



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Fakultät für Klinische Medizin Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Auswirkungen der Blockade des hippocampalen
Mineralocorticoidrezeptors auf die Regulation des Hypothalamus-
Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems beim Menschen**

Autor: Matthias Müller
Einrichtung: Zentralinstitut für seelische Gesundheit Mannheim (ZI)
Doktorvater: Prof. Dr. I. Heuser

Hippocampale Mineralocorticoid- (MR) und Glucocorticoidrezeptoren (GR) regulieren die Aktivität des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindensystems (HHN-System). Um den Einfluß des hippocampalen MR auf die diurnale Aktivität des HHN-Systems beim Menschen näher zu beleuchten, erhoben wir 24-Stunden-Sekretionsprofile von ACTH und Cortisol bei 10 gesunden jungen Männern vor und nach einer achttägigen Behandlung mit dem MR-Antagonisten Spironolacton (Aldactone®, Fa. Boehringer Mannheim). Die Blutentnahmen über 24 Stunden wurden für die Bestimmung von Cortisol in 30minütigen Intervallen und für die Bestimmung von ACTH in 120minütigen Intervallen durchgeführt. Am Ende dieser Blutentnahme führten wir einen Corticotropin-Releasing-Hormon-Stimulationstest (CRH-Test) durch.

Die erreichten mittleren Plasmakonzentrationen des aktiven Spironolacton-Metaboliten Canrenon waren zu Beginn der Probengewinnung, mit 2653 ± 693 nmol/l und am Ende mit 747 ± 177 nmol/l, sehr hoch, so daß von einem effektiven Wirkspiegel im ZNS ausgegangen werden konnte. Es zeigte sich nach der Spironolactonintervention ein signifikanter Anstieg der diurnalen Minima (cortisol MIN: $37,1 \pm 13,3$ vs. $23,7 \pm 8,9$ nmol/l, $p < 0,02$) und der Mittelwerte der Plasmacortisolkonzentrationen (cortisol MEAN: $193,5 \pm 25,8$ vs. $173,0 \pm 23,0$ nmol/l, $p < 0,03$). Die diurnalen Maxima sowie die pulsatile Sekretion änderten sich jedoch nicht. Bezüglich des ACTH fanden wir einen Abfall der diurnalen Mittelwerte der Plasmakonzentrationen (ACTH MEAN: $46,2 \pm 14,4$ vs. $41,8 \pm 10,3$ pmol/l). Keinen signifikanten Unterschied ergab die ACTH- und Cortisolsekretion auf den CRH-Test vor und nach der Spironolactonmedikation.

In der Zusammenschau der Befunde ergeben sich, wie es von den Tieruntersuchungen vorherzusagen war, signifikante Effekte der MR-Antagonisierung in Zeitfenstern mit niedriger HHN-Systemaktivität. Die in unserer Studie gefundenen Ergebnisse sind den Effekten des Alterungsprozesses auf das HHN-System sehr ähnlich. Jedoch waren die Effekte der Spironolactonbehandlung eher gering. Dies lässt vermuten, daß die HHN-Systemaktivität beim Menschen durch den hippocampalen MR moduliert, aber nicht reguliert wird.