



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

Schnelle, nicht-genomische Effekte von Aldosteron auf den Barorezeptorreflex beim Menschen

Autor: Karoline Elisabeth Horisberger
Institut / Klinik: Institut für Klinische Pharmakologie
Doktorvater: Prof. Dr. M. Wehling

Eine reduzierte Barorezeptorsensitivität (BRS) hat eine prädiktive Bedeutung bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz. Eine Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems ist in die Verschlechterung der Prognose bei chronischer Herzinsuffizienz involviert, wie der positive Effekt der Gabe von ACE- (Angiotensin-Converting-Enzyme-) Hemmern bezüglich der Letalität zeigt. Dieser Zusammenhang kann dadurch erklärt werden, daß Aldosteron die BRS beim Menschen unterdrückt. Vorliegende tierexperimentelle Daten deuten dabei darauf hin, dass diese Aldosteron-Wirkung über nicht-genomische Mechanismen vermittelt wird.

Aus diesem Grund führten wir eine klinische Studie durch mit dem Ziel, eine Reduzierung der BRS durch schnelle, nicht-genomische Aldosteron-Effekte beim Menschen nachzuweisen. Zusätzlich wurden hämodynamische Wirkungen des Aldosterons mittels der Impedanzkardiographie gemessen. In einer randomisierten, doppelblinden, vierfach cross-over-Studie an 16 gesunden männlichen Probanden wurde die BRS 15 Minuten nach Bolus-Injektion von Aldosteron (0,1 mg) oder Placebo und anschließender Infusion von Aldosteron (3 µg/min) oder Placebo mittels der Phenylephrin-Methode gemessen. Sechs Stunden früher wurde der Mineralokortikoid-Rezeptor (MR-) Antagonist Kaliumcanrenoat (400 mg) oder Placebo als Prämedikation verabreicht.

Die BRS beträgt in der Placebo/Placebo-Periode $34,6 \pm 4,7$ ms/mmHg. In der Periode Placebo/Aldosteron ist die BRS mit $25,5 \pm 1,8$ ms/mmHg statistisch signifikant reduziert. In der Periode Kaliumcanrenoat/Placebo ($24,0 \pm 1,5$ ms/mmHg) wie auch in der Periode Kaliumcanrenoat/Aldosteron ($25,4 \pm 2,5$ ms/mmHg) ist die BRS ebenfalls signifikant reduziert. Statistisch signifikante Veränderungen der hämodynamischen Parameter durch Aldosteron-Gabe sind innerhalb von 18 Minuten nach der Gabe nachweisbar und nicht durch Kaliumcanrenoat hemmbar.

Diese Daten weisen darauf hin, dass die BRS durch Aldosteron durch einen schnellen, nicht-genomischen Mechanismus reduziert wird, da die kurze Zeitspanne genomische Mechanismen ausschließt. Kaliumcanrenoat blockiert diesen Effekt nicht, hat aber eine eigenständige Wirkung auf die BRS. Die hämodynamischen Veränderungen, die durch Aldosteron verursacht werden, sind durch Kaliumcanrenoat nicht hemmbar.