



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

**Akute Effekte von Aldosteron auf das kardiovaskuläre System in
Abhängigkeit vom systemischen Gefäßwiderstand**

Autor: Anette Christiane Georgens
Institut / Klinik: Institut für Klinische Pharmakologie
Doktorvater: Prof. Dr. M. Wehling

Schnelle Steroideffekte des Mineralkortikoides Aldosteron werden im Gegensatz zur klassischen Hormonwirkung nicht über den Zellkern vermittelt. Dies kann z.B. durch die Wirkung an kernlosen Zellen wie Erythrozyten und an Zellen mit durch Cycloheximid und Actinomycin D inhibierter Transkriptions- und Translationsaktivität belegt werden. Schnelle Steroideffekte lassen sich auch durch den frühen Wirkungseintritt (bis maximal vier Stunden) charakterisieren, was eine Zellkernvermittlung der Signale weitgehend ausschließt. Der Sinn dieser Effekte könnte in der Steuerung schneller Kreislaufanpassung in Stresssituationen liegen. Schon Studienergebnisse aus den 1960er Jahren belegen eine direkte Wirkung des Hormons auf das Herz-Kreislaufsystem. Bekannt ist auch die Rolle von Aldosteron bei der Entwicklung und Aufrechterhaltung der arteriellen Hypertonie durch direkte Beeinflussung der Gefäßwand mit gesteigerter Synthese von Na⁺-Kanälen. Auch gibt es Untersuchungen, die schnelle Effekte des Mineralkortikoids auf die Steigerung des systemischen Gefäßwiderstandes unter Ruhebedingungen belegen. Außerdem gibt es Hinweise auf eine Reduktion der Herzfrequenzvariabilität unter Aldosteroneinfluß. Die Aldosteronwirkung auf das Herz-Kreislaufsystem ist jedoch flüchtig und aufgrund von Gegenregulationen des Organismus schwer nachzuweisen.

In dieser doppelblinden 8-fach cross-over Untersuchung wurde die Hypothese einer Interaktion von akuten Aldosteroneffekten mit dem pharmakologisch vorstimulierten autonomen Nervensystem untersucht. Dazu wurde eine Titration des systemischen Gefäßwiderstandes an 18 Probanden durch Infusion des vasokonstriktorischen α -Agonisten Phenylephrin, des β -Blockers Esmolol und des β -Agonisten Dobutamin durchgeführt. Titrationsziel war 30% der maximalen Wirkung der Medikamente auf den systemischen Gefäßwiderstand. Danach wurde Aldosteron injiziert und die Hauptmessparameter nichtinvasiv per Monitoring des mittleren arteriellen Blutdrucks, Impedanzkardiographie und der Herzfrequenzvariabilitätsanalyse untersucht. Ziel der Studie war dabei die Untersuchung der Aldosteronwirkung auf den mittleren arteriellen Blutdruck, auf den peripheren Gefäßwiderstand (SVR), Herzminutenvolumen (CO) bzw. Herzfrequenz, sowie die HRV-Parameter pNN50 und rMSSD im Vergleich unter den genannten Vormedikationen. Durch statistische Untersuchung jeder der genannten Variablen für jeden Probanden, Periode und Zeitpunkt wurde die intraindividuelle Differenz aus Aldosteron minus Placebo gebildet. Einflussfaktoren wie Periode, Proband und mögliche Interaktion der Behandlungsperioden wurden bei der Statistik berücksichtigt. Danach wurde die AUC (Fläche unter der Kurve) für die oben angegebenen Variablen für drei verschiedene Messzeitfenster berechnet.

Im Vergleich zu Placebo kann mit der hier vorgestellten Studie erstmals die modulierende Wirkung von Aldosteron auf das Herzkreislaufsystem gezeigt werden.

Im Zeitfenster bis 12 min ist der Effekt von Aldosteron auf den mittleren arteriellen Blutdruck im Vergleich von Dobutamin gegen Esmolol ($p = 0,0093$) und von Phenylephrin gegen Esmolol ($p = 0,0026$) signifikant unterschiedlich. Aldosteron schwächt dabei die Effekte der Vormedikation ab. Der Blutdruck sinkt unter das Titrationsniveau bei Dobutamingabe und steigt bei Esmololtherapie über das Titrationsniveau hinaus an. Der Unterschied im mittleren arteriellen Blutdruck zwischen Dobutamin und Esmololgabe bleibt auch im Zeitfenster über 30 min ($p = 0,0112$) und über 40 min ($p = 0,0093$) signifikant erhalten. Aldosteron inhibiert also die blutdrucksenkende Wirkung von Esmolol und beeinflusst das Herz-Kreislaufsystem je nach vorherrschendem sympathischen bzw. parasympathischen Basistonus.

Die vorliegende Arbeit zeigt also eine zur Prämedikation gegenläufige Beeinflussung des Herzkreislaufsystems bezüglich des mittleren arteriellen Blutdrucks durch Aldosteron, die sehr wahrscheinlich über schnelle nicht genomische Effekte vermittelt wird.