartis, London, United Kingdom), welches per os (p. o.) mit einem Glas Milch oder Kakao eingenommen wurde, um eventuellen Nebenwirkungen in Form von Magenbeschwerden vorzubeugen.

Im weiteren Untersuchungsablauf variierten jeweils am ersten und am zweiten Untersuchungstag zwei unterschiedliche Bedingungen, die einfach- blind, randomisiert und balanciert durchgeführt wurden. Die Bedingung 1 beinhaltete eine Placebo-Gabe p. o. um 15.00 Uhr, als Bedingung 2 wurden 0,5 mg Fludrocortison (Astonin[®]H, Merk AG, Darmstadt, Deutschland) um 15.00 Uhr p. o. verabreicht (siehe Tabelle 2).

	Bedingung 1	Bedingung 2
14 Uhr	3 g Metyrapon p. o.	3 g Metyrapon p. o.
15 Uhr	Placebo p. o.	0,5 mg Fludrocortison p. o.

Tabelle 2-Versuchsplan

Die Blutentnahmen von jeweils 10 ml Vollblut über den intravenösen Zugang 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 jeweils halbstündigen Abständen. Hierbei wurden jeweils die ersten 3-4 ml verworfen, um den Verdünnungseffekt durch die Kochsalzlösung möglichst gering zu halten. Die Proben wurden auf Eis gelagert und sofort weiterverarbeitet (siehe 3.6). Parallel zu den Blutentnahmen wurden die Kreislaufparameter Blutdruck und Herzfrequenz über ein vollautomatisches Blutdruck- und Pulsmessgerät (Dinamap[®] Compact T, Johnson & Johnson Medical Inc., United Kingdom) registriert.

3.6 Hormonbestimmungen

Die entnommenen Blutproben wurden zur Plasmagewinnung 10 Minuten lang bei 4 °C und 4000 Umdrehungen pro Minute (Upm) zentrifugiert (Zentrifuge: Sigma 4K15, Schnakenberg Medizin & Labortechnik GmbH). Das so gewonnene Plasma wurde unter kontinuierlicher Kühlung zur späteren Hormonkonzentrationsbestimmung in Safelockgefäße pipettiert und sofort bei -80 °C bis zur weiteren Analyse gelagert.

Voraussetzung zur Beurteilung einer bestimmten Substanz ist ihr qualitativer und quantitativer Nachweis. Somit müssen die Nachweisverfahren sowohl sensitiv als auch spezifisch für das jeweilige Protein sein. Die sensitivste Methode Antigenkonzentrationen zu messen, repräsentiert der Radioimmunassay (RIA). Der kompetitive Radioimmunassay beruht auf der Antigen-Antikörper-Reaktion und ist in der Lage Antikörperkonzentrationen von 0,5 pg/ml nachzuweisen.

3.6.1 Bestimmung von ACTH

Aus den Plasmaproben wurde die Konzentration von ACTH mittels Immunoradiometrischem Assay (IRMA) ACTH-Kit (International Nicols Institute Diagnostics GmbH, Bad Nauheim) bestimmt. Hierbei wurden 200 µl Plasma 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. Während einer Inkubationszeit bildeten sich J^{125} -Antikörper-Antigen-Antikörper-Komplexe. Anschließend wurden die radioaktiv markierten Antigen-Antikörper-Komplexe im Gamma-Counter (Riastar[®], Canberra Packard GmbH) gemessen und quantifiziert.

Die gemessenen counts per minute (cpm) sind hierbei direkt proportional zur Konzentration des ACTH in der Probe, d. h. je mehr cpm, desto mehr Hormon ist vorhanden. Anhand einer Standardkurve mit bekannten Hormonkonzentrationen (Standards) lässt sich einer bestimmten Anzahl an cpm jeweils eine bestimmte Hormonkonzentration zuordnen. Die untere Nachweisgrenze lag bei 2 pg/ml.

3.6.2 Bestimmung von Cortisol

Aus den Plasmaproben wurde die Konzentration von Cortisol mittels Radioimmunassay Cortisol RIA-Kit (DRG Instruments GmbH, Marburg) bestimmt. Hierbei wurden 25 µl Plasma in ein Messröhrchen gegeben, welches mit einem spezifischen Cortisol-Antikörper beschichtet war und mit 1 ml eines radioaktiven Tracers versetzt, welcher J^{125} -radioaktiv markierte Antikörper enthielt. Nach einer Inkubationszeit binden sich beide Antikörper an das Cortisolmolekül (Antigen). Der verbliebene Überstand wurde abgegossen und die markierten Antigen-Antikörper-Komplexe im Röhrchen mit Hilfe des Gamma-Counters (Riastar[®], Canberra Packard GmbH) gemessen. Die gemessenen counts per minute (cpm) sind hierbei direkt proportional zur Konzentration des Cortisols in der Probe. Anhand einer Standardkurve mit bekannten Hormonkonzentrationen lässt sich einer bestimmten Anzahl an cpm jeweils eine bestimmte Hormonkonzentration zuordnen. Die untere Nachweisgrenze lag bei 0,5 ng/ml.

3.6.3 Bestimmung von 11-Desoxycortisol

Aus den Plasmaproben wurde die Konzentration von 11-DOC mittels Radioimmunassay 11-DOC RIA-Kit (DRG Instruments GmbH, Marburg) bestimmt. Das Prinzip dieses Radioimmunoassays basiert auf der Konkurrenz zwischen J^{125} -markiertem 11-DOC und nicht radioaktiv-markiertem 11-DOC um eine begrenzte Anzahl an Bindungsstellen eines spezifischen Antikörpers. Die 11-DOC-Konzentration wird hierbei indirekt über die Menge an radioaktiv markiertem 11-DOC bestimmt. Hierbei wurden 10 μ l Plasma mit einer Lösung aus radioaktiv markiertem 11-DOC und 11-DOC-Antikörpern versetzt. Nach einer Inkubationszeit erfolgte mittels der Doppelantikörpermethode die Bindung freier Antikörper, wobei der Lösung ein Antikörper gegen 11-DOC-Antikörper im Überschuss zugegeben wurde. Die so entstandenen Komplexe wurden durch Zentrifugieren (20 Minuten bei 4 °C und 3000 U/Min.) abgetrennt und die Radioaktivität im Niederschlag des Teströhrchens mittels eines Gamma-Counters gemessen. Die gemessenen cpm sind hierbei umgekehrt proportional zur Konzentration des 11-DOC in der Probe, d. h. je weniger cpm, desto mehr Hormon ist vorhanden. Anhand einer Standardkurve mit bekannten Hormonkonzentrationen lässt sich einer bestimmten Anzahl an cpm jeweils eine bestimmte Hormonkonzentration zuordnen. Die untere Nachweisgrenze lag bei 0,5 ng/ml.

Die kontinuierliche Qualitätskontrolle ergab für alle Hormonbestimmungen eine Inter- und Intraassayvariabilität von jeweils weniger als 8 %.

3.7 Statistische Datenanalyse

Die Daten aller 22 Teilnehmer konnten in die statistische Auswertung aufgenommen werden. Die Plasmahormonkonzentrationen vor Medikamentenapplikation, um 14.00 Uhr, wurden als Basiswert zugrunde gelegt.

Zur Evaluation der Zeit- und Behandlungseffekte bezüglich der endokrinen Parameter wurden die nachfolgend aufgeführten Indikatoren herangezogen:

- Die Fläche unter der Kurve (AUC = Area Under the Curve) nach Abzug des linearen Hintergrundes
- Die maximale Veränderung der Hormonkonzentration im Bezug zum Basiswert (DELTA)

Um die gruppenspezifischen Unterschiede zwischen PTSD-Patienten und einer Kontrollgruppe bezüglich der Zeit- und Behandlungseffekte auf die endokrinen Parameter zu untersuchen, wurde eine multivariate Varianzanalyse (multiple analysis of variance = MANOVA) durchgeführt. Dabei waren sowohl „Zeit“ als auch „Behandlung“ (Placebo vs. Fludrocortison) intraindividuelle Faktoren, während die „Gruppenzugehörigkeit“ (PTSD-Patienten vs. Kontrollgruppe) einen interindividuellen Faktor darstellte.

Zeigten sich signifikante Unterschiede in der MANOVA, so wurden univariable post-hoc F-Tests angewandt, um die Variable herauszuarbeiten, die ausschlaggebend zu dem Ergebnis beigetragen hat. Unterschiede zwischen den beiden Behandlungen oder zwischen den Zeitintervallen wurden mit Hilfe von Kontrasten überprüft.

Als Signifikanzniveau wurde $\alpha = 0,05$ akzeptiert. Alle weiterführenden Tests (= univariate F-Tests und Tests mit Kontrasten) wurden unter Berücksichtigung eines herabgesetzten Signifikanzniveaus (mittels der Bonferroni-Methode) berechnet, um den Fehler erster Art (Typ 1) kleiner bzw. gleich 0,05 zu halten.

4. Ergebnisse

4.1 Endokrine Parameter

Obwohl die Metyraponapplikation wie erwartet keine wesentlichen Nebenwirkungen zur Folge hatte, wurde die Studie von zwei PTSD-Patienten wegen aufgetretener Müdigkeit und einem Benommenheitsgefühl jeweils nach dem ersten Untersuchungstag abgebrochen. Beiden Teilnehmern wurde am ersten Tag Placebo verabreicht. Somit wurden 11 Patienten, denen Placebo verabreicht wurde sowie 9 Patienten mit Fludrocortisonapplikation in die Studie eingeschlossen.

4.1.1 ACTH

(siehe Diagramm 1)

Erwartungsgemäß kam es durch die Metyraponprämedikation zu initial signifikant erhöhten ACTH-Werten bei beiden Behandlungen („Test mit Kontrasten“ in MANOVA, $p < 0.05$) mit deutlich erhöhten Mittelwerten im Vergleich zu den Basiswerten um 14.00 Uhr. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der ACTH-Konzentrationen um 14.00 Uhr im Vergleich zwischen PTSD-Patienten und der Kontrollgruppe (siehe Tabelle 3). In beiden Gruppen senkte Fludrocortison die ACTH-Konzentration in signifikanter Weise [Wilks Multivarianztest auf Signifikanz; Behandlungseffekt: Rohwerte: $F(3,16) = 4,54$, $p = 0,02$; normalisierte Werte: $F(3,16) = 8,96$, $p < 0,01$], jedoch trat keine Behandlungs-Gruppen-Interaktion auf [Rohwerte: $F(3,16) = 1,00$, $p = 0,42$, normalisierte Werte: $F(3,16) = 1,58$, $p = 0,23$]. D. h., es zeigte sich kein unterschiedlicher ACTH-Verlauf nach Fludrocortisonapplikation zwischen PTSD-Patienten und Kontrollprobanden bei den Rohwerten [$F(3,14) = 1,04$, $p = 0,40$]. Jedoch trat nach Normalisierung der Werte ein signifikanter Gruppeneffekt auf, was auf höhere normalisierte ACTH-Werte nach Metyraponapplikation bei PTSD-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe hinweist [$F(3,14) = 3,44$, $p = 0,04$] unabhängig von der Behandlung mit Fludrocortison oder mit Placebo.

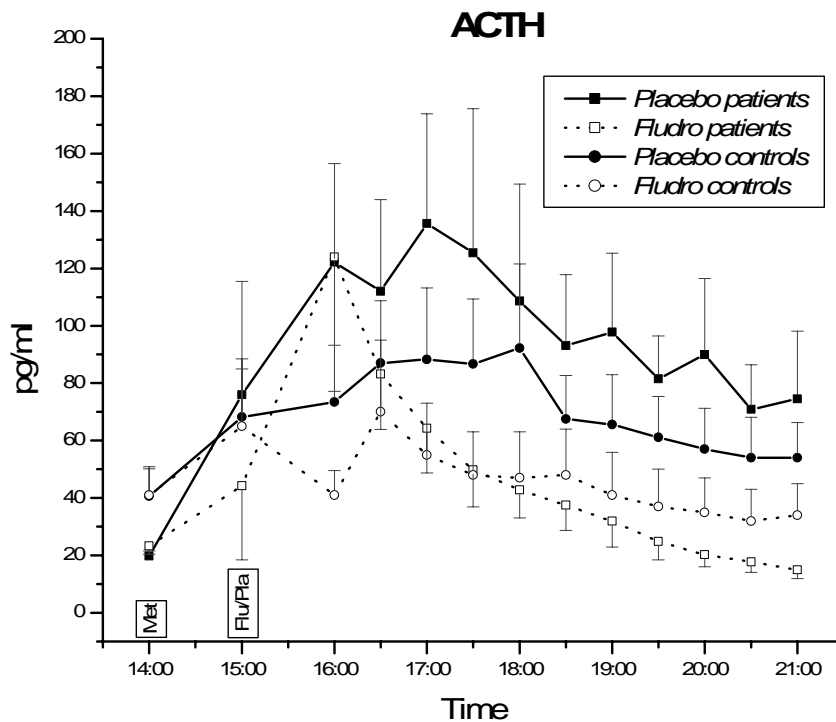


Diagramm 1: ACTH-Konzentrationen +/- Standardabweichung bei PTSD-Patienten und gesunder Kontrollgruppe nach Vorbehandlung mit 3 g Metyrapon um 14.00 Uhr und anschließender Placebo- bzw. Fludrocortisongabe p. o. um 15.00 Uhr. Met = Metyrapon, Flu = Fludrocortison, Pla = Placebo

4.1.2 Cortisol

(siehe Diagramm 2)

Metyrapon bewirkte bei beiden Behandlungen einen signifikanten Abfall der Cortisolkonzentrationen im Vergleich zum Basiswert („Tests mit Kontrasten“ in MANOVA, $p < 0,05$). Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Cortisol-Konzentration um 14.00 Uhr im Vergleich zwischen PTSD-Patienten und der Kontrollgruppe (siehe Tabelle 3). In beiden Gruppen senkte Fludrocortison im Vergleich zum Placebo die Cortisolkonzentration in signifikanter Weise [Rohwerte: $F(3,16) = 4,53$, $p = 0,02$; normalisierte Werte: $F(3,16) = 7,71$, $p < 0,01$]. Es trat jedoch keine Behandlungs-Gruppen-Interaktion auf [Rohwerte: $F(3,16) = 1,11$, $p = 0,37$, normalisierte Werte: $F(3,16) = 0,33$, $p = 0,80$]. Bei den Patienten traten signifikant höhere

Cortisolkonzentrationen unabhängig von der Behandlung mit Fludrocortison oder Placebo auf [F (3,14) = 3,31, p = 0,05] sowie höhere normalisierte Cortisolkonzentrationen auf Trendniveau [F (3,14) = 2,62, p = 0,09].

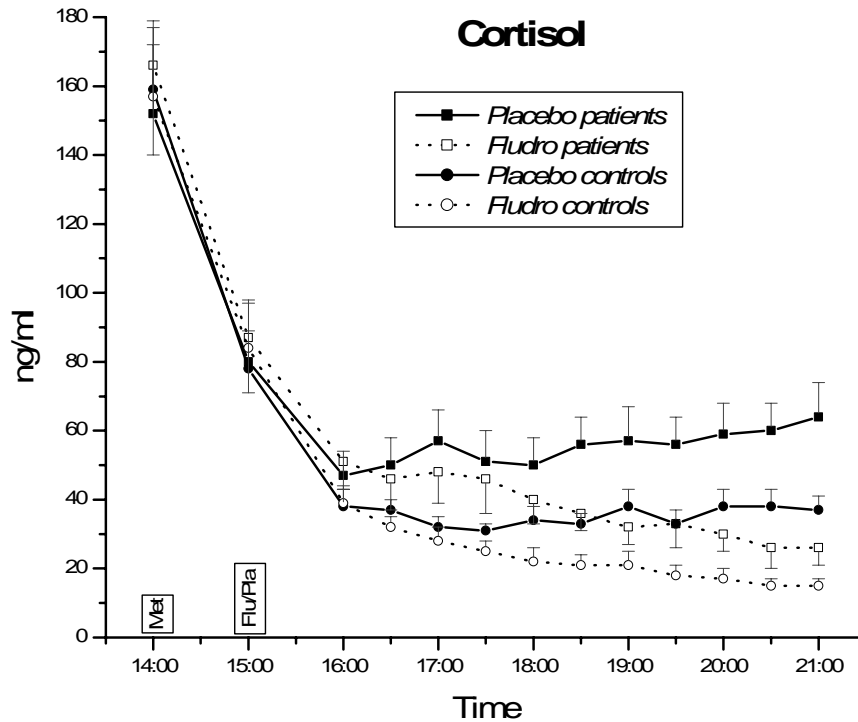


Diagramm 2: Cortisolkonzentrationen +/- Standardabweichung bei PTSD-Patienten und gesunder Kontrollgruppe nach Vorbehandlung mit 3 g Metyrapon um 14.00 Uhr und anschließender Placebo- bzw. Fludrocortisongabe p. o. um 15.00 Uhr. Met = Metyrapon, Flu = Fludrocortison, Pla = Placebo

4.1.3 11-Desoxycortisol

(siehe Diagramm 3)

Bei beiden Behandlungen kam es nach Metyraponapplikation zunächst zu einem signifikanten 11-DOC Konzentrationsanstieg im Vergleich zum Basiswert („Tests mit Kontrasten“ in MANOVA, p < 0,05). Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der 11-DOC-Konzentration um 14.00 Uhr im Vergleich zwischen PTSD-Patienten und der Kontrollgruppe (siehe Tabelle 3). In beiden Gruppen senkte

Fludrocortison die 11-DOC-Konzentration in signifikanter Weise [Rohwerte: $F(3,16) = 7,41$, $p < 0,01$; normalisierte Werte: $F(3,16) = 6,90$, $p < 0,01$], jedoch trat keine Behandlungs-Gruppen-Interaktion auf [Rohwerte: $F(3,16) = 1,49$, $p = 0,26$, normalisierte Werte: $F(3,16) = 2,13$, $p = 0,13$]. Während keine Gruppendifferenzen bezüglich der 11-DOC Rohwerte auftraten [$F(3,14) = 2,18$, $p = 0,14$], fanden sich bei den PTSD-Patienten erhöhte normalisierte 11-DOC-Konzentrationen nach Metyraponapplikation unabhängig von nachfolgender Behandlung mit Fludrocortison oder Placebo [$F(3,14) = 5,54$, $p = 0,01$].

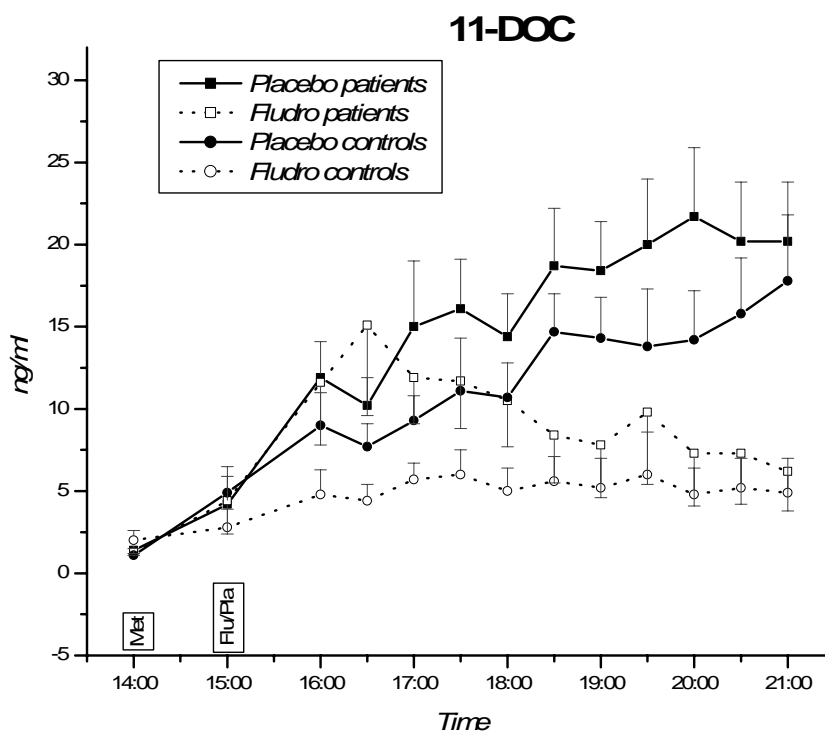


Diagramm 3: 11-Desoxycortisolkonzentrationen +/- Standardabweichung bei PTSD-Patienten und gesunder Kontrollgruppe nach Vorbehandlung mit 3 g Metyrapon um 14.00 Uhr und anschließender Placebo- bzw. Fludrocortisongabe p. o. um 15.00 Uhr. Met = Metyrapon, Flu = Fludrocortison, Pla = Placebo

Tabelle 3 : Endokrine Parameter

	Metyrapon + Placebo	Metyrapon + Fludrocortison
<u>PATIENTEN</u>		
<u>ACTH</u>		
Basiswerte [pg/ml]	19,8 ± 1,8	23,3 ± 2,9
AUC-Werte [AU]	308,2 ± 141,7	254,8 ± 181,8
Delta-Werte [pg/ml]	167,1 ± 36,4	142,0 ± 43,8
<u>CORTISOL</u>		
Basiswerte [ng/ml]	152,7 ± 26,9	165,9 ± 26,0
AUC-Werte [AU]	-183,5 ± 68,8	-162,9 ± 81,4
Delta-Werte [ng/ml]	70,4 ± 11,3	69,4 ± 12,1
<u>11-DESOXYCORTISOL</u>		
Basiswerte [ng/ml]	1,4 ± 0,1	1,3 ± 0,2
AUC-Werte [AU]	40,5 ± 13,7	51,3 ± 18,9
Delta-Werte [ng/ml]	23,2 ± 4,2	21,2 ± 5,0
<u>KONTROLLGRUPPE</u>		
<u>ACTH</u>		
Basiswerte [pg/ml]	40,6 ± 9,6	41,3 ± 9,9
AUC-Werte [AU]	129,5 ± 165,3	-32,35 ± 126,3
Delta-Werte [pg/ml]	120,4 ± 28,6	73,0 ± 24,2
<u>CORTISOL</u>		
Basiswerte [ng/ml]	159,1 ± 18,0	157,5 ± 15,2
AUC-Werte [AU]	-218,1 ± 57,5	-240,1 ± 53,3
Delta-Werte [ng/ml]	54,5 ± 10,3	72,8 ± 10,3
<u>11-DESOXYCORTISOL</u>		
Basiswerte [ng/ml]	1,1 ± 0,1	2,0 ± 0,6
AUC-Werte [AU]	3,0 ± 10,2	14,0 ± 7,1
Delta-Werte [ng/ml]	22,2 ± 3,2	10,3 ± 2,3

AU = Arbitrary Units, alle Werte sind Mittelwerte +/- Standardabweichung

AUC = Area under the curve

4.2 Nebenwirkungen

Es wurden keine wesentlichen Nebenwirkungen beobachtet. Gastrointestinale Beschwerden oder Übelkeit traten bei keinem der Teilnehmer auf. 20 Teilnehmer beschrieben leichten Schwindel, Müdigkeit oder leichte Benommenheit etwa eine Stunde nach Metyraponeinnahme beginnend, wobei die Beschwerden nach längstens zwei Stunden wieder vollständig abgeklungen waren.

4.3 Kardiovaskuläre Parameter

Es zeigten sich keine signifikanten Veränderungen des Pulses oder des Blutdrucks bzw. keine Gruppenunterschiede bezüglich dieser Variablen während des gesamten Ablaufs der Studie.

5. Diskussion

Im Rahmen dieser placebokontrollierten Studie wurde erstmals nach Metyraponvorbehandlung ein spezifischer MR-Agonist in seiner Wirkung auf die hippocampalen MR der LHPA-Achse bei Patienten mit PTSD im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe untersucht. Hierbei fanden sich nach Metyraponapplikation signifikant erhöhte ACTH- und Cortisolwerte, entsprechend einer verstärkten LHPA-Aktivität bei den PTSD-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Zudem konnte gezeigt werden, dass der synthetische Mineralocorticoidagonist Fludrocortison im Vergleich zum Placebo nach Vorbehandlung mit Metyrapon eine signifikante inhibitorische Wirkung auf Plasmawerte von ACTH, Cortisol und 11-DOC, sowohl bei den PTSD-Patienten als auch bei der gesunden Kontrollgruppe aufweist. Dies ist mit einer tonisch-inhibierenden Funktion hippocampaler Mineralocorticoidrezeptoren auf die Aktivität der LHPA-Achse vereinbar. Jedoch ließ sich, entgegen unserer Hypothese, kein Gruppenunterschied bezüglich der inhibierenden Funktion hippocampaler MR auf die Aktivität der LHPA-Achse nachweisen.

Unsere Ergebnisse der erhöhten LHPA-Aktivität bei PTSD nach Metyraponverabreichung decken sich mit denen einer früheren Studie, in der ebenfalls erhöhte ACTH- und Cortisolwerte bei PTSD nach Metyraponapplikation registriert wurden (Yehuda et al 1996). Allerdings stehen sie zunächst in scheinbarem Widerspruch zu denen zweier weiterer Studien, in denen über eine verminderte ACTH-Antwort auf Metyrapon bei Patienten mit PTSD berichtet wurde (Neylan et al 2003, Otte et al eingereicht). Kellner et al (2004) konnte hingegen keine Unterschiede in der LHPA-Aktivität nach Metyraponverabreichung zwischen PTSD Patienten und gesunden Kontrollprobanden finden. Unsere Ergebnisse sind nur schwer mit den letztgenannten Studien zu vergleichen, da in den Vorstudien die endokrinen Parameter erst am Morgen des nächsten Tages nach Verabreichung von Metyrapon bestimmt wurden. Yehuda et al (1996) spekulierte, dass die sofortig ansteigende ACTH-Antwort bei PTSD nach Absenken des Cortisolspiegels durch Metyrapongabe durch den Wegfall des erhöhten Cortisol-medierten negativen Feedbacks begründet liegt. Somit wäre es möglich, dass die Metyraponverabreichung initial wegen des Wegfalls der erhöhten negativen Feedbackreaktion zu einer verstärkten ACTH-Antwort führt, wie in der jetzigen und einer weiteren Studie demonstriert (Yehuda et al 1996), und dass nach Stunden, wenn der Cortisolspiegel wieder reaktiv steigt, eine erhöhte

Feedback-Aktivität bei PTSD zu niedrigeren ACTH-Spiegeln führt, wie schon in zwei früheren Studien gezeigt werden konnte (Neylan et al 2003, Otte et al eingereicht).

Gesing et al (2001), Ladd et al (2004) und Müller et al (2003) konnten im Tierexperiment nach Stressexposition einen signifikanten Anstieg der MR-Dichte im Hippocampus mit anschließend funktionell verminderter LHPA-Aktivität verzeichnen. Diese Ergebnisse legen nahe, dass MR einer dynamischen Regulation unterliegen, welche durch Stressoren ausgelöst und durch adaptive Mechanismen im Gehirn moduliert werden können (Reul et al 2000). Weiterhin weisen einige Studien darauf hin, dass die LHPA-Achsenstörungen bei depressiven Patienten während des circadianen Nadirs am ausgeprägtesten ist, also während genau der Zeitspanne in der vor allem die hochaffinen MR im Hippocampus für die tonische Inhibition der LHPA-Achse verantwortlich gemacht werden (Young et al 1994). In einer kürzlich veröffentlichten Studie beschreibt Young et al (2003) trotz hoher Basis cortisolwerte funktionell verstärkte, aktive Mineralocorticoidrezeptoren bei depressiven Patienten und brachte diese sogar direkt mit dem Pathomechanismus der Depression in Verbindung.

Kellner et al (2002) hingegen konnten beim Vergleich der MR-Aktivität von PTSD-Patienten und einer Kontrollgruppe keine Unterschiede feststellen. So ließ sich auch in dieser Studie, entgegen unserer Hypothese, keine veränderte Funktion der MR bei Patienten mit PTSD im Sinne einer verstärkten inhibierenden Funktion hippocampaler MR auf die Aktivität der LHPA-Achse nachweisen. Im Gegensatz dazu konnte in verschiedenen Tierexperimenten nach Stressexposition unter permissiver CRH-Wirkung ein signifikanter Anstieg der MR-Dichte im Hippocampus verzeichnet werden (s. o.). Von besonderer Bedeutung in diesen Studien ist, dass die vermehrte MR-Anzahl mit einer anschließend funktionell verminderten LHPA-Aktivität vergesellschaftet war.

Man könnte nun spekulieren, dass hier die MR-Dichte als direkte Stressantwort hochreguliert wird, um den starken Anstieg von Cortisol und CRH einzudämmen. Allerdings betrug die durchschnittliche Krankheitsdauer in unserer Studie 8,8 Jahre und möglicherweise spielen bei diesem chronischen Krankheitsverlauf andere regulatorische Mechanismen der LHPA-Regulation bei PTSD eine Rolle. Zukünftige Studien sollten die MR-Funktion beim Menschen zeitlich näher zu einem traumatischen Ereignis untersuchen.

Einige Limitationen unserer Studie sollten beachtet werden. So schränkt die kleine Stichprobengröße unsere Power ein, Gruppenunterschiede bezüglich des MR-medierten Feedbacks aufzudecken. Allerdings konnten wir auch mit dieser Gruppengröße einen differentiellen Effekt des Metyrapons unabhängig von Fludrocortison oder Placebo zwischen PTSD Patienten und gesunden Kontrollprobanden zeigen.

Fludrocortison besitzt zwar eine geringe glucocorticoide Wirkkraft, seine mineralocorticoide Wirkkraft ist jedoch ca. 12-mal so stark und seine Affinität zu MR ist damit sogar stärker als die des natürlichen Mineralocorticoids Aldosteron (Agarwal et al 1977). Vor diesem Hintergrund untersuchte die Arbeitsgruppe des Neurobiologischen Labors des UKE, in dem auch diese Studie durchgeführt wurde, bereits die hemmende Wirkung von Fludrocortison (0,5 mg) auf die LHPA-Aktivität während der Nacht an gesunden Probanden. Es konnte hierbei keine inhibitorische Wirkung auf die Cortisolwerte trotz der hinreichend langen HWZ von 18-36 Stunden nachgewiesen werden (Jahn et al, unveröffentlichte Untersuchungen). Dies spricht gegen eine relevante GR-Wirkung des Fludrocortison. Im Gegensatz dazu senkt Dexamethason, ein starker GR-Agonist, der den Großteil seiner hemmenden Wirkung über GR in der Hypophyse ausübt (Cole et al 2000), Cortisol über Nacht.

Somit erscheint es unwahrscheinlich, dass unser negatives Ergebnis dadurch verursacht wurde, dass Fludrocortison nicht zur spezifischen Untersuchung der MR-Funktion geeignet ist.

Zusammenfassend konnten wir signifikant erhöhte ACTH- und Cortisolwerte nach Metyraponapplikation, entsprechend einer verstärkten LHPA-Aktivität bei den PTSD-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe registrieren, jedoch zeigte sich kein Gruppenunterschied bezüglich der inhibierenden Funktion hippocampaler MR auf die Aktivität der LHPA-Achse.

Um Dysregulationen der LHPA-Achse auszugleichen, wurde bereits von verschiedenen Forschergruppen der therapeutische Einsatz von modulierenden Substanzen untersucht. 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) und Spironolacton, ein MR-Antagonist, mindert die antidepressive Wirkung des Amitryptilins, wenn es

zusätzliche zur bereits bestehenden antidepressiven Therapie des Patienten verabreicht wird (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 pharmakologische Behandlung von PTSD-Patienten bieten kann. Nicht nur aus diesem Grund werden die Mineralocorticoidrezeptoren des Hippocampus weiterhin ein interessantes Forschungsfeld in der Neuropsychiatrie darstellen.

6. Zusammenfassung

Im Tierexperiment konnte bereits ein eindeutiger inhibitorischer Effekt der hippocampalen Mineralocorticoidrezeptoren (MR) auf die Limbisch-Hypothalamisch-Hypophysär-Adrenale (LHPA)-Achse nach Stressexposition festgestellt werden aber nur eine (negative) Studie untersuchte bisher die MR-Funktion bei Patienten mit PTSD. In der aktuellen Studie wurde erstmals ein spezifischer MR-Agonist (Fludrocortison) in seiner Wirkung auf die hippocampalen MR der LHPA-Achse bei Patienten mit PTSD im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe untersucht. Dies sollte klären, ob eine erhöhte Aktivität der MR-vermittelten negativen Rückkopplung bei PTSD besteht und damit einen weiteren Hinweis zur Pathophysiologie dieser Erkrankung geben kann.

Ein neu entwickelter Metyrapon-Fludrocortison-Test wurde zur Überprüfung dieser Hypothese bei 11 Patienten mit chronischer PTSD und 11 nach Alter und Geschlecht vergleichbaren gesunden Kontrollprobanden jeweils an zwei Terminen mit wöchentlichen Abständen durchgeführt. Um den Glucocorticoid-Effekt auf die LHPA-Achse zu minimieren, wurde ein Zeitraum (14.00 bis 21.00 Uhr) nahe des circadianen Nadirs als Untersuchungsphase gewählt und die endogene Cortisolsekretion zusätzlich durch Prämedikation mit 3 g Metyrapon erniedrigt. Nach einem einfach-blinden, randomisierten, balancierten Muster wurde anschließend 0,5 mg Fludrocortison oder Placebo verabreicht. Die Blutentnahmen erfolgten von 14.00 bis 16.00 Uhr stündlich, ab 16.00 Uhr halbstündlich. Neben ACTH als Zielparame-ter der LHPA-Achsenaktivität wurden die Plasmakonzentrationen von Cortisol und 11-DOC bestimmt. Die statistische Datenanalyse wurde mittels multivariater Varianzanalyse (MANOVA) durchgeführt.

Nach Metyraponapplikation konnten signifikant erhöhte ACTH- und Cortisolwerte, entsprechend einer verstärkten LHPA-Aktivität bei den PTSD-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe dokumentiert werden. Zudem konnte gezeigt werden, dass der synthetische Mineralocorticoidagonist Fludrocortison im Vergleich zum Placebo nach Vorbehandlung mit Metyrapon eine signifikante inhibitorische Wirkung auf Plasmawerte von ACTH, Cortisol und 11-DOC, sowohl bei den PTSD-Patienten als auch bei der gesunden Kontrollgruppe aufweist. Dies ist mit einer tonisch-inhibierenden Funktion hippocampaler Mineralocorticoidrezeptoren auf die Aktivität der LHPA-Achse während des Zeitraumes der geringsten Glucocorticoidkonzentration vereinbar. Jedoch ließ sich, entgegen unserer Hypothese, kein Gruppenunterschied im Sinne einer verstärkten inhibierenden Funktion hippocampaler MR auf die Aktivität der LHPA-Achse bei PTSD nachweisen.

7. Literaturverzeichnis

- Agarwal MK, Coupry F, Philippe M (1977)
Physiological activity and receptor binding of 9 α -fludrocortisone.
Biochem Biophys Res Commun 78:747-753
- Aguilera G, Rabadan-Diehl C, Nikodemova M (2001)
Regulation of pituitary corticotrophin releasing hormone receptors.
Peptides 22:769-774
- 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, 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 corticotrophin-releasing hormone levels and adrenocortical
activity in combat veterans with posttraumatic stress disorder.
Am J Psychiatry 156:585-588

- 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 coordinating 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 DJ, Randall P, Scott TM, Bronen RA, Seibyl JP, Southwick SM,
Delaney RC, McCarthy G, Charney DS, Innis RB (1995)
MRI-based measurement of hippocampal volume in patients with
combat-related posttraumatic stress disorder.
Am J Psychiatry 152:973-981

- 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 154:624-662

- Cole MA, Kim PJ, Kalman BA, Spencer RL (2000)
Dexamethasone suppression of corticosteroid secretion: evaluation of the site of action by receptor measures and functional studies.
Psychoneuroendocrinol. 25:151–167.

- de Kloet ER (1991)
Brain corticosteroid receptor balance and homeostatic control.
Frontiers Neuroendocrinol 12:95-164

- de Kloet ER and Derijk R (2004)
Signaling pathways in brain involved in predisposition and pathogenesis of stress-related disease: Genetic and kinetic factors affecting the MR/GR balance.
Ann NY Acad Sci 1032:14-34

- de Kloet ER, Vreugdenhill E, Oitzl MS, Joels M (1998)
Brain corticosteroid receptor balance in health and disease.
Endocrine Rev 19:269-301

- 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 78:570-577

- de Leon MJ, Mc Rae T, Tsai JR, George AE, Marcus DL, Freedman M, Wolf AP, McEwen B (1988)
Abnormal cortisol response in Alzheimer's disease linked to hippocampal Atrophy.
Lancet 2:391-392

- 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 hypothalamu-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, Heuser I (1998)
Mineralocorticoid receptor also modulates basal activity of hypothalamus-pituitary-adrenocortical system in humans.
Neuroendocrinol 68:355-360

- Dodt 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

- Ehlert U, Wagner D, Heinrichs M, Heim C (1999)
Psychobiologische Aspekte der Posttraumatischen Belastungsstörung.
Der Nervenarzt 70:773-779

- Evans RM and Arriza JL (1989)
A molecular framework for the actions of glucocorticoid hormones in the nervous system.
Neuron 2:1105-1112

- 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 21:185-194

- 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

- First MB, Spritzer RL, Gibbon M, Williams JBW (1996)
Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis Disorders.
Biometrics Research Dept., New York State Psychiatric Institute

- Gesing A, Bilang-Bleuel A, Droste SK, Linthorst ACE, Holsboer F, 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.
Ann N Y Acad Sci 433-441

- Goldmann MB and 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 268:865-873
- Halbreich U, Asnis GM, Shindledecker R, Zumoff B, Nathan RS (1985)
Cortisol secretion in endogenous depression. I. Basal plasma levels.
Arch Gen Psychiatry 42:904-908
- Herman JP, Schäfer MKH, Young EA, Thompson R, Douglass J, Akil H, 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 25:513-5

- Holsboer F (1999)
The rationale for corticotropin-releasing hormone receptor (CRH-R) Antagonists to treat depression and anxiety.
J Psychiat Res 33:181-214

- Holsboer F and Barden N (1996)
Antidepressants and hypothalamus-pituitary-adrenocortical regulation.
Endocrine Rev 17:187-205

- Jacobson L and 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 50:238-245

- Kellner M and Yehuda R (1999)
Do panic disorder and posttraumatic stress disorder share a common psychoneuroendocrinology?
Psychoneuroendocrinol 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
- Kellner M, Otte C, Yassouridis A, Schick M, Jahn H, Wiedemann K (2004)
Overnight metyrapone and combined dexamethasone/metyrapone tests in
post-traumatic stress disorder: preliminary findings.
Eur Neuropsychopharmacol 14:337-339
- Kessler RC, Sonnega A, Bromet E, Hughes M, Nelson CB (1995)
Posttraumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey.
Arch Gen Psychiatry 52:1048-1060
- Kim JJ and Yoon KS (1998)
Stress: metaplastic effects in the hippocampus.
Trends Neurosci 21:505-509
- Ladd CO, Huot RL, Thiruvikraman KV, Nemeroff CB, Plotsky PM (2004)
Long-term adaptations in glucocorticoid receptor and mineralocorticoid
receptor mRNA and negative feedback on the hypothalamo-pituitary-adrenal
axis following neonatal maternal separation.
Biol Psychiatry 55:367-375
- López JF, Chalmers DT, Little KY, and Watson SJ (1998)
Regulation of serotonin1a, glucocorticoid, and mineralocorticoid receptor in
Rat and human hippocampus: implications for the neurobiology of
depression.
Biol Psychiatry 43:547-573
- 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.
Nat Neurosci 1:69-73

- 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 23:921-939

- Michelson D, Chrousos GP, 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

- Müller MB, Zimmermann S, Sillaber I, Hagemeyer TP, Deussing JM, Timpl P, Kormann MS, Droste SK, Kühn R, Reul JM, Holsboer F, Wurst W (2003)
Limbic corticotropin-releasing hormone receptor 1 mediates anxiety-related behavior and hormonal adaptation to stress.
Nat Neurosci 6:1100-1107

- Nemeroff CB, Widerlov E, Bissette G, Walleus H, Karlsson I, Eklund K, Kilts CD, Loosen PT, Vale W (1984)
Elevated concentrations of CSF corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in depressed patients.
Science 226:1342-1344

- 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

- Neylan TC, Lenoci M, Maglione ML, Rosenlicht NZ, Metzler TJ, Otte C, Schöfeld FB, Yehuda R, Marmar CR (2003)
Delta sleep response to metyrapone in post-traumatic stress disorder.
Neuropsychopharmacology 28:1666-1676

- 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.
Psychoneuroendocrinol 20:655-675

- Olin B (Ed.) (1990)
Facts and Comparisons.
JB Lippincott Co, St. Louis, MO.

- Otte C, Jahn H, Yassouridis A, Arlt J, Stober N, Maass P, Wiedemann K, Kellner M (2003a)
The mineralocorticoid receptor agonist, fludrocortisone, inhibits pituitary-adrenal activity in humans after pre-treatment with metyrapone.
Life Sci 73:1835-1845

- Otte C, Yassouridis A, Jahn H, Maass P, Stober N, Wiedemann K, Kellner M (2003b)
Mineralocorticoid receptor-mediated inhibition of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in aged humans.
J Gerontol A Biol Sci Med Sci 58:B900-905

- Otte C, Hart S, Neylan T, Yaffe K, Marmar C, Mohr D (2005)
Glucocorticoid activity in human aging: a meta-analysis.
Psychoneuroendocrinol 30:80-91

- Otte C, Lenoci M, Metzler T, Yehuda R, Marmar C, Neylan T (eingereicht)
Metyrapone test, dexamethasone suppression test and 24-hour urinary cortisol
Woman with PTSD: Association with sleep parameters.
Biol Psychiatry

- 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.
Neuroendocrinol 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):637-644

- 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 274:243-256

- Reul JM, 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 JM, 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

- Sampath-Kumar R, Yu M, Khalil MW, Yang K (1997)
Metyrapone is a competitive inhibitor of 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 reductase.
J Steroid Biochem Mol Biol 62:195-199

- 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

- Seckl JR (1997)
11 β -hydroxysteroid dehydrogenase in the brain: a novel regulator of glucocorticoid action?
Front Neuroendocrinol 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

- 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

- 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, Dana RC (1976)
Metyrapone inhibition of 3H-hydrocortisone uptake and binding in various brain regions of the pig.
Neuroendocrinol 22:183-193

- 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

- Vasterling JJ, Brailey K, Constans JJ, Sutker PB (1998)
Attention and memory dysfunction in posttraumatic stress disorder.
Neuropsychology 12:125-133

- Vogt W, Fischer I, Ebenroth S, Appel S, Knedel M, Lücker PW, Rennekamp H (1971)
Zur Pharmakokinetik von 9 α -Fluorhydrocortison.
Arzneim Forsch (Drug Res) 21:1133-1143

- Wagner D, Heinrichs M, Ehlert U (1998)
Prevalence of PTSD symptoms in German professional firefighters.
Am J Psychiatry 155:1727-1732

- Wiedemann K, Jahn H, Kellner M (2000)
Effekts of natriuretic peptide upon hypothalamo-pituitary-adrenocortical system activity and anxiety behaviour.
Exp Clin Endocrinol Diabetes 108:5-13

- Wilkinson CW, Peskind ER, Raskind MA (1997)
Decreased hypothalamiv-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

- Yehuda R (2002a)
Post-Traumatic Stress Disorder.
N Engl J Med 346:108-113

- Yehuda R (2002b)
Current status of cortisol findings in post-traumatic stress disorder.
Psychiatr Clin North Am 25:341-68

- Yehuda R, Giller EL Jr, Mason JW (1993)
Psychoneuroendocrine assessment of posttraumatic stress disorder: current progress and new directions.
Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 17:541-550

- 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 152:982-986

- Yehuda R, Boisoineau 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 52:583-593

- Yehuda R, Levengood RA, Schmeidler J, Wilson S, Guo LS, Gerber D (1996)
Increased pituitary activation following metyrapone administration in posttraumatic stress disorder.
Psychoneuroendocrinol 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

8. Abkürzungen

11 β -HSD	11 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase
11-DOC	11-Desoxycortisol
Abb.	Abbildung
ACTH	Adenocorticotropes Hormon
AUC	area under the curve
BAGS	Behörde für Arbeit und Gesundheit
Bearb.-Nr.	Bearbeitungsnummer
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMI	Body Mass Index
BSG	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
bzw.	beziehungsweise
°C	Grad Celsius
ca.	circa
Cl	Chlorid
cpm	counts per minute
CRH	Corticotropin Releasing Hormon
DELTA	maximale Konzentration in Bezug zum Basiswert
DEX	Dexamethason
d. h.	das heißt
DSM-IV	Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th edition
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
EEG	Elektroencephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
et al.	lat.: et alii (= und andere)
Flu	Fludrocortison
g	Gramm
GR	Glucocorticoidrezeptoren
h	engl.: hour (= Stunde)
HHL	Hypophysenhinterlappen
HVL	Hypophysenvorderlappen
IE	Internationale Einheiten
IRMA	Immunoradiometrischer Assay

J	Jod
kg	Kilogramm
LHPA	engl.: limbic-hypothalamic-pituitary-adrenal (= limbisch-hypothalamisch-hypophysär-adrenal)
MANOVA	engl.: Multivariate Analysis Of Variance (= multivariate Varianzanalyse)
Met	Metyrapon
mg	Milligramm
Min.	Minute
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
NNM	Nebennierenmark
NNR	Nebennierenrinde
Nr.	Nummer
pg	Picogramm
Pla	Placebo
p. o.	per os = orale Gabe
PTSD	engl.: Post-Traumatic Stress Disorder (= Posttraumatische Belastungsstörung)
PVN	paraventriculärer Nucleus
RIA	Radioimmunoassay
SCID	Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis Disorders
SD	Standardabweichung
s. o.	siehe oben
U	Umdrehungen
u. a.	unter anderem
UKE	Universitätsklinik-Eppendorf

v. a.	vor allem
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 freundliche, geduldige und engagierte Unterstützung während der gesamten experimentellen sowie schriftlichen Ausarbeitungszeit.

Herrn Dr. C. Otte gilt mein ganz besonderer Dank für seine freundliche und engagierte Betreuung sowie für die stets prompte Unterstützung und die umfangreichen Anregungen und Hilfen bei der Entstehung dieser Arbeit. Sein steter Zuspruch hat so manches Mal für neuen Antrieb gesorgt.

Außerdem gilt mein Dank allen an der Durchführung des Experimentes beteiligten Mitarbeitern des Neurobiologischen 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.

Vor allem aber möchte ich meinen Eltern danken für ihre Geduld, ihre Liebe und ihren Glauben an mich. Insbesondere meinem Vater möchte ich meinen Dank aussprechen für die finanzielle Unterstützung, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Curriculum Vitae

Sima Daneshkhah
geboren am 20.11.1977
in Hamburg

Schulischer Werdegang:

1983 – 1987	Grundschule Ernst-Henning-Straße, Hamburg
1987 – 1997	Gymnasium Bornbrook, Hamburg
1997	Abitur

Berufliche Ausbildung:

1997 – 1998	Praktika zur Berufsorientierung
1998 – 2005	Studium der Humanmedizin, Universität Hamburg
2002 – 2005	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 und ihre inhibitorische Wirkung auf die Limbisch-Hypothalamisch- Hypophysär-Adrenale-Achse bei Patienten mit Posttraumatischer Belastungsstörung (PTSD)“
2005	“Mineralocorticoid receptor function in PTSD after pretreatment with metyrapone” C Otte, C Muhtz, S Daneshkhah, A Yassouridis, F Kiefer, K Wiedemann, M Kellner Biological Psychiatry (eingereicht)

Hamburg, 24. 10. 2005

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.

Hamburg, 24. 10. 2005