

Aus dem Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie
(Direktor: Prof. Dr. Dr. Ingolf Cascorbi)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel an der Christian-Albrechts-
Universität zu Kiel

„Der Mineralokortikoidrezeptor im ZNS – ein wichtiges Zielmolekül für die
Therapie
neuro-psychiatrischer Erkrankungen“

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

Cedric Hawk Hinrichs

geboren in Kiel

Kiel, 2018

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Thomas Herdegen, Institut für Experimentelle u. Klinische Pharmakologie

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Robert Göder, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie

Tag der mündlichen Prüfung: 19.03.2019 Prof. Dr. Gohlke, Institut für Experimentelle u. Klinische Pharmakologie

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 09.01.2019

Inhalt

1. Einleitung	5
1.1 Rückblick.....	5
1.2 Sp als Koanalgetikum bei Fibromyalgie	6
1.3 Der Ausgangspunkt für diese Promotionsarbeit: Sp als Therapeutikum bei Bulimie	6
1.4 Gegenstand der Promotionsarbeit	7
2. Der MR	8
2.1 Klassifikation.....	8
2.2 Intrazellulärer Rezeptor	8
2.3 Membranständiger Rezeptor	8
2.4 Liganden des MR.....	9
2.4.1 Herkunft und Synthese endogener Liganden	9
2.4.2 Endogene Liganden und ihre Effekte	11
2.4.3 Synthetische Liganden und ihre Eigenschaften	12
2.5 Genetische Variationen des MR-Gens	13
2.5.1 SNPs: TYP I180V bewirkt überaktive HPA	13
2.5.2 SNPs: TYP S180L ist mit Hypertension assoziiert.....	13
2.5.3 Verschiedene Eigenschaften unterschiedlicher Haplotypen	14
2.5.4 Fazit	14
3. Der MR im ZNS	15
3.1 Lokalisation.....	15
3.1.1 Unterschiede zwischen Spezies und Arten.....	15
3.1.2 Radioligandbindungsstudien	16
3.1.3 Nachweis durch Antikörper	17
3.1.4 Nachweis von mRNA	17

3.1.5 Expression von 11 β -Hydroxysteroiddehydrogenase – Zielorgane von Aldosteron	18
3.2 Agonisten des MR im ZNS	19
3.2.1 Synthese der Steroide im ZNS	19
3.2.2 Übertritt von Liganden des MR und GR ins Gehirn	19
3.2.3 Nachweis von Liganden im ZNS	20
3.2.4 Fazit	21
3.3 Nicht genomische Signalwege innerhalb des ZNS	23
3.3.1 Der membranständige MR	23
3.3.2 Funktion des membranständigen MR im tierischen Hippocampus.....	24
3.3.4 Fazit	25
3.4 Variabilität der Rezeptordichte des MR im ZNS	27
3.4.1 Negatives Feedback der Kortikosteroide auf die MR-Dichte	27
3.4.3 Exkurs: Fettleibigkeit und der MR.....	27
3.4.4 Fazit	27
3.5 Physiologische Funktionen im ZNS	29
3.5.1 Lernen.....	29
3.5.2 Räumliches Denkvermögen	32
3.5.3 Long-Term-Potentiation	32
3.5.4 Angstverhalten und Risikobereitschaft	32
3.5.5 Stressreaktion und Kontrolle der HPA-Achse.....	33
3.5.6 Assoziationen mit anderen Rezeptoren/Regelkreisen.....	33
3.5.7 Fazit	36
4. HPA-Achse.....	37

4.1 Stress	37
4.2 Regulation der HPA-Achse	39
4.3 Dexamethason-Suppressions-Test (DST)	42
4.3.1 Verfahren	42
4.3.2 Resultate	42
4.3.3 Einschränkungen	43
4.4 Störungen der HPA-Achse	44
4.4.1 Mit einer Hyper- oder Hypoaktivität der HPA assoziierte Zustände	45
4.4.2 Hippocampus - Atrophie.....	46
4.4.3 Depression	46
4.4.4 Bei posttraumatischen Störungen	47
4.4.5 Missbrauch in der Kindheit.....	47
4.4.6 Anorexia nervosa	48
4.4.7 Bulimia nervosa.....	49
5. Der MR im Zusammenhang mit psychiatrischen Erkrankungen	54
5.1 Hyperaldosteronismus	54
5.1.1 Depression	54
5.1.2 Manische Depression	55
5.1.3 Anorexia nervosa	55
5.1.4 Schizo-affektive Störung.....	55
5.2 Veränderung der Rezeptorexpression	56
6. Wirkung von Spironolacton im ZNS.....	57
6.1 Pharmakokinetik- und Dynamik	57
6.2 Spironolacton bei psychiatrischen Erkrankungen	58

6.2.1 Alleinige Medikation	59
6.2.2 Add-On-Therapie.....	59
6.3 Therapie am Androgenrezeptor	60
6.4 MR und Spironolacton bei erhöhtem BMI	60
6.5 Fazit.....	62
7. Zusammenfassung.....	63
7.1 Klinische Aspekte	64
7.2 Spironolacton, ein neues altes neuropsychiatrisches Therapeutikum	64
7.3 Anhang: Spironolacton bei Bulimie	65
Quellen	66
Lebenslauf.....	Fehler! Textmarke nicht definiert.

1. Einleitung

1.1 Rückblick

Der Wirkstoff Spironolacton (Sp) ist ein Antagonist des Mineralokortikoid-Rezeptors (MR) sowie ein Antagonist des Androgen-Rezeptors (AR) und Modulator des Progesteron-Rezeptors.

Sein Hauptindikationsgebiet ist der primäre und sekundäre Hyperaldosteronismus einschließlich der Herzinsuffizienz (hier gegen das kardiale aldosteronerge Remodelling). Schon frühzeitig wurden immer wieder positive therapeutische Effekte auf verschiedene endokrine und neuropsychische Störungen und Dysfunktionen beobachtet wie affektive Verstimmungen, Schlafstörungen, dysfunktionale Stressachse oder Essstörungen ^{1,2}. Im anglo-amerikanischen Raum wird Sp immer noch regelmäßig mit gynäkologisch-antiandrogenen Indikationen eingesetzt, während in Deutschland bis vor wenigen Jahren sein Einsatz auf die zumeist hepatisch bedingte Kernindikation beschränkt blieb.

Das neurobiologische Grundwissen, dass Neurosteroiden ihre Funktion in der Stressachse maßgeblich über Bindung an den MR realisieren, ist nach wie vor weitgehend unbekannt, ebenso wie der Befund, dass das limbische System in großem Ausmaß den MR exprimiert. Daher sollte es eigentlich nicht verwundern, dass Sp über Hemmung des MR und außerdem noch durch Hemmung des AR (der bei zahlreichen psycho-endokrinen gynäkologischen Krankheiten hyperaktiviert ist) therapeutisch erwünschte Effekte auf psycho-vegetative bzw. endokrine Störungen haben sollte.

In Deutschland ist dieser therapeutische Wirkungskreis jedoch fast vollständig in Vergessenheit geraten.

1.2 Sp als Koanalgetikum bei Fibromyalgie

2014 beschrieb eine Anwendungsbeobachtung von Wernze und Herdegen die substanzielle therapeutische Wirkung von Sp bei Fibromyalgie¹, die von einem begleitenden Editorial als hochinteressante und relevante pharmakologische Alternative kommentiert wurde³. Seit 2017 läuft am UKSH Kiel eine doppelt-blinde randomisierte Studie zum Einsatz von Sp bei Fibromyalgie (Akronym ESiF, EudraCT-Nr. 2014-003350-13).

1.3 Der Ausgangspunkt für diese Promotionsarbeit: Sp als Therapeutikum bei Bulimie

Im Jahr 2000 hatte Prof. Dr. med. Heinrich Wernze, der Doktorvater und akademischer Lehrer von Prof. Dr. med. Th. Herdegen, meinem Doktorvater und Betreuer dieser Arbeit, über die schnelle und langanhaltende Wirkung von Sp bei Patientinnen mit Bulimie berichtet, die teilweise unmittelbar nach Einnahme von Sp begann⁴.

Nach seiner Pensionierung betreute Prof. Wernze zahlreiche Frauen mit Bulimie, die teilweise von Kollegen an ihn verwiesen wurden. Er protokollierte den Therapieerfolg von Sp mittels eines standardisierten BKSE-Fragebogens (ergänzt durch einen umfangreichen Aufklärungsbogen) ungefähr ab dem Jahr 2002 und bis 2012, als er krankheitsbedingt seine privatärztliche Tätigkeit beendete.

Prof. Wernze erhob bei 86 Patienten Fragebögen-Sätze: 1. Fragebogen vor Therapiebeginn sowie nach 3 d, 14 d, 4 Wochen, 8 Wochen und nach 4 Monaten.

Von diesen 86 Patienten zeigten ca. 2/3 eine schnelle und langanhaltende Wirkung.

Es sollte das Ziel der vorliegenden Arbeit sein, diese Fragebögen auszuwerten und als Grundlage zur Initiierung einer kontrollierten Studie zum Einsatz von Sp bei Bulimie zu machen, in Analogie zur o.e. kontrollierten Studie zum Einsatz von Sp bei Fibromyalgie.

Die Ethikkommission hat jedoch Zweifel erhoben. Die Sammlung der Daten von Prof. Wernze sei als Anwendungsbeobachtung zu betrachten, die einer vorherigen Genehmigung durch die zuständige Ethikkommission bedurft hätte. Somit kann eine Promotion, die mit diesen Daten arbeitet, nicht zugelassen werden.

Daher wurde der Gegenstand dieser Promotionsarbeit geändert. Ziel war nun, eine umfangreiche zusammenfassende Übersicht über die pathophysiologische Rolle des MR beim Menschen und der therapeutischen Wirkungen von Sp bzw. weiterer Modulatoren des MR.

1.4 Gegenstand der Promotionsarbeit

Diese Dissertationsarbeit soll die Erkenntnisse der letzten Jahrzehnte zusammenfassen, um dann eine Vorstellung für die Rolle des MR in der Pathogenese und Therapie einiger psychiatrischer Erkrankungen zu vermitteln.

Dazu beschreibe ich zunächst den MR im Allgemeinen, danach den MR im zentralen Nervensystem (ZNS). Hier steht die Frage im Vordergrund, in welchen Regionen der MR exprimiert wird und welcher Ligand ihn dort aktiviert. Zudem wird dargestellt, welche kognitiven Funktionen durch den MR beeinflusst werden.

Bei psychiatrischen Erkrankungen sind einige endokrine Regelkreise verändert, an denen der MR beteiligt ist. Diese Veränderungen werden beschrieben und die mögliche Rolle des MR in der Pathogenese eingeordnet.

Abschließend werden Informationen zu Sp zusammengefasst. Vereinfacht dargestellt führen psychiatrische Erkrankungen über Stress zu einem Ausstoß an Agonisten des MR. So ist ein Therapieansatz über Antagonisten denkbar.

2. Der MR

2.1 Klassifikation

MR und GR werden zu der Gruppe C der 3-Ketosteroidrezeptoren gezählt wie auch der Progesteron- und der Androgen-Rezeptor. Die Gruppe C ist wiederum eine Untergruppe der Estrogenrezeptor-ähnlichen Rezeptoren innerhalb der großen Gruppe der nukleären Rezeptoren. Gemeinsam ist allen Rezeptoren dieser Gruppe, als Transkriptionsfaktoren zu wirken.

2.2 Intrazellulärer Rezeptor

Steroidrezeptoren sind intrazelluläre Rezeptoren, die mit dem Genom interagieren, um genetisch lange Effekte zu vermitteln. Die Rezeptoren liegen ohne Ligand gebunden an Proteine wie den Hitze-Schock-Proteinen „hsp 90“ oder „hsp 56“ im Zytoplasma ⁵. Bei Bindung eines Steroids dissoziiert der Rezeptor vom Protein und ändert seine Konformation, die im Weiteren zu einer Verlagerung in den Zellkern und Dimerisierung führt. GR und MR können homodimerisieren und heterodimerisieren ⁶. Letztendlich bindet der Rezeptor als Dimer an einen Enhancer und bewirkt eine Transkription. Diese liefert mRNAs und beeinflusst die Synthese bestimmter Proteine.

Die Konformation des MRs ändert sich in Abhängigkeit der Liganden. Bis zu 300 Coregulatoren und Coaktivatoren sind bereits gefunden, die durch die Bindung der Liganden am MR rekrutiert werden können. Es wird diskutiert, ob verschiedene Splicevarianten in unterschiedlichen Zielgeweben die Transkription beeinflussen und somit eine Organspezifität der Hormonwirkungen vermitteln können ^{7,8}.

2.3 Membranständiger Rezeptor

Klinisch imponieren auch schnelle Wirkungen von Glukokortikoiden, die innerhalb von Minuten eintreten. Diese ließen sich lange Zeit nicht mit den intrazellulären Rezeptoren für Steroidhormone in Einklang bringen, die erst nach Stunden wirksam werden. Sowohl

für MR als auch GR existieren aber auch extra nukleäre Bindungsstellen bzw. Rezeptoren, die auf Steroidhormone reagieren und schnelle Effekte ohne den Weg übers Genom vermitteln⁹⁻¹¹. Der Abschnitt [3.3](#) umfasst die besondere Funktion dieser Rezeptoren im ZNS.

2.4 Liganden des MR

2.4.1 Herkunft und Synthese endogener Liganden

Der MR ist hochaffin für Glukokortikoide und Mineralocorticoide. Der Großteil dieser Hormone wird in der Nebenniere produziert. Aber auch in anderen Zellen wie Herzzellen oder Neuronen finden sich die mRNA und die Enzymausstattung für eine lokale Produktion von Aldosteron, Kortisol und Progesteron^{12,13}.

Synthesewege der Mineralokortikoide und Steroidhormone

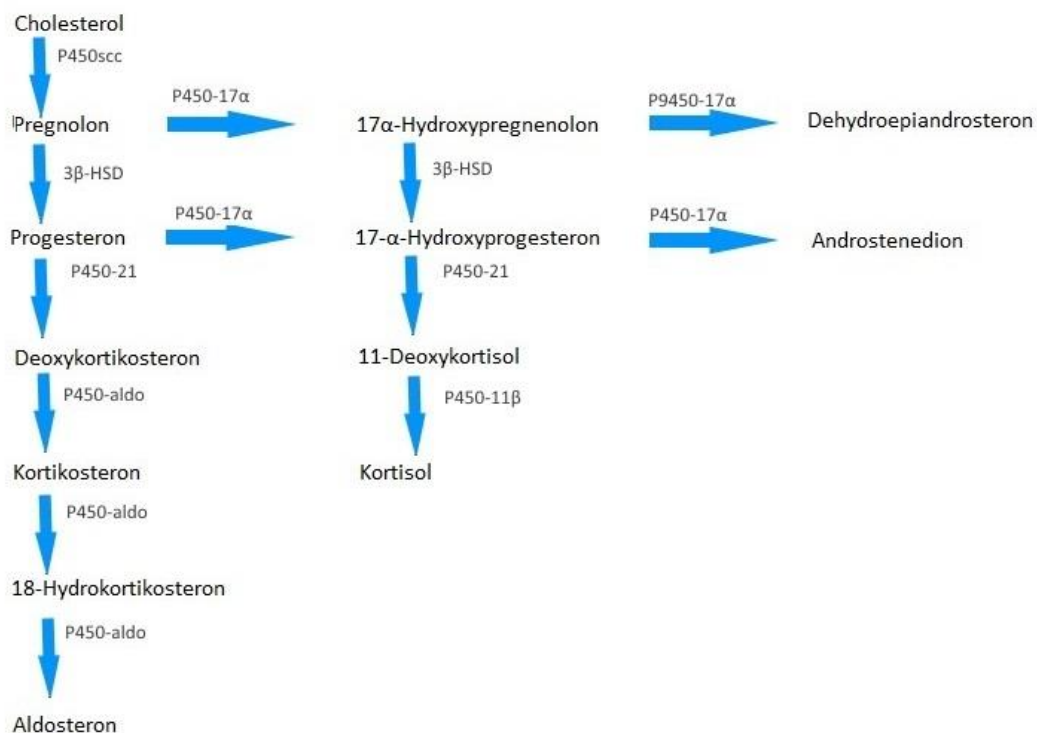


Abbildung 1 (14)

Die steroidogenen Wege in der Biosynthese der Kortikosteroiden, die Strukturen der Zwischenprodukte und Produkte zeigt. P450scc, Cholesterin-Monooxygenase; 3β-HSD, 3β-Hydroxysteroid-Dehydrogenase; P450-17α,

Steroid-17 α -Hydroxylase; P450-21, Steroid 21-Hydroxylase; P450-aldo, Aldosteron-Synthase; P450-11 β , Steroid-11 β -Hydroxylase.

2.4.2 Endogene Liganden und ihre Effekte

Tabelle 1 – endogene Liganden

Die Tabelle legt keinen Anspruch auf Vollständigkeit und liefert vielmehr einen Überblick über die bekanntesten Liganden.	
Aldosteron	Periphere und auch zentrale Auswirkungen auf den Elektrolythaushalt Reichert sich im Hippocampus an Nachweis bei Applikation von markiertem Aldosteron in adrenaletomierten Ratten ¹⁴
Kortisol	Überwiegendes Glukokortikoid bei Menschen basal 0,5 nM-50 nM; unter Stress >100 nM Konzentration 10-20-fach höher als Kortikosteron im Blut, 100-fach höher als Aldosteron ¹⁵
Kortikosteron	Überwiegendes Glukokortikoid bei Nagetieren, reichert sich bei diesen auch bei peripherer Applikation im ZNS an ¹⁶ Bindung am MR 6-10mal stärker als am GR ¹⁷
Dehydroepiandrosteron (DHEA)	Adrenales Steroid, das antiglukokortikoide Aktivität besitzt und mit Erfolg bei der Behandlung von Depression verwendet wurde. Teilweise wird es zu Testosteron und Östrogen metabolisiert. ¹⁸ Die physiologische Wirkung ist noch unbekannt, aber im Zusammenhang mit hartnäckigen Depressionen wurden hohes Kortisol im Verhältnis zu erniedrigtem DHEA gemessen. ¹⁹
Deoxycortikosteron	Steroidhormon der Nebenniere mit Mineralokortikoid-Eigenschaften

2.4.3 Synthetische Liganden und ihre Eigenschaften

Tabelle 2 – Synthetische Liganden

Die Tabelle legt keinen Anspruch auf Vollständigkeit und liefert vielmehr einen Überblick über die bekanntesten Liganden.	
Canrenon	- Metabolit des Spironolacton; in einer Studie mit Hunden über Tritium-Markierung im ZNS nachgewiesen ¹⁹
Canrenoat	- i.v. Substitutionsform von Spironolacton; in einer Studie mit Hunden über Tritium-Markierung im ZNS nachgewiesen ¹⁹
Prednisolon	- Synthetisches Glukokortikoid, das in seinen pharmakodynamischen (bindet an MR und GR) und pharmakokinetischen (ähnliche Halbwertszeit) Eigenschaften dem Kortisol ähnelt.
Fludrokortison	<ul style="list-style-type: none"> - Fludrokortison ist ein MR-Agonisten mit geringer GR-Aktivität. Die Anreicherung im Gehirn ist begrenzt und die Halbwertszeit kurz ²⁰. Applikation führt zu einer verminderten Plasmakonzentration von Kortisol aber nicht Aldosteron bei gesunden Probanden. - Applikation reduziert Kortisol und Aldosteron bei Patienten mit Depression ²⁰. Seine Wirkung wird durch MR-Aktivierung auf der Ebene der Hypophyse und der Nebennierenrinde vermutet. - Die Applikation führte bei Probanden zu erhöhter Risikobereitschaft ²¹.
Dexamethason	<ul style="list-style-type: none"> - Potentes synthetisches Glukokortikoid, das überwiegend auf die GR auf der Ebene der Hypophyse wirkt und die spannungsinduzierte HPA-Achsen-Aktivierung zu hemmen vermag ^{15,22}. - Die Blut-Hirn-Schranke limitiert die Anreicherung im Gehirn ^{15,22,23}. - In Vitro wurden Bindungen an den MR nachgewiesen ²⁴. - In Mäusen konnte auch eine Bindung mit dem MR festgestellt werden ²⁴. - Dieses Steroid wird in dem Dexamethason-Suppressions-Test (DST) sowie in dem kombinierten Dexamethason-CRH-Test verwendet (siehe 4.3). - Verringert auch bei depressiven Patienten die Aldosteron-Konzentration im Plasma signifikant ²⁵.
RU 26988 (11β,17β-dihydroxy-17α-(1-propynyl)-androsta-1,4,6-triene-3-one RU 28362 (11β,17β-dihydroxy-6-methyl-17α-(1-propynyl)-androsta-1,4,6-triene-3-one)	- Spezifische Liganden für den GR, die nicht an den MR oder an das Glukokortikoid-Binding-Protein binden ^{26,27} .

2.5 Genetische Variationen des MR-Gens

Der MR wird durch das NR3C2-Gen auf dem Chromosom 4 q31.1 codiert ²⁸. Dieses Gen enthält 10 Exons, in denen das erste als alpha- oder beta-Isoform vorliegt. Im ZNS überwiegt die alpha-Splicevariante ²⁹. Wahrscheinlich gibt es noch weitere Varianten, die bisher nur im Tier nachgewiesen wurden konnten ²⁹.

Die Exone 5-9 sind Teil der Ligand-Binding-Domain, die Exone 3-4 die DNA-Binding-Domain und die variabelste Region ist die transkriptionell aktive Domäne aus dem Exon 2. Die Funktion des MR wird durch genetische Veränderungen (Polymorphismen) beeinflusst. Loss-of-function-Mutationen führen zum Krankheitsbild des Pseudohypoaldosteronismus, in dem bei normaler Aldosteronsekretion ein funktioneller Hypoaldosteronismus besteht. Als Folge von Gain-of-function-Mutationen ist erhöhter Blutdruck bekannt. Nicht alle Symptome von Single-Nukleotid-Polymorphismen (SNP) sind derart deutlich.

2.5.1 SNPs: TYP I180V bewirkt überaktive HPA

Bei homozygoten Trägern des Typs I180V wurden erhöhte Kortisolwerte ^{28,30-32}, gesteigerte Herzraten als Reaktion auf psychologischen Stress ^{28,30-32} und eine überaktive Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA) ^{28,32,33} sowie Assoziationen mit depressiven Gefühlen festgestellt ^{28,32}. Es wird diskutiert, ob dieser SNP einen Risikofaktor darstellt für Stress bezogene Erkrankungen. Die Ergebnisse in Assoziationsstudien sind bisher aber nicht konsistent gewesen.

2.5.2 SNPs: TYP S180L ist mit Hypertension assoziiert

Typ S810L kann auch durch Progesteron und vermehrt durch Kortisol aktiviert werden. Paradoxerweise aktivieren auch die Antagonisten Spironolacton und Epleneron den MR-S810L, der besonders mit Hypertension assoziiert ist.

2.5.3 Verschiedene Eigenschaften unterschiedlicher Haplotypen

In einer Studie wurde die „cortisol awakening response“ (CAR) nach Dexamethasonapplikation bei verschiedenen Polymorphismen verglichen. Sowohl MR-2G/C als auch MR-I180V zeigten signifikante Veränderungen der CAR nach Dexamethasonapplikation und auch Geschlechtsspezifität, aber ohne Dexamethason war kein Unterschied gegenüber dem Wildtyp aufgefallen ³².

Die Haplotypen MR-2CA, MR-2C und MR-I180V A zeigten im Vergleich zu anderen untersuchten Haplotypen einer Assoziationsstudie (Kohorte von 166 Lehrern) eine stärkere Transkriptionsrate bei niedrigem Kortisol-Spiegel und höhere Speichel- und Plasmakonzentrationen von Kortisol und ACTH sowie eine gesteigerte Herzfrequenz als Reaktion auf akuten psychosozialen Stress ^{28,33}. Hypothetisch ergibt sich aus niedrigerem basalen Kortisol-Spiegel und starker Reaktion auf den Stimulus ein Vorteil ^{28,34}. Der Haplotyp MR-2C führte in vitro zu einer erhöhten MR-Expression ^{28,34}.

2.5.4 Fazit

Eine eindeutige Beziehung zu Krankheiten mit einem gewissen Allel des MR wurde nicht beobachtet aber vermehrte Anteile von bestimmten Allelen in Populationen mit psychischen Erkrankungen. In vitro zeigten sich unter den Allelen Funktionsunterschiede, von denen sich auch in vivo Effekte wie vermehrte Kortisolproduktion messen ließen. Allerdings sind die Ergebnisse nicht komplett konsistent und die Datenlage noch nicht ausreichend, um therapeutisch Rückschlüsse zu ziehen. Untersuchungen auf genetische Polymorphismen könnten aber eine Hilfe bei der Erkennung von Pathogenesen sein, die über den MR vermittelt sind, oder auch eine Erklärung von nicht konsistenten Ergebnissen aus Studien, deren Teilnehmer womöglich unterschiedliche Genpools aufwiesen.

3. Der MR im ZNS

Der MR ist nicht nur peripher in der Niere, wo er in der Regulation des Elektrolythaushaltes mitwirkt, sondern auch in bestimmten Regionen des Gehirns exprimiert. Die folgenden Kapitel beschäftigen sich mit seiner Lokalisation, dem wesentlichen Agonisten, seinen Signalwegen, der Variabilität der Rezeptordichte und den neurophysiologischen Funktionen, an denen der MR im ZNS beteiligt ist.

3.1 Lokalisation

Einige beschriebene Effekte nach der Gabe von Kortison oder dem MR-Antagonisten Spironolacton lassen eine Wirkung über zentrale Steroidrezeptoren vermuten. In den meisten MR-dichten Regionen sind auch GR exprimiert und es bestehen Wechselwirkungen.

Sowohl der GR als auch der MR sind konzentriert in Teilen des limbischen Systems zu finden.

3.1.1 Unterschiede zwischen Spezies und Arten

Bei Hunden konnte eine höhere Dichte und größere Verbreitung des MRs im Gehirn festgestellt werden ¹⁹. In Primaten waren die Ergebnisse nicht bei jeder Art konsistent: Während Squirrel-Affen ein ähnliches Verteilungsmuster wie Nagetiere aufwiesen ²³, wurden mit Rhesus-Affen ³⁵ andere Ergebnisse erzielt. Es liegen noch nicht ausreichend Untersuchungen vor, doch scheint es so, als hätten in jeder Spezies bestimmte Regionen eine hohe Expressionsdichte des MR wie zum Beispiel der Hippocampus.

3.1.2 Radioligandbindungsstudien

Die erste Nachweise von MR und GR im Gehirn gelangen mittels der Anreicherung von Tritium markiertem intravenös appliziertem Kortikosteron ^{26,33,36}. Die Untersuchungen in entnommenen Rattenhirnen zeigten folgende Verteilung der MR und GR:

Tabelle 3 – Bindung von Tritium markiertem Kortikosteron an MR und GR

Region	fmol/mg zytosolische Proteine	
	MR	GR
Subiculum + CA1	144	22
Gyrus dentatus	104	133
CA3	72	70
Ventraler Hippocampus	51	55
Laterales Septum	36	195
Tractus nuclei solitarii	7	123
Nucleus paraventricularis	8	59
zentrale Amygdala	9	112
kortikale Amygdala	9	90
Locus coeruleus	9	75
Nucleus raphe dorsalis	0	44

(angelehnt an ¹⁷) - Dargestellt ist das Bindungsverhalten von Tritium markiertem Kortikosteron an beiden Rezeptoren mit Subtraktion nach Gabe eines Antagonisten für einen Rezeptor um die jeweiligen Anteile zu berechnen. Grau hinterlegt sind die jeweils höchsten Konzentrationen für MR und GR

Im Hippocampus findet sich die höchste Dichte der MR in der ersten Schicht des Cornu ammonis (CA1) und dem Subiculum. Hier ist seine Konzentration wesentlich höher als die des GR. Im Gyrus dentatus, der dritten Schicht (CA3) und dem ventralen Hippocampus gleichen sich die Konzentrationen beider Rezeptoren auf einem ähnlich hohen Niveau. Darüber hinaus ist der MR auch im präfrontalen Kortex, in Kernen des Hypothalamus, dem Nucleus tractus solitarius, dem zerebralen Kortex und in Purkinjezellen des Cerebellums nachgewiesen. Zudem reichte sich Tritium markiertes Aldosteron besonders im Hypophysenvorderlappen an ^{27,37,38}.

Der GR ist im Gehirn weiter verbreitet und besonders konzentriert im lateralen Septum, dem Nucleus solitarii und der Amygdala ³⁹. Stärke dieser Nachweismethode ist der Gewinn

von quantitativ verwertbaren Daten, die Aussagen über Affinitätskonstanten, maximale Bindungskapazitäten und Kinetik zulassen ³⁶.

3.1.3 Nachweis durch Antikörper

Durch die steigende Verfügbarkeit von Antikörpern sind auch Nachweise über Immunhistochemie und Westernblots möglich geworden. In Ratten bestätigen sich überwiegend die oben genannten Ergebnisse, wobei eine stärkere Antikörperbindung an den GR in den Regionen CA1 und dem Subiculum gemessen wurde ^{17,36}. Vorteil dieser Methode ist der Nachweis sowohl besetzter als auch unbesetzter Rezeptoren und damit die Erfassung eines gesamten Rezeptorstatus ^{17,36}.

3.1.4 Nachweis von mRNA

Der Nachweis von mRNA bestätigt in Ratten die oben genannten Ergebnisse aus der Radiobildgebung ⁴⁰.

In menschlichen Gehirnen konnte postmortem die mRNA des MR und des GR vor allem im Hippocampus nachgewiesen werden, aber die Regionen unterschieden sich etwas von denen der Ratte ⁴¹: GR-mRNA wurde in Gyrus dentatus, CA3 und CA4 stark exprimiert, aber die Expression war im CA1 und CA2 deutlich niedriger. MR-mRNA wird auch sehr stark im Hippocampus mit deutlich höherer Konzentration im Gyrus dentatus und CA2, CA3 und CA4 als in CA1 exprimiert.

Tabelle 4 - das Expressionsmuster von mRNA für GR und MR im Hippocampus des Menschen

	CA1	CA2	CA3	CA4	Gyrus dentatus
MR	+	++	++	++	++
GR	+	+	+++	+++	+

3.1.5 Expression von 11 β -Hydroxysteroiddehydrogenase – Zielorgane von Aldosteron

In einigen dieser Regionen exprimieren die Neuronen das Enzym 11 β -Hydroxysteroiddehydrogenase (11 β -HSDH). Typ 1, im ZNS und der Leber vorherrschend, kann sowohl die Inaktivierung als auch die Aktivierung von Glukokortikoiden katalysieren. Abhängig von den benötigten Cosubstraten scheint jedoch die Funktion als Reduktase zu überwiegen, die die aktive Form der Glukokortikoide liefert ⁴². Typ 2 findet sich vor allem in Epithelien, ist ausschließlich eine Dehydrogenase zur Inaktivierung von Glukokortikoiden und trägt so zur selektiven Wirkung von Mineralokortikoiden wie Aldosteron bei. Während Typ 1 im ZNS weit verbreitet ist, findet sich Typ 2 besonders in dem Nucleus tractus solitarius, dem paraventriculären Nucleus des Hypothalamus und der Amygdala, die somit als Zielorgane von Aldosteron gesehen werden ^{20,42}.

3.2 Agonisten des MR im ZNS

Das ZNS ist vom Blut-Plasma durch die Blut-Hirn-Schranke (BHS) getrennt. Diese ist abhängig von ihren Transportern und der Eigenschaft der übertretenden Moleküle selektiv permeabel. Die Agonisten des MR müssen die BHS penetrieren oder im ZNS direkt gebildet werden.

3.2.1 Synthese der Steroide im ZNS

Für die Plasma-Konzentration der Steroidhormone ist die Produktion der Nebenniere im Zusammenspiel mit der HPA-Achse verantwortlich. Aber auch in anderen Zellen wie Herzzellen oder einigen Neuronen findet sich die mRNA und die Enzymausstattung für eine lokale Produktion von Aldosteron, Kortisol und Progesteron ^{12,33,38,40}. Die Menge beeinflusst nicht die Plasma-Konzentration, wirkt aber womöglich parakrin ⁴³.

3.2.2 Übertritt von Liganden des MR und GR ins Gehirn

Die Durchlässigkeit von Stoffen durch die Blut-Hirn-Schranke (BHS) wird von ihrer Lipophilie bestimmt. Je polarer ein Stoff ist, desto schlechter durchdringt er die BHS. Dies gilt auch für Steroidhormone, deren Penetrationsfähigkeit mit wachsender Anzahl der OH-Gruppen abnimmt. Progesteron (2OH), Testosteron (3OH), Estradiol (4OH) durchdringen die BHS gut, Kortikosteron (6OH) mäßig und Aldosteron (7OH) und Kortisol (8OH) nur schlecht ⁴⁴⁻⁴⁶.

Zusätzlich bilden Auswärts-Transporter-Proteine wie MDR1A, ein P-Glykoprotein, nicht nur in einigen Endothelien eine „Drug-Barriere“ sondern verringern lokalisiert in der BHS eine Anreicherung bestimmter Stoffe im ZNS ^{47,48}. Eine Studie zur Verteilung von radioaktiv markierten Glukokortikoiden zeigte bei Wildtyp-Mäusen im Vergleich mit MDR1A-Gen-Knockout-Mäusen eine verminderte Anreicherung von Kortisol und Dexamethason aber nicht Kortikosteron ^{15,49,50}. Ebenfalls wurde in vitro bei Zellschichten mit humanen MDR1A ein Auswärtstransport von Kortisol gemessen, nicht aber von Kortikosteron ^{15,49,51}. Zudem wurde in humanen Gewebeproben ein gegenüber dem Plasma erhöhtes Verhältnis von Kortikosteron zu Kortisol gemessen, was auf die erleichterte Anreicherung des Kortikosterons hinweist ^{22,42}.

3.2.3 Nachweis von Liganden im ZNS

In Ratten unterscheiden sich die peripheren Glukokortikoid- und Mineralokortikoidrezeptoren in ihrem Bindungsverhalten teilweise von denen im Gehirn¹⁷. Experimente mit adrenalektomierten Ratten und der Applikation von Tritium markierten Steroiden zeigten:

- *Kortikosteron wird vor allem in Hippocampus, Amygdala und dem Septum aufgenommen; die vermehrte Anreicherung in Zellen aus diesen Regionen besteht in vitro auch bei nicht-adrenalektomierten Ratten*¹⁷
- *Aldosteron verhält sich in der Verteilung ähnlich wie Kortikosteron aber reichert sich wesentlich stärker im Hypophysenvorderlappen an*^{37,38}
- *Kortisol, Deoxykortikosteron, und Progesteron werden zunächst im Gehirn aufgenommen aber reichern sich nicht länger an*¹⁷
- *Dexamethason wird nur zum Teil aufgenommen und reichert sich in der Hypophyse an*⁵

Mit der Frage nach selektiven Wirkungen von Aldosteron oder Kortikosteron auf den MR wurde eine in vivo-Aufnahme/Competition-Studie mit Salzaufnahme als MR vermittelte Wirkung/Endpunkt durchgeführt¹⁷:

Die verwendete Dosis an Kortikosteron, 50 pg / h, über Alzet-Minipumpen ins ZNS geliefert, war 500-fach höher als die maximale natürliche Dosis von Aldosteron (0,1 pg / h) und liegt auch über der höchsten Kortikosteron-Sekretionsrate der Nebennierenrinde bei Stress. Dennoch wurde keine Blockierung oder stellvertretende Auslösung der Aldosteron-Wirkung durch Kortikosteron beobachtet, die zu mehr Salzappetit geführt hätte. Die Dosis führte nur zu einer Verminderung der Aldosteron-Aufnahme am Rezeptor von etwa 70 %, während selektive MR-Antagonisten die Aufnahme um 95% vermindern konnten. Das bedeutet womöglich, dass auf Grund der niedrigen Affinität ein Teil der MR für Aldosteron erreichbar bleiben sowie, dass Kortikosteron am MR keinen agonistischen Effekt in Bezug auf einen zentral gesteuerten Salzappetit hat. Man kann durch die Belegung des Rezeptors und der damit verbundenen geringeren gemessenen Anreicherung von Aldosteron von einem antagonistischen Effekt sprechen. Die Anreicherungen waren immer deckungsgleich mit den Anreicherungen in den Zellkernen

der einzelnen Zellen. Auszugehen ist also von genomisch vermittelten Effekten durch diese Rezeptoren ¹⁷.

Der Hippocampus hingegen fiel bei dieser Betrachtung nicht als besonders Mineralokortikoid bevorzugende Struktur auf ¹⁷. In vitro zeigten hippocampale Zellen ein höheres relatives Bindungsvermögen des MR für Kortikosteron als für Aldosteron bei Abwesenheit von Kortikosteroid-binding-globulin (CBG) ¹⁷. Unter Anwesenheit von CBG verhielt es sich entgegengesetzt, was eine weitere Variabilität in der Wirkung von Glukokortikoiden bedeuten könnte und die Inkonsistenz in einigen Experimenten zu erklären vermag ¹⁷. CBG wird in einigen Neuronen mit noch ungeklärter Funktion produziert ⁵². Zudem ist es verstärkt in Regionen wie den zirkumventrikulären Organen durch die Vaskulation fenestrierter Kapillaren anwesend. Auch in der Hypophyse ist wahrscheinlich CBG an der Wirkung von Glukokortikoiden am GR modulierend beteiligt ¹⁷. Die Plasma-Konzentration von CBG nimmt nach Spironolacton-Applikation zu ⁵³.

3.2.4 Fazit

Der zentralnervöse Anteil an der Regulation des Elektrolythaushalts, des Flüssigkeitshaushalts und des Appetits auf Salze ist am ehesten über Aldosteron und seine Wirkung an den MR im Nucleus tractus solitarii (NTS) reguliert ^{17,29}. Hier befinden sich fenestrierte Kapillaren, aus denen sowohl Aldosteron als auch Kortisol das ZNS erreichen. Aldosteron besitzt jedoch eine höhere Affinität am MR und führt zu erhöhter transkriptioneller Aktivität.

Die Verbindung zwischen Emotionen und vegetativen Symptomen ist über Regionen wie dem NTS, der Amygdala und dem paraventriculären Nucleus des Hypothalamus durch Aldosteron vermittelt ²⁰. Es durchdringt die Bluthirnschranke in Regionen ohne fenestrierte Kapillaren nicht signifikant ¹⁶, wird aber auch in einigen Bereichen des Gehirns lokal produziert ^{9,26,48}. Fraglich ist, ob so Konzentrationen im ZNS erreicht werden, die auch klinische Relevanz für Kognition und Verhalten haben könnten. Das Krankheitsbild des primären Hyperaldosteronismus zeigt jedoch zusätzlich zu Elektrolytverschiebungen auch Symptome wie Ängstlichkeit, Depressionen, Somatisierungsstörungen und einer

geminderten Lebensqualität (siehe [4.2](#)) ²⁰. Die Aldosteron-Spiegel sind unter Stress und auch in einigen psychiatrischen Erkrankungen wie der Depression erhöht.

Kortisol wird meist als das menschliche Äquivalent zu dem tierischen Kortikosteron gesehen, da den Nagetieren das Enzym zur Umwandlung in Kortisol fehlt. Von daher vernachlässigen die meisten Aussagen und Beobachtungen das Kortikosteron im Menschen, wenn auch es im Menschen produziert wird, und setzen es dem Kortisol gleich. Eine Differenzierung war auf Grund der Datenlage hier nicht möglich. Kortikosteron ist nach Applikation noch für mindestens eine Stunde im Kern von Zellen des Hippocampus nachweisbar ²⁹.

Im Gegensatz zu Aldosteron sind für Kortisol auch partiell antagonistische Wirkungen beschrieben, wie z.B. die Blockierung der Aldosteron-Bindung am MR. Es liegt im Plasma ungebunden in bis zu 100fach höherer Konzentration vor und passiert die Blut-Hirn-Schranke besser. Daher bleibt Kortisol vermutlich der bedeutendere Ligand für weitere Funktionen wie Kognition, Stressverarbeitung und das limbische System ²⁹. Die Kortisol-Spiegel sind unter Stress erhöht wie auch in einigen psychiatrischen Erkrankungen wie z.B. der Depression. Eine Therapie mit Kortisol kann den emotionalen Zustand der Patienten beeinflussen und in solchen Fällen sind vor allem depressive Symptome beschrieben.

Aber auch bei niedrigerer Plasmakonzentration sprechen in einigen Versuchen die MR zentraler Regionen auf Aldosteron an. Das Expressionsmuster von Coregulatoren oder die Produktion von Isoformen der 11 β -HSDH können sich bei regionalen Zellverbänden unterscheiden und auf diese Weise eine Liganden-Spezifität bewirken.

Die tatsächliche Erfassung, welche Liganden in vivo am MR und GR im ZNS in spezifischen Regionen dominieren, ist bis heute ungeklärt.

3.3 Nicht genomische Signalwege innerhalb des ZNS

Die Wirkung von Agonisten oder Antagonisten wie Spironolacton wird auch über mindestens einen membranständigen MR mit einem nicht genomischen Weg vermittelt. In den letzten Jahren wurden immer wieder rasche Effekte von Spironolacton beschrieben, die nicht zu einem typischen genomisch vermittelten Weg passen^{5,9,29}, der eine Wirkung erst nach Stunden ermöglicht. Membranständige MR sollen eine niedrigere Affinität zu Glukokortikoiden haben^{9,29} und daher nicht unbedingt schon bei den basalen Spiegeln im Serum und ZNS aktiviert werden⁴⁹. Auffällig waren Verhaltensänderungen im Tierversuch nach Kortikosteron-Supplikation. Es zeigte sich aggressives Verhalten, welches sich nicht durch Translationsinhibitoren, wohl aber durch den MR-Antagonisten Spironolacton unterdrücken ließ. Dies deutet auf die Wirkung eines nicht genomischen Pathway⁴⁹.

3.3.1 Der membranständige MR

Im Hypothalamus wurden nicht genomische Effekte durch einen membranständigen Rezeptor beobachtet, die im Rahmen eines schnellen Feedbackmechanismus agieren und z.B. den paraventriculären Nukleus hemmen^{43,54}. Die postsynaptischen im Hypothalamus gefundenen MR verringern Frequenzen der minimalen exzitatorischen postsynaptischen Ströme²⁹.

Im Hippocampus erhöhen präsynaptisch ansässige Rezeptoren¹⁶ stimuliert durch Kortikosteron die Frequenz der minimalen exzitatorischen postsynaptischen Ströme⁹. In der CA1-Region des Hippocampus konnten auch postsynaptische MR gefunden werden, die synergistisch mit den präsynaptischen MR arbeiten¹⁰. Die Applikation von GR-Antagonisten konnte die Frequenz nicht beeinflussen, wohl aber die Applikation von Spironolacton⁵⁵. Auch andere Belege zu membranständigen MR zeigen, dass diese durch Spironolacton gehemmt werden^{16,29,56}.

Auch außerhalb des ZNS wurden schnellvermittelte Effekte von Aldosteron oder Kortikosteron beobachtet²⁹. In Nierenzellen wurden immunologisch markierte MR in der Zellmembran gefunden⁵⁵.

3.3.2 Funktion des membranständigen MR im tierischen Hippocampus

Kortikosteron bindet an nukleäre MR mit hoher Affinität, sodass diese Rezeptoren zu einem großen Teil bereits unter Ruhebedingungen aktiviert sind, d.h. bei basalen Kortikosteroid-Spiegeln. Belegung dieser Rezeptoren und somit der transkriptionellen Regulation ist eine Voraussetzung für die Aufrechterhaltung der zellulären Erregbarkeit und die Lebensfähigkeit der Neuronen ⁴⁹. Wenn Kortikosteroid-Spiegel steigen, zum Beispiel kurz nach Stressbelastung, werden membranständige MR mit geringerer Affinität aktiviert, die - innerhalb von Minuten - die Freisetzungswahrscheinlichkeit von Glutamat enthaltenden Vesikeln steigern ⁴⁹. Diese MR sind höchstwahrscheinlich auf dem präsynaptischen Ende der neuronalen Verbindungen lokalisiert ⁴⁹. Zur gleichen Zeit werden GR in den Zellkern transloziert, wo sie Gentranskription beeinflussen in erster Linie durch Transrepression ⁴⁹. Die durch GR vermittelten Effekte über das Genom treten meist erst nach einigen Stunden nach dem Reiz auf, wenn die Kortikosteroid-Spiegel meist schon wieder basale Spiegel erreichen und die nicht genomischen Effekte bereits abgeklungen sind ⁴⁹. Diese verschiedenen MR- und GR-vermittelten Aktionen arbeiten in einem bimodalen Stress-System, in dem neurale und humorale Mediatoren dazu dienen, sowohl die Stressreaktion in der akuten Phase als auch die anschließende Erholungsphase zu verwalten ⁴⁹. Auf diese Weise wirkt der niederaffine membranständige MR synergistisch mit CRH durch den CRH1 Rezeptor, mit Vasopressin und mit Melanocortinen in der Organisation der neuroendokrinen, sympathischen Verhaltensreaktion im Rahmen einer Kampf-, Flucht- oder Schrecksituation ⁴⁹. Im Gegensatz dazu dämpfen die GR die anfänglichen Stressreaktionen und es gibt solide Hinweise, dass ein Synergismus aus GR-Aktivierung mit CRH2 Rezeptoren, Endorphinen und dem Parasympathikus die Erholung von der Stressreaktion reguliert ⁴⁹.

3.3.4 Fazit

Tabelle 5 - Vergleich von MR und GR

	nicht nukleärer MR	Nukleärer MR	Nukleärer GR
Zeit der Aktivität	-Eintritt innerhalb von Minuten nach Reiz -schnell nachlassend -bei hohen Gluko- /Mineralokortikoid-Spiegeln	-kontinuierliche Aktivität in Ruhe - bei basalen Gluko- /Mineralokortikoid-Spiegeln	-innerhalb von Stunden nach Reiz - bei hohen Gluko- /Mineralokortikoid-Spiegeln; die Wirkung tritt erst zu einem späteren Zeitpunkt mit meist bereits wieder gesunkenen Liganden-Spiegeln ein
Mechanismus	z.B. Rasche nicht genomische Wirkung z.B. über Erhöhung der Glutamat-Freisetzung	Langsame Wirkung über Transkription von verschiedenen Genen	Langsame Wirkung über Transkription oder Transpression von verschiedenen Genen
Funktion	-Vermehrte Lokalisation in limbischen Strukturen -erste Verarbeitung der Reize	-Einstellen der Schwelle für die Stressantwort durch negatives Feedback bei basalen Glukokortikoid-Spiegeln	-Normalisierung der Hirnaktivität -Erhaltung der codierten Information und Speicherung für die zukünftige Verwendung

Gerade in den Regionen des ZNS, die MR-reich sind, wurden auch membranständige MR gefunden. Über diese vermitteln Mineralokortikoide und Glukokortikoide schnelle Effekte nicht nur im Rahmen von Feedbackmechnismen, sondern auch in ihrer Wirkung auf das Verhalten in Stresssituation und in der Langzeit-Potenzierung. Spironolacton hemmt auch die membranständigen MR.

3.4 Variabilität der Rezeptordichte des MR im ZNS

Das Expressionsmuster des MR ist variabel und abhängig vom Alter oder der Homöostase des Individuums^{5,17}. Abgesehen von den Veränderungen der Rezeptoranzahl während der Entwicklung, können auch die Lebensumstände die MR-Dichte beeinflussen (in Ratten¹⁷). Mit dem Alter nimmt die Anzahl der MR im Hippocampus ab^{17,57,58}.

3.4.1 Negatives Feedback der Kortikosteroide auf die MR-Dichte

In Tierversuchen mindert die Administration von Kortikosteron die MR-Dichte, wohingegen sie sich bei Adrenalektomie erhöht¹⁷. Diabetes oder wiederholter Stress führen zu einer Abnahme der MR im Hippocampus, dem präfrontalen Cortex und auch in der Amygdala^{17,23}. Nach akutem Stress kommt es hingegen zu einer Zunahme der MR (Ratten¹⁷).

3.4.3 Exkurs: Fettleibigkeit und der MR

In Menschen mit Fettleibigkeit wurde eine erhöhte Aktivität des MR und eine höhere Expression in Adipozyten festgestellt⁵⁹. Probanden mit einem BMI>30 zeigten eine signifikant verbesserte hippocampale Gedächtnisleistung nach Spironolacton-Gabe gegenüber einer Kontrollgruppe⁵⁹. Ähnliche Beobachtungen wurden an Mäusen mit Diabetes Typ 2 gemacht⁵⁹. Für eine periphere Überaktivität sind folgende Mechanismen beschrieben worden: Erhöhte Expression des MR, verändertes oder vermehrtes 11- β HSD-1-Enzym, welches die Steroide lokal auf hohem Niveau hält, erhöhte Aldosteron-Spiegel und erhöhte Aktivität von Rac1 GTP, welches den MR unabhängig von einer Ligandenbindung aktiviert^{16,59,60}.

Bei den fettleibigen Probanden war das Aldosteron im Plasma signifikant erhöht⁵⁹.

3.4.4 Fazit

Es korreliert ein dauerhaft erhöhter Kortisol-/Kortikosteron-Spiegel mit einer niedrigeren MR- und auch GR-Dichte, entsprechend eines negativen Feedbacks^{5,59}. Erhöht ist die MR-Dichte während akutem Stress und auch bei niedriger Konzentration seiner Liganden. Die Blockade des MR führt ebenfalls zu einer Expressionszunahme des Rezeptors³⁵. Auch ein

spezifischer GR-Agonist steigert die Anzahl der MR, senkt aber gleichzeitig die Anzahl der GR ³⁵. Die Variabilität seiner Expression ist für die physiologische Funktion des MR vermutlich sehr entscheidend, da er auf Grund seiner hohen Affinität auch bei niedrigen Spiegeln seine Agonisten bindet. Auf diese Weise bleibt eine Dynamik aufrechterhalten.

3.5 Physiologische Funktionen im ZNS

Der MR und GR finden sich in Regionen, die für Emotionen, Lernen, Gedächtnis und das Verhalten zuständig sind^{5,55}. Außerdem sind MR und GR wichtig für die Stressreaktion und die Kontrolle der HPA-Achse. Die älteren Untersuchungen wurden überwiegend mit Tieren gemacht. Die Tierversuche lassen sich grob in drei Gruppen einteilen:

- Versuche mit Agonisten oder Antagonisten des MR oder GR
- Versuche mit Agonisten oder Antagonisten des MR oder GR in Tieren ohne eigene Hormonproduktion durch Entfernung der Nebennieren
- Genetische Manipulation in Form von Überexpression oder Knockout von MR/GR

Der MR ist an folgenden kognitiven Funktionen beteiligt: Dem Lernen, dem räumlichen Denkvermögen, der Long-Term-Potentiation, dem Angstverhalten und der Stressreaktion und der Kontrolle über die HPA-Achse. Die Trennung ist nicht immer ganz scharf, da die Funktionen teilweise in denselben Arealen ablaufen und auch in demselben Versuch verschiedene Funktionen beobachtet werden konnten.

3.5.1 Lernen

Im Rahmen der Gedächtnisbildung sind MR und GR an unterschiedlichen Teilprozessen beteiligt: Der MR wird benötigt für die Integration der sensorischen Reize, während der GR für die tatsächliche Abspeicherung aktiviert wird. Grundlage dieser Annahmen sind die folgenden Beobachtungen:

Applikation von Agonisten des GR oder MR

Hohe Dosen Dexamethason verschlechtern das deklarative Gedächtnis in Menschen⁵. Bei Menschen mit Nebenniereninsuffizienz wurde eine erhöhte Sinneswahrnehmung bei Abwesenheit von Glukokortikoiden mit verschlechterter Verarbeitung, wie zum Beispiel schlechtere Erkennung wiedergegebener Worte, beobachtet, die sich durch Gabe von Glukokortikoiden verbesserte^{5,61}.

Bei adrenaletomierten (ADX) Ratten konnte durch Applikation eines MR-Agonisten die Gedächtnisleistung, gemessen im „Y-Maze“, auf ein der Kontrollgruppe ähnliches Niveau gesteigert werden^{5,62,63}. Die Applikation eines GR-Agonisten verbesserte die

Gedächtnisleistung nicht. Doch das explorative Verhalten steigerte sich jeweils unter beiden Agonisten ^{5,62,63}.

Verbesserte Gedächtnisleistungen und ein gemindertenes Angstverhalten zeigten Mäuse, deren Kortikosteron-Spiegel nach Adrenalektomie vermindert waren. Dies kann Folge einer dominierenden Aktivierung des affineren MR bei geminderter Aktivierung des GR sein ⁵⁵.

Ein weiterer Versuch mit der Applikation von Kortikosteron in steigenden Dosen und der Korrelation mit den Ergebnissen im „Y-Maze“ zeigte für den GR-Rezeptor eine umgekehrte U-förmige Relation zur Besetzung des Rezeptors und der Ergebnisse im „Y-Maze“ ^{5,62,63}. Dies passt zu der Hypothese von Yerkes und Dodson, nach der sich die Korrelation von Aufregung zur kognitiven Leistungsfähigkeit ebenfalls in einer umgekehrten U-Funktion beschreiben lässt ⁵.

Applikation von Antagonisten des GR oder MR:

Oitzl und De Kloet untersuchten die räumliche Navigation im „Morris Water maze“ unter Applikation von GR-Antagonisten ^{5,64}. Die Versuchsdurchläufe unterschieden sich im Zeitpunkt der Applikation. So wurde vor oder direkt nach der ersten Konfrontation mit der Aufgabe appliziert oder vor Wiederholung der Aufgabe. Es stellte sich heraus, dass nur die Applikation zur ersten Konfrontation das Ergebnis in der Wiederholung verschlechterte. Daraus folgerten die Autoren, dass der GR an der Gedächtnisbildung beteiligt ist ³⁷.

Eine andere Gruppe betrachtete die Gedächtnisleistung von Ratten im „Y-Maze“ und stellte nur nach Applikation von GR-Antagonisten eine Verschlechterung fest ^{5,62,63}.

Männliche Mäuse im Alkoholentzug zeigten eine langanhaltende selektive Glukortikoid-Dysfunktion im präfrontalen Kortex, die verantwortlich für die Entstehung und Aufrechterhaltung von Beeinträchtigungen des Arbeitsgedächtnisses war. Die Blockade der präfrontalen Mineralokortikoidrezeptoren dagegen brachte positive Effekte ⁶⁵.

Konditionierungsversuche unter Spironolacton zeigten eine deutliche Verschlechterung gegenüber Kontrollgruppen ⁶⁶.

In gesunden menschlichen Probanden führte die Applikation von Spironolacton zu beeinträchtigten Gedächtnisleistungen nach Stressprovokation ⁶⁷.

MR-Antagonisten in hohen Dosen bei menschlichen Probanden verschlechterten auch das autobiografische Gedächtnis ⁶⁸.

Genetischer Knockout und Überexpression des MR

In Tieren, besonders Mäusen, wurden über genetische Manipulation am MR bzw. durch Knockout oder Überexpressions-Mäusen in verschiedenen Gehirnarealen einige Kenntnisse zu den kognitiven Leistungen gefunden, an denen der MR in Tieren und womöglich auch zu einem Anteil im Menschen beteiligt ist. So wurde in genetisch modifizierten Mäusen mit vermehrter MR-Expression im präfrontalen Cortex ein gemindertes Angstverhalten und verbesserte Gedächtnisleistungen beobachtet ^{55,69}.

Bei weiblichen modifizierten Mäusen mit einem MR-Defizit im Vorderhirn wurde ein vermindertes exploratives Verhalten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe beobachtet ⁷⁰. Auch die Zeit im Exit-hole-test war vermindert und zudem war ihre Leistung abhängig vom Zyklus, was bei der Kontrollgruppe nicht der Fall war ⁷⁰.

Tabelle 6 – Beobachtungen bei Manipulation der MR-Aktivität

Vermehrte MR-Aktivierung/Überexpression	verminderte MR-Aktivierung/Blockade des MR
Verbessertes Gedächtnis in Tieren ^{55,69-71}	verminderte Long-term Potentiation ⁷²
Erhöhtes exploratives Verhalten ⁶⁹	Verschlechtertes Gedächtnis in Tieren und bei menschlichen Probanden ⁶⁷
	Verschlechterte Konditionierung in Tieren ⁶⁶
	Im Vorderhirn MR-ablationierte und unter Stress gesetzte Ratten: gesteigerte emotionale Erregung und Angst-Gedächtnis, geminderte Bewegungsaktivität ⁶⁹ , verschlechterte Orientierung ⁷³

Zusammenfassend scheint die Menge an Glukokortikoiden entscheidend für einen Lernerfolg. Unter Antagonisten oder zu niedrigen Spiegeln ist das Lernen verschlechtert, das sich bei Applikation von physiologischen Mengen verbessert, bei einem Überangebot jedoch wieder verschlechtert. Dieser physiologische Bereich deckt sich bemerkenswerter Weise mit den lerntheoretischen Konzepten, wonach die beste Leistung bei einem gewissen Grad der Anspannung erbracht wird, während zu viel oder zu wenig Anspannung die Leistung verschlechtern.

3.5.2 Räumliches Denkvermögen

MR und GR beeinflussen verschiedene und manchmal entgegengesetzte Vorgänge, wie bei Nagetieren bei räumlichen Gedächtnisaufgaben gezeigt werden konnte ⁷⁴. Es wurde bei Bewältigung von Tests zum räumlichen Lernen unter Stress oder nach Applikation von Kortikosteron oder durch Blockade mit Spironolacton festgestellt, dass der MR zur Umschaltung von verschiedenen Lern- und Reaktionssystemen/-Strategien beteiligt ist ^{73,75}. So unterscheidet sich bei Mäusen das Verhalten zwischen einem kognitiven durch den Hippocampus vermittelten räumlichen Denksystem und einem durch den Nucleus caudatus vermittelten System, das auf Gewohnheit bzw. Stimulus-Response (S-R) basiert. Besonders das kognitive räumliche Denken ist abhängig von der MR-Funktion im Vorderhirn ⁷⁰.

3.5.3 Long-Term-Potentiation

Im Tiermodell ist die Long-Term-Potentiation im Hippocampus über Steroide vermittelt und von der Funktion der MR abhängig ^{76–78}. Der GR dagegen unterdrückt die LTP (unter GR-Antagonisten Zunahme der LTP) und der MR fördert diese (nach MR-Antagonisten Depression der LTP) ^{5,76}. Die Abspeicherung im Gedächtnis wird teilweise über LTP bewirkt ⁷⁹. Es wurde aber auch beobachtet, dass nachfolgende LTP den weiteren Lernvorgang verschlechtern können ⁷⁹. Gerade über Stress gespeicherte Informationen fördern dieses Phänomen ⁷⁹.

3.5.4 Angstverhalten und Risikobereitschaft

Der MR vermindert in den meisten Tierexperimenten Angstverhalten, wie für MR-Überexpression beobachtet ^{55,69–71}. Auch bei gezielt niedrig gehaltenen Kortikosteron-Spiegeln, unter denen nur die höher affinen MR besetzt werden, wurde ein reduziertes Angstverhalten gesehen. Mit steigenden Kortikosteron-Spiegeln und Zunahme der GR-Aktivierung verstärkt sich wiederum das Angstverhalten ⁵⁵. Diese Beobachtungen legen nahe, dass das Verhältnis von MR/GR-Aktivierung für emotionales Verhalten von Bedeutung ist.

Die Stimulation des MR mit Fludrokortison erhöht die Risikobereitschaft beim Menschen ²¹.

3.5.5 Stressreaktion und Kontrolle der HPA-Achse

Eine besondere Rolle kommt dem MR in der Regulation der basalen Aktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA) und der Stressantwort zu. Wie in ([3.1](#)) beschrieben, sind MR im paraventriculären Nucleus des Hypothalamus exprimiert, der das Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH) ausschüttet, und regulieren als hochaffine Rezeptoren die Kortisol-Spiegel bei basaler Aktivität ^{29,49}. Auch über andere limbische Strukturen wie den Hippocampus und die Amygdala, die auch beide MR exprimieren, sind Feedbackmechanismen bei basaler Aktivität bekannt ⁵⁵. Gerade die MR hippocampaler Neuronen vermitteln inhibitorische Wirkungen auf den Hypothalamus und den paraventriculären Nucleus.

Bei Applikation von Antagonisten wurde immer wieder eine Erhöhung des basalen Kortisol-Spiegels gemessen, während der ACTH-Spiegel unverändert blieb, vermindert oder ebenfalls erhöht war ³².

Die beginnende Stressantwort als Anpassungsvorgang auf neue Umweltbedingungen ist MR-vermittelt, während das Ende der vegetativen Antwort und die Abspeicherung im Gedächtnis über die niederaffinen GR vermittelt ist ^{28,49}. Die meisten psychiatrischen Krankheiten weisen erhöhte Kortisol-Spiegel und eine Dysbalance im Verhältnis von MR/GR auf, woraus eine HPA-Achsen-Dysfunktion oder auch -Überfunktion resultiert ²⁹.

Die physiologische Stressreaktion und die Regulation der HPA im weiteren Rahmen wird in einem anderen Bereich näher erläutert (siehe [4.](#)), da Stress und eine Dysregulation der HPA als Bestandteil der Pathogenese einiger psychiatrischer Erkrankungen gesehen werden.

3.5.6 Assoziationen mit anderen Rezeptoren/Regelkreisen

Serotonin-System

Variationen im Serotonin-Transporter-Gen zeigten Auswirkungen auf die GR- und MR-Dichte im Hippocampus bei Ratten ⁸⁰.

5-HT_{1A} ist der häufigste Serotonin-Rezeptor im Hippocampus²³. Kortikosteroide können via 5-HT_{1A} Rezeptoren zu der steroid-vermittelten Modulation des affektiven Zustandes und somit zur Pathophysiologie von affektiven Störungen beitragen²³. Mendelson und McEwen haben bereits 1990 gezeigt, dass dieser Rezeptor-Subtyp unter tonischer Hemmung durch Kortikosteron steht^{23,81}. Das belegen auch die folgenden Beobachtungen:

- In Ratten nach Adrenalectomie wurde in hippocampalen Regionen eine vermehrte mRNA-Expression der 5-HT_{1A}- und 5-HT_{2A}-Rezeptoren gemessen⁸²⁻⁸⁴. Diese zeigte sich nach Substitution mit Dexamethason oder Aldosteron nicht^{82,83}.
- In hippocampalen Zellkulturen von Mäusen führte eine GR-Überexpression zur Zunahme der 5-HT_{2A}-Rezeptoren. Gegenläufig verhielt es sich bei verminderter GR-Expression. GR- oder MR-Antagonisten verhinderten diese Zunahme⁸⁵.
- In Ratten nach Adrenalectomie und durch erhöhtem ACTH nahm der Serotonin-Turnover im Subiculum, dem Gyrus dentatus und dem dorsalen raphe nucleus schnell ab. Die Dichte der 5-HT_{1A}-Rezeptoren war erhöht. Bei Applikation von Kortikosteron nahm der Turnover wieder zu¹⁷.
- Chronischer Stress bewirkt bei Ratten eine signifikant erhöhte basale Kortisol-Konzentration, eine Verminderung von 5-HT_{1A}-Rezeptoren und eine Veränderung des GR/MR - Verhältnisses auf mRNA-Ebene^{23,71}. Unter Therapie mit Imipramin oder Desipramin zeigt sich der Zustand reversibel²³. Suizidopfer mit anamnestischer Depression zeigten ähnliche Veränderungen²³.

Tabelle 7 - MR-Stimulation, GR-Stimulation

MR-Stimulation		
Effekt	Hirnregion	Referenz
supprimieren der Neuropeptid Y- mRNA	Gyrus dentatus	86
vermehrte Expression von Vasopressin-Rezeptoren	Putamen	87
vermehrte Expression von auf Oxytocin-Rezeptoren	Hippocampus	88
protektive Wirkung für Neuronen	Gyrus dentatus	89
Steigerung der Dynorphin mRNA	Gyrus dentatus und Stratum lucidum CA3	90

GR-Stimulation		
Effekt	Hirnregion	Quelle
starke Depression der CRH-mRNA	PVN	91
destruktive Wirkung für Neuronen	Gyrus dentatus	92,93

3.5.7 Fazit

Sowohl das Angebot von Glukokortikoiden als auch das Verhältnis von GR/MR haben Einfluss auf kognitive Fähigkeiten wie das Lernen, das räumliche Denken, das Angstverhalten und auch die Aufmerksamkeit und Reizverarbeitung.

Bei vermehrtem Einfluss des MR werden ein vermindertes Angstverhalten und erhöhte Aufmerksamkeit beobachtet. Außerdem spielt er eine wichtige Rolle bei der Umschaltung von Denkstrategien.

Der Einfluss des GR steigert die Selektivität in der Reizverarbeitung und das Angstverhalten. Für den GR zeigt sich im Lernverhalten eine recht deutliche Korrelation zu den Glukokortikoid-Spiegeln in Form einer umgekehrten U-Funktion, was bedeutet, dass das Lernverhalten im mittleren Bereich am besten ist.

MR und GR greifen in das Serotonin-System ein. Glukokortikoide supprimieren einige Serotoninrezeptoren.

4. HPA-Achse

4.1 Stress

Stress ist Bestandteil der Pathogenese vieler psychiatrischer Erkrankungen. Das weite und komplexe Thema wird hier auf die Rolle des MR begrenzt.

Wir wissen, dass die adaptive Antwort eine gewisse Spezifität gegenüber dem Stressor besitzt, der sie erzeugt. Diese geht jedoch fortschreitend mit der zunehmenden Schwere des Stressors verloren⁹⁴. Psychologische Faktoren sind als potenteste Stressoren bekannt¹⁷. Unter Stress wird die Aufmerksamkeit verstärkt und das Gehirn konzentriert sich auf die empfundene Bedrohung. Herzleistung und Atmung sind beschleunigt und der Katabolismus erhöht. Im Rahmen der sympathischen Aktivierung wird die Perfusion von Gehirn, Herz und Muskeln verstärkt und von den Verdauungsorganen gesenkt.

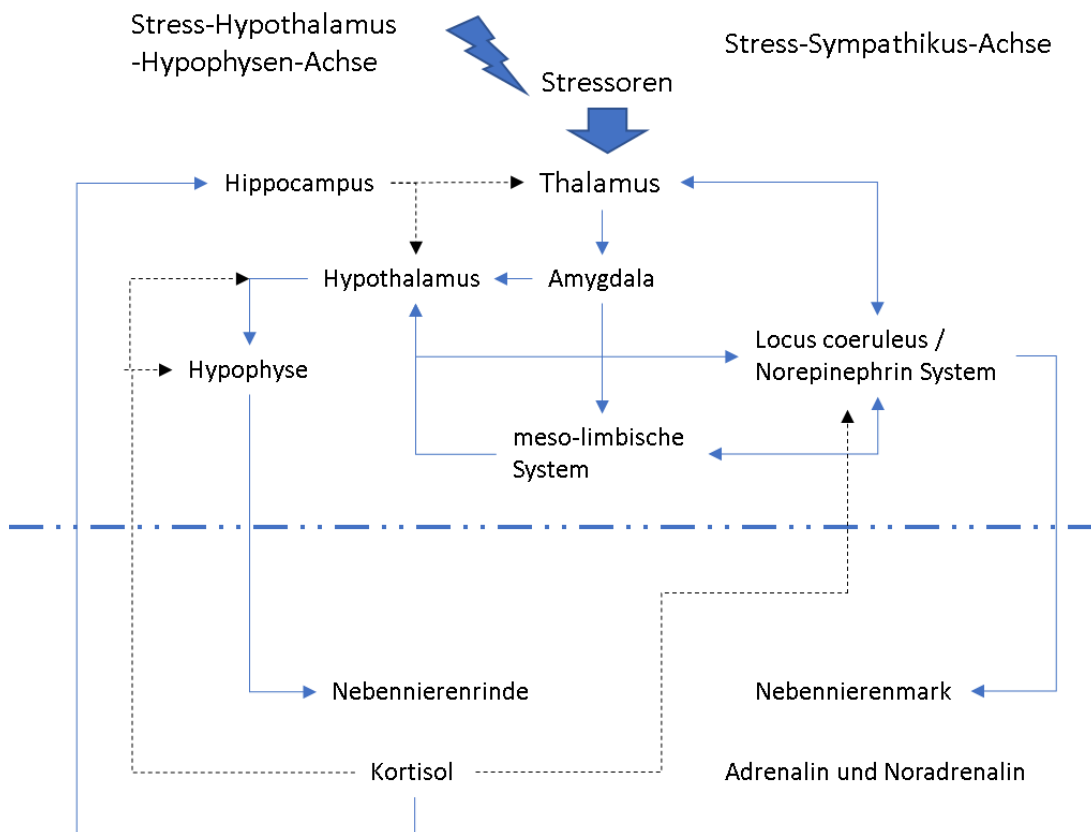
Die Schaltkreise im Gehirn, die die Stressreaktion initiieren und aufrechterhalten, sind in Abb. 2 vereinfacht schematisch dargestellt. Die zentralen Steuerelemente des Belastungssystems befinden sich im Hypothalamus und Hirnstamm und umfassen die kleinzelligen Corticotropin-Releasing-Hormon- und Arginin-Vasopressin-Neuronen der paraventriculären Kerne des Hypothalamus und das Locus coeruleus -Norepinephrin System (zentrales sympathisches System)⁹⁴. Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse und das efferente sympathische/adrenomedulläre System bilden zusammen die Effektoren, über die das Gehirn alle Organe des Körpers während der Exposition gegenüber bedrohlicher Stimuli beeinflusst⁹⁴. Das Gehirn aktiviert auch differentiell eine Untergruppe des Vagus und des sakralen Parasympathikus, die die Darmreaktionen bei Stress vermitteln⁹⁴.

Zahlreiche Beweise belegen die modulierende Wirkung von Stress auf das Lernen und die Gedächtnisleistung sowie die synaptische Plastizität^{55,95,96}. Stress kann bspw. die Long-term-Potentiation (LTP) in CA1, die ihrerseits für Lernvorgänge benötigt wird, positiv oder negativ beeinflussen^{76,97}. Zudem wurden retrograde Amnesien nach Stress beobachtet, die über LTP vermittelt sind⁷⁹. Offensichtlich steigert akuter gemäßigter Stress das

Gedächtnis, während anhaltender bis chronischer Stress pathologisch zu einer Degeneration von Hirngewebe führen kann ⁹⁸.

Chronischer Stress führt über CRH-Hypersekretion auch zu einer Hypersekretion von Nebennierenhormonen ³⁶. Viele dieser Mechanismen laufen in Regionen ab, in denen der MR exprimiert wird und in denen die HPA-Achse beteiligt ist.

Abbildung 2 – Zusammenwirken von Hypothalamus-Hypophysen-Achse und Sympathikus-Achse bei Stress



Vereinfachte schematische Darstellung der zwei efferenten Schenkel im Rahmen einer Stressreaktion in Hirnstamm und Mittelhirn, cortikale Bahnen nicht dargestellt.

Blaue durchgezogene Pfeile kennzeichnen Erregung, schwarze gestrichelte Pfeile kennzeichnen Hemmung, horizontale Linie stellt den Übergang von ZNS zur Peripherie dar.

Die somato-afferenten Reize erreichen vom Thalamus zunächst die Amygdala und das limbische System. Noch vor einer cortikalen Verarbeitung der Reize erfolgt die Beurteilung in der Amygdala, die eine Stressantwort über den Hypothalamus und den Locus coeruleus initiieren kann.

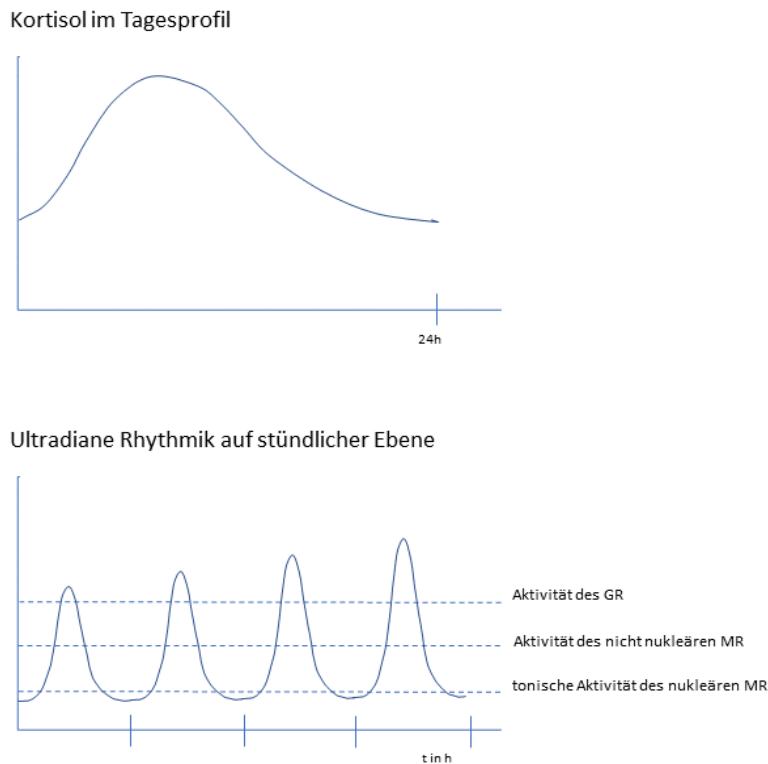
Die CRH/AVP-ausschüttenden Neuronen des Hypothalamus und die catecholaminergen Neuronen des Locus coeruleus werden reziprok innerviert und aktivieren sich gegenseitig. Die HPA-Achse wird durch mehrere Rückkopplungsschleifen gesteuert, die die zeitintegrierte Sekretion von Kortisol zu normalisieren (mehr unter 3.2). Zudem stimulieren Glukokortikoide die Angst-Zentren in der Amygdala.

4.2 Regulation der HPA-Achse

Vereinfacht wird die HPA-Achsen-Aktivität durch die Sekretion des adrenokortikotropen Hormon-Releasing-Faktors (CRF o. CRH) und Vasopressin (AVP) aus dem Hypothalamus geregelt, die die Sekretion von ACTH aus der Hypophyse fördern ^{18,28,49,94}. Unter Ruhebedingungen erfolgt die Sekretion einer zirkadianen, pulsatilen Rhythmik mit einer Frequenz von etwa zwei bis drei sekretorischen Episoden pro Stunde ^{29,94}. Die Amplitude, und damit die Menge, ist in den frühen Morgenstunden erhöht, was sich schließlich auch auf die Kortisolsekretion auswirkt ^{29,94}. Diese Tagesrhythmik wird durch Veränderungen in der Lichtexposition, die Aufnahme von Nahrung, durch Aktivität und durch Stress beeinflusst ^{29,94}.

Impulsamplituden sind zu Beginn der zirkadianen Inaktivitätsperiode niedrig, beim Menschen in der Nachtmittage, und steigen zu Beginn der aktiven Periode, beim Menschen in den frühen Morgenstunden. Als Folge der sehr hohen Affinität des MRs wird dieser Rezeptor bereits während des zirkadianen Tiefs (Abb. 3) extensiv besetzt ^{29,99}. Die hohe Affinität erklärt auch, warum Rezeptoren während der Pausenintervalle besetzt bleiben ^{29,99}. Die Aktivierungen und daher auch die Effekte des MR sind also tonischer Natur ^{29,99}. Die Aktivierung des GR folgt mehr einem phasischen Muster, das den Schwankungen in dem zirkulierenden Hormonspiegel mit einer leichten Verzögerung folgt. Die Wirkungen beider Rezeptoren werden über einen gen-abhängigen Wirkmechanismus vermittelt und sind daher langsam ²⁹. Zusätzlich zu diesen Kernsteroidrezeptoren gibt es einen MR, der sich z.B. in der Plasmamembran von limbischen Neuronen findet (siehe auch 2.3) ²⁹. Dieser Rezeptor besitzt geringere Affinität und wird erst bei pulsatilem höheren Hormonspiegel aktiviert ²⁹.

Abbildung 3: Ultradiane Rhythmik der MR- und -GR Aktivität



Schematische Darstellung der ultradianen Rhythmik der MR- und -GR Aktivität, beeinflusst durch den Kortisolspiegel (nach ²⁹)

ACTH stimuliert die Freisetzung von Glukokortikoiden aus dem Nebennierencortex. Glukokortikoide führen dann durch die GR und MR besonders im Hypophysenvorderlappen, dem PVN und auch dem Hippocampus zu einem negativen Feedback (Abb. 4) ^{17,18,28,36,49,94,99}. Dieses kann in drei Kategorien eingeteilt werden:

1. Schnell, pulsraten-sensibles Feedback:

Abhängig vom Glukokortikoid-Spiegel im Plasma und über membranständige Rezeptoren führt dieses Feedback zu einer Verringerung der CRF- und ACTH-Ausschüttung ^{17,97}.

2. Intermediates Feedback, konzentrationsabhängig:

Auf dieser Ebene sind RNA und Proteinsynthese bereits verändert. Die Regulation erfolgt über Veränderung der Genexpression und hat Auswirkungen auf zelluläre Ereignisse wie zum Beispiel Reiz-Sekretions-Kopplung und die Reaktion auf Neurotransmitter und

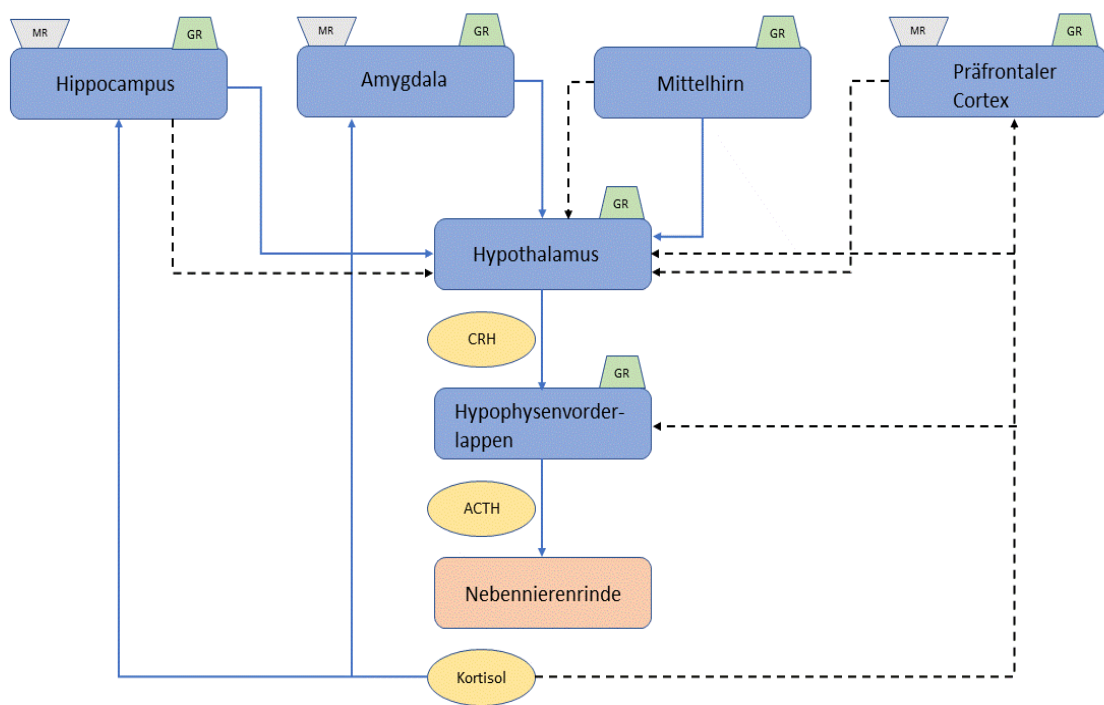
Neuromodulatoren sowie auf die Kopplung zu zweit-Messenger-Systemen. Die CRF- Synthese und Freisetzung sind bereits verringert; die Synthese von ACTH ist nicht eingeschränkt aber seine Freisetzung ¹⁰⁰.

3. Langsames Feedback, konzentrationsabhängig:

Klassisch über das Genom vermittelt führt dieser Feedbackmechanismus zu Unterdrückung der Synthese von CRF, Vasopressin und ACTH.

Zusätzlich wirken eine Reihe von Faktoren in der Regulation der HPA-Achsen-Aktivität mit. Katecholamine, Serotonin und Dopamin beeinflussen direkt die CRF-Freisetzung im Hypothalamus ^{18,49}. Zum Beispiel übt Serotonin einen stimulierenden Einfluss auf CRF über 5-HT1A, 5-HT 1B, 5-HT1C und 5-HT2-Rezeptoren-Subtypen aus ^{18,49}. Noradrenalin hat eine dosis-abhängige Wirkung, stimulierend bei niedrigen Dosen (über alpha1-Rezeptoren) und hemmend bei hohen Dosen (über beta-Rezeptoren) ^{18,49}.

Abbildung 4: Glukokortikoid-Feedback auf die HPA



Glukokortikoid-Feedback auf die HPA, ergänzt um Expression von MR und/oder GR. Blaue durchgezogene Pfeile kennzeichnen Erregung, schwarze gestrichelte Pfeile kennzeichnen Hemmung

4.3 Dexamethason-Suppressions-Test (DST)

Der DST wird häufig genutzt, um die HPA-Funktionalität vor allem bei psychiatrischen und endokrinen Erkrankungen zu untersuchen. Er nutzt den Feedbackmechanismus des stark potenten synthetischen Glukokortikoids Dexamethason auf die endogene Kortisolsekretion. Dexamethason stimuliert überwiegend die GR der Hypophyse^{15,22}, da die Blut-Hirn-Schranke den Zugang zu weiteren Gehirnarealen limitiert^{5,15}. Die verbleibenden geringen Konzentrationen von Kortisol besetzen unter diesen Bedingungen überwiegend die affineren MR und weniger die GR¹⁰¹.

4.3.1 Verfahren

Der DST ist seit seiner Standardisierung von Carroll et al. 1981 der meiste angewandte biologische Test in der Psychiatrie¹⁰². Es werden nach einer Applikation von 1 mg Dexamethason um 23 Uhr, am Tag darauf um 14 Uhr und zwischen 15 und 16.15 (18.00) Uhr im Viertelstundentakt Blutproben entnommen und auf Kortisol und ACTH untersucht. Da Sensitivität und Spezifität nicht zufriedenstellend sind, kombiniert man den Test mit einer Applikation von 100 µg CRH um 15 Uhr⁷⁴. Als Nonsuppression wird in der Regel ein Bereich definiert, der über 4-5 µg Kortisol/dl liegt und die beste Kombination aus Spezifität und Sensibilität für die Depression bietet¹⁰². Die meisten Studien deuten darauf hin, dass der DST etwa 40% -50% Sensitivität und 70% -90% Spezifität für eine Depression hat¹⁰².

4.3.2 Resultate

Bei Patienten mit schwerer Depression liegt auch nach einer höheren Dosis von Dexamethason der Kortisol-Spiegel noch über dem Grenzwert. Das bedeutet, dass Dexamethason nicht supprimiert.

Nicht bei jeder psychiatrischen Erkrankung ist das Feedback der Kortisolproduktion verschlechtert. So supprimiert Dexamethason bereits in niedriger Dosis bei Patienten mit posttraumatischer Belastungsstörung²².

Der Zustand der Nonsuppression ist grundsätzlich z.B. durch eine antidepressive Therapie reversibel¹⁰². Jedoch zeigen Patienten mit einer schlechteren Prognose und schlechtem Ansprechen auf eine Therapie meist auch keine Suppression im DST¹⁰³.

4.3.3 Einschränkungen

Auch innerhalb von Kontrollgruppen zeigt ein Anteil von bis zu 10% durch den DST/CRH eine Nonsuppression und somit ein positives Ergebnis ¹⁰⁴.

Das Gewicht hat auch einen Einfluss auf die Ergebnisse im DST. Nach größerem Gewichtsverlust oder Fasten ist die Kortisolsuppression im DST per se gestört ^{105,106}. Zur Depressionsdiagnostik ist der DST unter diesen Bedingungen nicht aussagekräftig.

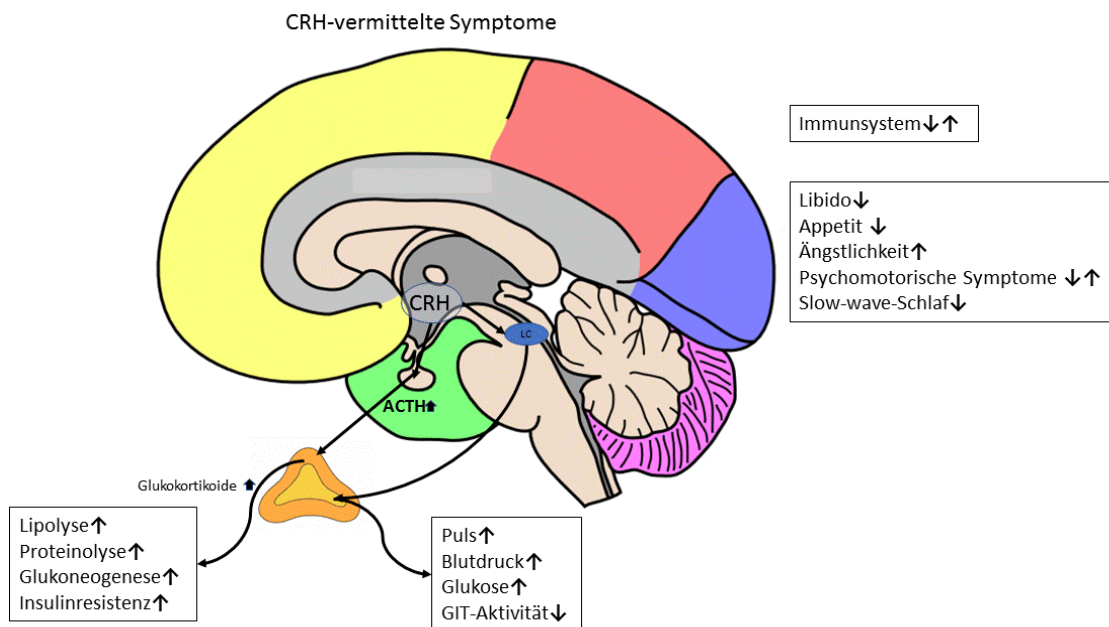
Bei Nonsuppressoren erreicht Dexamethason geringere Plasma-Spiegel, eine geringere HWZ und die DEX-Clearance ist höher bei Depressiven gegenüber den Suppressoren bzw. der Kontrollgruppe ¹⁰⁷.

4.4 Störungen der HPA-Achse

Die HPA-Achse ist als ein Teil der Stressantwort, der gerade auch bei emotionalen Stressoren aktiviert wird (s. [4.1](#)), bei den meisten psychiatrischen Erkrankungen mitbetroffen.

Tierversuche, in denen entweder CRH intracerebral verabreicht, die CRH-Synthese gehemmt oder der CRH-Rezeptor antagonisiert wurde, legen nahe, dass viele Symptome einer depressiven Störung durch eine erhöhte Sekretion von CRH hervorgerufen werden ¹⁰⁸.

Abbildung 5 - CRH-vermittelte Symptome (nach ¹⁰⁸)



Quelle der Symbole: Von NEUROtiker - Eigenes Werk, CC BY-SA 3.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=2653582>; http://www.med4you.at/laborbefunde/lbef3/nebenniere_sm.gif

Eine erhöhte Ausschüttung von Glukokortikoiden, die sich anschließend wieder normalisiert, wird in der Psychologie als gute Verhaltensanpassung gesehen, während chronisch erhöhte Glukokortikoid-Konzentrationen einen Indikator für eine schlechte Anpassung und einen Risikofaktor darstellen ¹⁷.

Auch bei depressiven Patienten, die meist eine reduzierte Expression der MR aufweisen, steigert die Applikation von Spironolacton den Kortisol-Spiegel. Dies deutet auf eine gesteigerte Aktivität der verbliebenen MR hin ²⁰. Bei dieser Gruppe war retrospektiv die Anzahl an Trägern des MR-Genotyps I180V höher als in der allgemeinen Population.

4.4.1 Mit einer Hyper- oder Hypoaktivität der HPA assoziierte Zustände

Tabelle 8 – hormonelle und funktionelle Veränderungen der HPA bei psychiatrischen Erkrankungen

Erkrankung	Erhöht	Vermindert
Depression	CRH (nach Therapie normal) ACTH Kortisol Aldosteron	CRH-Rezeptor ACTH-Response auf CRH Kortisol-Response auf CRH Kortisol-Suppression durch DEX
Posttraumatische Störungen	CRH Kortisol	ACTH-Response auf CRH Kortisol-Response auf CRH Kortisol im Urin
Missbrauch in der Kindheit	Kortisol-Suppression durch DEX	
Panikattacken		ACTH-Response auf CRH Kortisol-Response auf CRH
Anorexia nervosa	Kortisol	ACTH-Response auf CRH Kortisol-Response auf CRH Kortisol-Response auf ACTH Kortisol-Suppression durch DEX
Bulimia nervosa	korrelierend erhöhtes Kortisol mit Schweregrad. Gegenläufig korrelierend mit BMI.	Kortisol-Suppression durch DEX

4.4.2 Hippocampus - Atrophie

In Patienten mit schweren psychiatrischen Erkrankungen wird die Atrophie des Hippocampus über Kortikosteroide vermittelt ^{39,76,95}.

In Patienten mit einer posttraumatischen Belastungsstörung wurde ein vermindertes Volumen des Hippocampus durch MRT-Bildgebung nachgewiesen ¹⁰⁹, unabhängig, ob die Störung durch Kampfhandlungen oder Kindesmissbrauch verursacht wurde ^{39,109}. In Cushing-Patienten konnte eine Volumenzunahme des Hippocampus (MRT-Bildgebung) nach Adrenalectomie nachgewiesen werden ¹¹⁰.

Im Tiermodell mit Ratten zeigte sich ein Circulus vitiosus, in dem der gealterte und atrophierte Hippocampus seine Rolle im Feedbackmechanismus nicht mehr erfüllen konnte und selbst durch die damit verbundenen erhöhten Kortikosteron-Spiegel geschädigt wurde ¹¹¹.

In Experimenten mit Primatenaffen konnte keine signifikante Minderung des hippocampalen Volumens durch Applikation von hohen Dosen Hydrokortison beobachtet werden ³⁵.

4.4.3 Depression

Bei der Major Depression oder melancholischen Depression wird immer wieder eine Hyperaktivität der HPA-Achse beschrieben ^{20,23,49,94,112,113}. In einer Mehrzahl der Patienten wurden erhöhte Konzentrationen von Cortisol in Plasma, Urin und cerebrospinaler Flüssigkeit (CSF) gefunden ^{18,20,49,112,112,114-116} und sowohl eine erhöhte ACTH-Sekretions-Pulsrate ¹¹⁷ als auch eine verstärkte Kortisol-Freisetzung auf ACTH ^{18,49,74,112}. Außerdem ist die zeitliche Rhythmik der Kortisol-Sekretion aufgehoben ¹⁸. Nicht nur der primäre Aldosterismus, auch der primäre Hypercortisolismus beim Cushing kann psychische Erkrankungen wie die Depression verursachen ¹¹⁸.

Der MR ist trotz verminderter Expression funktionell stark aktiv innerhalb des negativen Feedbacks, was sich durch vermehrte Kortisol-Freisetzung nach Spironolacton-Applikation zeigt ¹¹³.

Größenzunahmen sowohl der Hypophyse als auch der Nebenniere können bei HPA-Überaktivität als kompensatorische Mechanismen gesehen werden ⁴⁹.

Tabelle 9 - Abnormalitäten der HPA-Achse in der Depression

Abnormalitäten der HPA-Achse in der Depression
<ul style="list-style-type: none">- Hypophyse und Nebennieren sind vergrößert- Plasma Aldosteron-, Kortisol- und ACTH- Spiegel sind erhöht- Früherer nächtlicher Anstieg der Kortisol-Spiegel- Freie Kortisol-Konzentration im Urin ist erhöht- CRH-Rezeptor-Dichte im frontalen Kortex ist vermindert- CRH- und Vasopressin-bildende parvozelluläre Neurone im Hypothalamus sind hyperaktiv- CRH-Konzentration im Liquor ist erhöht- Plasma ACTH- und Kortikosteron-Spiegel lassen sich nicht adäquat durch Dexamethason senken- Plasma ACTH- Antwort auf CRH ist verringert aber Kortisol-Antwort besteht- Plasma ACTH- und Kortisol-Antwort sind erhöht bei kombinierter Applikation von CRH und Dexamethason- Geminderte MR-Expression

Patienten unter Therapie mit beständiger Nonsuppression im DST wiesen eine schlechtere Prognose und Ansprechen auf die Therapie auf ¹⁰³. Es finden sich Funktionsstörungen der HPA auch bei gesunden Angehörigen, in deren Familien gehäuft Depressionen aufgetreten sind ¹¹⁹.

4.4.4 Bei posttraumatischen Störungen

In der cerebrospinalen Flüssigkeit von Menschen mit posttraumatischer Belastungsstörung findet sich ein erhöhter Spiegel von Corticotropin-Releasing-Hormon und basalem Kortisol ^{120,121}. Der CRH-Test zeigte bei dieser Gruppe eine verminderte ACTH-Freisetzung mit nicht signifikant beeinträchtigter Kortisol-Freisetzung ^{122,123}. Die Ergebnisse sind jedoch nicht konsistent. In einer anderen Untersuchung fanden sich keine signifikanten Unterschiede der ACTH- oder Kortisol-Spiegel aber ein signifikant erhöhter Blutdruck ¹²⁴. Zudem ist das über den Urin ausgeschüttete Cortisol vermindert ^{125,126}. Diese Parameter können sich also, zentral oder peripher gemessen, unterscheiden.

4.4.5 Missbrauch in der Kindheit

Über die Grenzen der Entität der psychiatrischen Erkrankung hinaus ist Missbrauch in der Kindheit mit einer überreagierenden HPA-Achse assoziiert ^{122,124,127}. Betroffene zeigen eine verstärkte Antwort auf den Dexamethason-Suppressions-Test ^{122,127}.

4.4.6 Anorexia nervosa

Bei Patienten mit Anorexia nervosa ist die HPA-Achse gestört. Gemessen werden erhöhte Kortisol-Spiegel im Plasma ^{45,128-130}, in der cerebrospinalen Flüssigkeit ¹³¹ und freies Kortisol im 24h-Urin ^{46,132,133}.

Ursächlich für den hohen Spiegel kann einerseits eine erhöhte Halbwertszeit des Kortisols und veränderter Metabolismus sein ¹³⁴, andererseits wird bei erhöhten CRH- Spiegel ¹³¹ ebenfalls vermehrt Kortisol produziert ^{46,132}. ACTH ist durch das negative Feedback des Kortisols normal oder sogar supprimiert ¹³⁵. Die Kortisol-Freisetzung auf ACTH-Stimulus ist vermindert ¹³⁶.

Bei Annäherung an normale BMI sind die Kortisol-Spiegel rückläufig ¹³². Einen umfangreichen Überblick über die gemessenen Hormonspiegel in verschiedenen Studien bietet die Tab.1. der Referenz ¹³⁷.

4.4.7 Bulimia nervosa

Bei der Bulimie zeigt sich ein Mischbild von Einflussfaktoren auf die HPA-Achse. Zum einen kann man bei dieser Erkrankung auch von Stress für das Individuum, nicht selten verbunden mit einer empfundenen Scham über die Erkrankung, ausgehen. Zum anderen greifen die sich abwechselnden Fressattacken/Binging-Phasen und ein anschließendes Reaktionsverhalten, Fasten oder Erbrechen, stark in das metabolische System ein und verändern so die Cortisol-Freisetzung.

Kortisol-Spiegel:

Tabelle 10 – gemessene Kortisol-Spiegel in der Bulimie

Proben	Resultat	Fallzahl	Referenz
Plasma	Nicht erhöht	24	138
Plasma	Nicht erhöht	11	139
Plasma	Erhöht	32	130
Plasma	Erhöht	73	140
Urin (24h)	Erhöht	27	141
Speichel	Erhöht	47	142

Korrelation

Die Kortisol-Spiegel korrelieren gegenläufig mit dem BMI: Bei höherem BMI wurden die niedrigeren Kortisol-Spiegel gemessen ^{140,142}.

Der Kortisol-Spiegel korrelierte auch mit dem Score der Binge-Eating-Skala zum Erfassen der Häufigkeit des Binge-Eatings.

DST

Auch die Ergebnisse im Dexamethason-Suppression-Test sind nicht konsistent ¹⁴³. Eine Forschungsgruppe konnte durch eine niedrige DEX-Dosis von 0,25mg eine verstärkte Suppression bei Bulimie-Patienten beobachten, allerdings dies bei Patienten, die mit Kindheitstrauma oder Impulsstörung assoziiert waren. Bei diesen Erkrankungen wurde bereits eine hyperreagible HPA nachgewiesen ^{128,144}. Häufiger wird jedoch eine vermehrter Anteil Nonsuppression von 30-70% unter Bulimikern beobachtet ^{138,143,145,145-148}. Subgruppen, die z.B. eine Komorbidität mit Depression aufweisen, zeigen signifikant eine

Nonsuppression zu einigen Zeitpunkten ^{138,143}. Bei Gesunden zeigen etwa 10% eine Nonsuppression.

Tabelle 11 – DST bei Bulimie

Forschungsgruppe	Probanden (n)	Resultat	DEX-Dosis	Zusätzliche Befunde
<i>David C. Lindy, et al; 1985</i>	55 Frauen	19/55 (33%) Nonsuppression	1mg	
<i>Peter Neudeck, et al; 2001</i>	48 Bulimia, 24 gesunde Kontrolle	16/48 (33.3%) Nonsuppression	1,5mg	
<i>Perez EL, et al; 1988</i>	33 Bulimia	58% Nonsuppression		Assoziation mit Depression
<i>MM Fichter, et al; 1990</i>	24 Bulimia, 15 gesunde Kontrolle		1,5mg	
<i>Mitchell JE, et al; 1984</i>	28 Bulimia	14/28 (50%) Nonsuppression		
<i>COPELAND, et al; 1988</i>	6 Bulimia, 6 gesunde Kontrolle	Signifikant erhöhter Kortisolspiegel nach DST		
<i>Gwirtsman, et al; 1983</i>	18 Bulimia	12/18 (67%) Nonsuppression		8/10 zeigten keine Reaktion nach thyrotropin-releasing-hormone (TRH) Supplikation
<i>J.I. Hudson, et al; 1987</i>	7 Bulimia	7/7 Nonsuppression	1mg	
<i>J.I. Hudson, et al; 1982</i>	9 Bulimia	5/9 Nonsuppression		3/70 + 3% von 58 Nonsuppression in gesunder Kontrolle
<i>J.I. Hudson, et al; 1983</i>	47 Bulimia	47% Nonsuppression	1mg	9% Nonsuppression in gesunder Kontrolle
<i>Kiriike, et al; 1986</i>	8 Bulimia, 18 gesunde Kontrollgruppe	5/8 (63%) Nonsuppression	1mg	2/18 (11%) Nonsuppression in gesunder Kontrolle
<i>G. O'Brien, et al; 1988</i>		50%		
<i>Walsh BT, et al; 1987</i>	66 Bulimia	32%	1mg	7% Nonsuppression in gesunder Kontrolle; Plasma-Spiegel von Dexamethason war geringer bei den Bulimia-Patienten
<i>Zimmerman M, et al; 1987</i>				7.4% (85/1144), 6.3% (28/434) Nonsuppression in gesunder Kontrolle
<i>Bruce, et al; 2012</i>	60 Bulimia, 54 gesunde Kontrollgruppe	Signifikant höhere Kortisolwerte nach DST	0,5mg	
<i>Marina Díaz-Marsá, et al; 2008</i>	9 restriktive anorexia nervosa, 14 binge eating-purging anorexia, 29 bulimia nervosa (purging type)	Die ED-Patienten haben niedrigere Kortisolwerte als die Kontrollgruppe vermehrte Suppression	0,25mg	Impulsive Persönlichkeitsmerkmale, Kindheitstrauma
<i>Fukata S, et al; 1988</i>	21 Patienten mit Essstörung, Anorexia und Bulimia	13/21 (62%) Nonsuppression	1mg	
<i>Blinder BJ, et al; 1987</i>	29 Bulimia	59% Nonsuppressors		
<i>Piran N, et al; 1985</i>	33 Bulimia, 14 anorexia	55% Nonsuppressors		

Kaplan AS, et al; 1989	18 Bulimia, 20 gesunde Kontrollgruppe	45% Nonsuppressors	18% Nonsuppressors in gesunder Kontrolle, Non-Suppressor waren wesentlich dünner als Suppressor BN-Patienten
------------------------	---------------------------------------	--------------------	--

Auffällig ist eine inverse Korrelation zwischen dem Dexamethason-Spiegel und dem Kortisol-Spiegel im DST ¹⁴⁹. Die Nonsuppressoren haben im Blut eine geringere Konzentration als die Suppressoren. Daraus ergibt sich die Frage nach anderer Verteilung, Metabolisation oder Clearance, die dann eine zu geringe Konzentration für eine Suppression bewirkt.

Familiäre Häufung

Bei Bulimia nervosa kann eine familiäre Häufung, die sowohl durch Umweltfaktoren als auch durch genetische Prädisposition bedingt ist, festgestellt werden ¹⁵⁰. Die veränderten Gene stammen aus serotoninerger oder dopaminerger Regelkreise und auch aus gewichtssteuernden Systemen, wie das Hormon Leptin ¹⁵⁰.

Fazit

Die Ergebnisse im DST sind nicht konsistent. Einschlusskriterien der Studien sind nicht zu ermitteln, aber, wie schon zuvor beschrieben, ist der DST bei größeren Gewichtsschwankungen auch bei gesunden Probanden gestört und somit bei einer solchen Patientengruppe nicht verwertbar.

Die Kortisol-Spiegel sind ebenfalls schwierig zu vergleichen, da das System stark fluktuiert und auch die Patienten mit Bulimie bessere Phasen haben können, in denen sie weniger von ihrer Krankheit gepeinigt sind. Jede Änderung im psychischen Stress, und somit womöglich auch schon ein anderer Versuchsaufbau, beeinflusst die Ergebnisse bei einer gestörten HPA-Achse. Zudem ist der BMI auch hier eine Einflussgröße. Bei gesunden Frauen und Patientinnen mit Binge-Eating-Disorder ¹⁴² korrelierte ein höherer BMI mit erniedrigten Kortisol-Werten. Bulimie-Patientinnen haben nach Definition einen nahezu normalen BMI, jedoch unterliegt ihr metabolisches System erheblichen Störungen.

Aus dem Krankheitsverständnis der Bulimie als Impulskontrollstörung und unter Bedacht der somatischen und psychischen Belastung steht der Patient ohne Frage unter einem Dauerstress, bei dem erhöhte Kortisol-Spiegel zu erwarten sind. Die erhöhten Kortisol-

Spiegel führen, wenn auch in Bulimie-Patientinnen noch nicht nachgewiesen, über längere Zeit zu Organschäden im Bereich der HPA-Achse, sodass sich ein Circulus vitiosus unterhält.

5. Der MR im Zusammenhang mit psychiatrischen Erkrankungen

5.1 Hyperaldosteronismus

Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus zeigen Symptome ähnlich einer Depression oder Angststörung^{151–155}. In einigen psychiatrischen Erkrankungen sind zudem die Plasma-Aldosteronwerte erhöht^{156–158}.

5.1.1 Depression

Erhöhte Aldosteronwerte im Plasma wurden mit der Depression assoziiert²⁰. Die Höhe gemessener Aldosteron-Werte korrelierte dabei mit dem Schweregrad der Depression und dem Outcome der Patienten²⁰. Polymorphismen, die sich auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System auswirken und somit zu erhöhten Aldosteronwerten führen, wurden mit Depression assoziiert²⁰.

In einer Studie (n=7;KG n=7) war der Aldosteron-Spiegel in der Nacht erhöht¹⁵⁹. Der Aldosteron-Spiegel zeigte sich dabei als sensitiverer Biomarker als der Kortisol-Spiegel¹⁵⁹. Außerdem zeigte eine Studie einen erhöhten Aldosteron-Spiegel im Vergleich zum Kortisol-Spiegel als prognostischen Indikator für einen schlechteren Outcome¹⁶⁰. Auch eine größere Studie (n=65;KG n=65) zeigte signifikant erhöhte Aldosteron-Konzentrationen im Plasma¹⁵⁸. Bei Tryptophan-Karenz-Depressionsmodellen steigt die Aldosteron-Plasmakonzentration weit früher als die Kortikosteron-Konzentration an¹⁶¹. Beim Zusammenhang von depressiver Symptomatik und „allein zu leben“ als Stressor erkannte man eine überaktive Aldosteron-Sekretion¹⁵⁷. Eine andere Untersuchung zeigte, dass weitere Unterscheidungen innerhalb einer psychiatrischen Erkrankung nötig sind. Bei suizidalen Patienten mit Depression als Grunderkrankung sind die Aldosteronwerte erniedrigt¹⁵⁶.

In Ratten konnten zudem durch Aldosteron-Applikation depressions-ähnliche Symptome hervorgerufen werden^{153,160}.

5.1.2 Manische Depression

Patienten (n=7) in der manischen Phase weisen signifikant erhöhte Aldosteron-Spiegel im Plasma auf, die sich unter Lithiumtherapie normalisieren ¹⁶². Schon 1977 wurde in einem Fallbericht mit 4 Patienten bei dieser Erkrankung ein primärer Defekt im Aldosteron-Renin-System festgestellt ¹⁶³.

5.1.3 Anorexia nervosa

In einer Studie war die Aldosteron-Sekretion erhöht und der Metabolismus vermindert ¹⁶⁴.

5.1.4 Schizo-affektive Störung

Patienten (n=5) in der manischen Phase weisen erhöhte Aldosteron-Spiegel im Plasma auf, die sich unter Lithiumtherapie normalisieren ¹⁶⁴.

5.2 Veränderung der Rezeptorexpression

In Suizidopfern mit psychiatrischen Erkrankungen, meist Depression, ist die MR-Expression in den meisten Regionen des limbischen Systems vermindert ^{23,29,107,165,166} und im Hypothalamus erhöht ¹⁶⁷. Bei Patienten, die unter Anorexia nervosa leiden, wurde zudem eine Minderung von MR in Leukozyten beobachtet.

Nach Hypophysenektomie bei Ratten steigerte sich die MR-Dichte im Hippocampus und war unter Applikation von ACTH rückläufig, was auf eine Regulation der MR-Dichte zum Teil über Vasopressin und ACTH hindeutet ¹⁷.

Bei „depressiven“ Ratten steigerten trizyklische Antidepressiva die Expression des MR und führten zu Annäherung der Kortikosteron-Spiegel an gesunde Kontrollgruppen ^{18,20,168}. Auch MOA-Hemmer steigerten in Ratten die Expression des MR und auch des GR im Neocortex, Amygdala und Hypophyse ¹⁶⁹.

Tabelle 12 nach ¹⁶⁹

Fallzahl / Proben	Erkrankung	Lokalisation	MR-Expression	Referenz
14 -Human	Depression	Hypothalamus (PVN, AVP)	PCR Nachweis: mRNA signifikant erhöht	¹⁶⁷
12 -Human	Depression	Hippocampus	PCR Nachweis: mRNA signifikant vermindert	²⁹
18 -Human	Depression	Anteriorer Hippocampus	In-situ Hybridisation: mRNA vermindert	¹⁶⁶
12 -Human	Suizidopfer	Hippocampus (CA1-CA3)	In-situ Hybridisation: signifikant mRNA vermindert	²³
Ratten	Stress, antidepressive Medikation		In-situ Hybridisation: signifikant mRNA vermindert	²³
49	Schizophrenie und bipolare Störung	Dorsolateraler präfrontaler Cortex	In-situ Hybridisation: signifikant mRNA vermindert	¹⁶⁵
14	Depression und bipolare Störung	Anteriorer cingulärer und dorsolateraler präfrontaler Cortex	PCR Nachweis: mRNA signifikant vermindert	¹⁰⁷

6. Wirkung von Spironolacton im ZNS

Der Wirkstoff Spironolacton wurde bereits Ende der 1950iger Jahre entdeckt und wird gegenwärtig als Aldactone[®] der Riemser Pharma GmbH oder Alternativpräparaten der Generikahersteller vertrieben. Die Wirkung wird über Antagonismus am Mineralokortikoidrezeptor und dem Androgenrezeptor ausgeübt. Zusätzlich ist Spironolacton ein Agonist am Progesteronrezeptor.

Spironolacton wird seither als MR-Antagonist („Aldosteron-Antagonist“) bei Herzinsuffizienz und bei Leberzirrhose eingesetzt. Bestandteil der aktuellen Forschung sind sowohl inflammatorische und remodelling- Prozesse als auch Auswirkungen auf die Psyche. Letzteres ist Schwerpunkt dieser Arbeit.

Laborchemisch führt Spironolacton neben der Hyperkaliämie zu einer Erhöhung des Kortisol- und Aldosteron-Spiegels im Plasma und Speichel^{53,113,170}.

In Tierversuchen zeigte Spironolacton an Ratten eine anxiolytische Wirkung und konnte das depressionsähnliche Verhalten nach Applikation von Kortikosteron, dem Äquivalent zu humanen Kortisol, verhindern²⁰. In diesen Versuchen wurde zudem gezeigt, dass auch die Kortikosteron-verursachte Depression der MR-Suppression ausblieb²⁰.

6.1 Pharmakokinetik- und Dynamik

Spironolacton wird nach oraler Gabe gut resorbiert und hat eine Halbwertszeit im Plasma von etwa 1-2 Stunden. Es verbleiben aktive Metabolite wie 7 α -Thiomethyl-Spironolacton, 6 β -hydroxy-7 α -Thiomethyl-Spironolacton, Canrenon mit weitaus längeren Halbwertszeiten zwischen 13-17 Stunden¹⁷¹. Canrenon gilt noch als aktiver Hauptmetabolit, welcher auch die Blut-Hirn-Schranke penetriert und womöglich die meisten Effekte bewirkt^{171,172}. Ob dieser Metabolit auch für beobachteten Effekte auf Verhalten und Kognition verantwortlich ist, ist nicht klar. Auch Spironolacton ist als ZNS-gängig^{20,172}.

6.2 Spironolacton bei psychiatrischen Erkrankungen

Tabelle 13 - Beobachtete Wirkungen von Spironolacton im ZNS

Beobachtete Wirkungen von Spironolacton im ZNS
Gedächtnis: <ul style="list-style-type: none">- Verbesserung bestimmter Gedächtnisleistungen bei Übergewichtigen- Verbesserung im Mini Mental Score bei erhöhter Plasma Aldosteron-Konzentration in einem Kollektiv mit Hypertension ¹²⁰- Bei hohen Dosen Verschlechterung des autobiografischen Gedächtnis⁶⁸- Verhinderung der Umschaltung von verschiedenen Stress induzierten Gedächtnissystemen im Mensch ⁶⁷ und im Tier ⁷⁵- Verschlechterung der Konditionierung ⁶⁶
Einfluss auf psychische Symptome: <ul style="list-style-type: none">- Signifikante Steigerung des Befindens und der somatischen Symptome bei der Therapie des prämenstrualen Syndroms ¹⁷³- Fallbericht zur Behandlung von Kiefergelenksbeschwerden durch „Monoblock“- Fallbericht Fibromyalgie: 15/31 Responder mit anhaltender Wirkung im Follow-up für 12-14 Monate ¹- Fallbericht (n=7) zur Bulimie ⁴- Fallbericht (n=4) zur manischen Depression: Prophylaxe ¹⁰¹- Fallbericht (n=4) bipolare Störung: Verbesserung in der Stressbewältigung ¹⁷⁴
Bei Ratten: <ul style="list-style-type: none">- eine anxiolytische Wirkung- Vermeidung von Kortikosteron-induzierten depressionsähnlichem Verhalten- Ausbleiben der Kortikosteron-verursachten Reduzierung der MR-Expression- Normalisierung der inhibitorischen/exhibitorischen synaptischen Balance im Mausmodell für Schizophrenie ¹⁷⁵

Es liegen einige Fallbeschreibungen und Studien vor, in denen Spironolacton als alleinige Medikation, als Add-on oder zur Prophylaxe eingesetzt wurde:

6.2.1 Alleinige Medikation

Bulimia Nervosa:

Positive Fallberichte durch Prof. Wernze ⁴.

Kein signifikanter Effekt in einer Studie mit 93 Patientinnen, bei der ein Generikum statt Aldactone® verwendet wurde ⁷⁸.

Prämenstruales Syndrom:

In einer Studie mit 35 Patientinnen, die eine Dosis von 100 mg Spironolacton/d zyklusabhängig einnahmen, besserte die Therapie signifikant das Befinden und die Symptome ¹⁷³.

Manische Depression:

1978 postulierte ein Fallreport über 4 Patienten über ein Jahr die Wirksamkeit von Spironolacton als Prophylaxe in der manischen Depression ¹⁰¹.

6.2.2 Add-On-Therapie

Fibromyalgie:

Fallberichte zeigen effektive Behandlung und schnelles Ansprechen bei einigen Patientinnen ¹. Ausbleiben des schnellen Ansprechens ist für die Therapie mit Spironolacton prognostisch ungünstig.

Bipolare Störung:

Vier im euthymischen Stadium befindliche Patienten mit bipolarer Störung zeigten bei Therapie mit Spironolacton eine Verbesserung in der Stressbewältigung ¹⁷⁴.

Depression:

Doppelblinde Studie zeigte keinen Effekt für Spironolacton aber für einen MR-Agonisten Fludrokortison als Add-On zu Escitalopram ¹⁷⁶.

Eine Metastudie mit 378 eingeschlossenen Patienten belegte, dass Patienten mit einer Comedikation von Medikamenten, die das RAA-System hemmen, weniger antidepressive Medikation benötigten ¹⁷⁷.

Bei Patienten steigerte Spironolacton den schon zuvor auf hohem Niveau befindlichen Kortisol-Spiegel ¹¹³. Zudem erhöhte sich der Kortikotropin-Spiegel nicht bei der Kontrollgruppe ¹¹³.

6.3 Therapie am Androgenrezeptor

Polyzystisches Ovarsyndrom:

Bei Patientinnen mit PCOS liegt ein Hyperandrogenismus vor, gegen den Spironolacton eine effektive und bereits etablierte Therapie darstellt ^{178,179}.

Hirsutismus:

Auch bei unter Hirsutismus leidenden Patientinnen liegt ein Hyperandrogenismus vor, gegen den Spironolacton eine effektive und bereits etablierte Therapie darstellt ¹⁷⁸.

6.4 MR und Spironolacton bei erhöhtem BMI

In einigen Studien zeigt sich die Konzentration von Kortisol im Plasma von Patienten mit metabolischen Syndrom normal oder in den Morgenstunden sogar erniedrigt ¹⁴², wobei die Reaktion auf Stress oder Nahrungsaufnahme erhöht ist ¹⁸⁰. Die Fettleibigkeit wird assoziiert mit einem schwächeren Feedbackmechanismus über Glukokortikoide auf die HPA¹⁸⁰ und erhöhter Clearance von Kortisol aus dem Blut ^{142,180}, was zu den „normal“ gemessenen Spiegeln führt.

Bei gesunden Probanden verursachte Spironolacton eine Beeinträchtigung der Gedächtnisleistung unter Stress ⁶⁷. In einem übergewichtigen Kollektiv einer amerikanischen Studie verbesserte sich unter Applikation von 50 mg/d Spironolacton das hippocampale Gedächtnis, während das nicht-hippocampale Gedächtnis unverändert blieb.

6.4.1 Hyperaldosteronismus

Der MR wird auch in Adipozyten exprimiert, und Fettleibigkeit erhöht u.a. durch lokale Produktion der Fettzellen den Aldosteron-Spiegel^{181,182}. Eine Studie an Mäusen zeigte,

dass die Blockade der MRs die Ausschüttung der proinflammatorischen Zytokine senkt, während selektive MR-Aktivierung durch Aldosteron diese steigert ^{181,182}.

In Menschen mit Fettleibigkeit wurde in den Adipozyten eine erhöhte Expression des HSD1-Enzyms festgestellt, welches die inaktive Form der Steroidhormone in die aktive Form überführen kann ^{181,182}. Eine Überexpression von HSD1 führt im Mausversuch auch kausal zum metabolischen Syndrom ^{181,182}. Auch ein Anstieg der mRNA des MR, gemessen im viszeralen Fett, von Menschen korrelierte mit dem BMI, sodass man von einer vermehrten MR-Expression ausgehen kann ¹¹⁷.

Im Tiermodell steigert Leptin direkt in den Zellen der Zona glomerulosa der Nebenniere die Produktion von Aldosteron ¹⁸³. Aldosteron seinerseits führt in Adipozyten zumindest zu Beginn zu einer signifikanten Sekretionssteigerung von Leptin. Bei einem BMI über 25 kg/m² ist das Aldosteron im 24h-Urin signifikant erhöht ^{180,184}.

6.4.2 Auswirkung des BMI auf das hippocampale Volumen

In einer Studie von 112 ausgewählten Individuen aus einer größeren lateinamerikanischen Kohorte war der Hüftumfang mit einem verringertem Volumen des Hippocampus assoziiert ¹⁸⁵. Bei einem BMI über 30 atrophieren Frontallappen, anteriorer cingulärer Gyrus, Hippocampus und Thalamus ¹⁸⁶.

6.4.3 Zusammenfassung der MR bei erhöhtem BMI

Das Übergewicht führt zu erhöhten Aldosteron- und Kortisol-Spiegeln bei vermehrter Expression des MR, zumindest in viszeralem Fett. Es gibt Hinweise, dass die hohen Glukokortikoid-Spiegel über einen längeren Zeitraum u.a. zu einer Volumenabnahme des Hippocampus führen. Im Tiermodell konnte eine Atrophie gezeigt werden, diese konnte Spironolacton verhindern.

6.5 Fazit

Spironolacton ist weitaus mehr als ein kalium-sparendes Diuretikum. Seine Wirkung am Androgenrezeptor macht es zu einer effektiven Therapieoption beim PCOS, bei Akne oder bei Frauen mit Hirsutismus. Spironolacton kann kognitive Funktionen auch beim Menschen beeinflussen und zeigte in Tierversuchen protektive Wirkungen z.B. für den Hippocampus. Zudem gibt es Fallberichte über Wirkungen bei psychiatrischen Patienten und Schmerzpatienten unterschiedlicher Genese. Auch hat Spironolacton im Tierversuch eine organprotektive Funktion bei erhöhten Gluko- oder Mineralokortikoid-Spiegeln für einige neuronale Strukturen, vor allem dem Hippocampus.

Die Ergebnisse konnten bisher nicht in randomisierten Studien verifiziert werden. Eine solche Studie zur Bulimie verwendete leider ein Generikum und erzielte damit keine signifikante Besserung der Symptomatik zur Kontrollgruppe. Die erwähnte doppelblinde Studie zur Depression ¹⁷⁶ geht nicht genauer auf das applizierte Medikament ein. Weitere Studien stehen noch aus.

7. Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Promotionsarbeit ist eine zusammenfassende Übersicht des aktuellen Wissensstandes zur Wirkung des Mineralokortikoid-Rezeptors (MR) im Nervensystem und bei neurologisch-psychiatrischen Krankheiten sowie seines Antagonisten Spironolacton.

Ausgangspunkt war die Beobachtung, dass Spironolacton bei Fibromyalgie und Bulimie rasche und langanhaltende therapeutische Wirkungen entfaltet; der Wirkmechanismus ist dazu unklar, und es findet sich keine aktuelle Zusammenfassung zum Thema. Ich habe mehr als 180 Original- und Übersichtsarbeiten ausgewertet. Die wesentlichen Erkenntnisse sind:

- Der MR ist im ZNS in Regionen hoch exprimiert, die für Emotionen und Verhalten verantwortlich oder Teil der Stress-Achse sind, wie z.B. das limbische System. Die Homöostase der Gluko- und Mineralocorticoide (Neurosteroide, Hydrocortisol, Aldosteron) sowie ihrer Rezeptoren MR und GR beeinflussen wesentliche Funktionen wie Lernen, Angstverhalten oder Risikobereitschaft.
- Coregulatoren und Bindungsproteine wie 11β -HSDH oder CBG modulieren und spezifizieren die Wirkungen. Eine lokale Aldosteron-Produktion wird parakrin wirksam.
- Neben dem MR gibt es auch membranständige Bindungsstellen bzw. nicht-nukleäre MR für schnelle Effekte, u.a. relevant für Lernen (LTP) und schnelle Stressantworten.
- Der MR kann sich (ähnlich der β -Adrenorezeptoren oder Opioid-Rezeptoren) einer Überstimulation wie unter einer erhöhten Produktion von Neurosteroiden durch Habituation und Toleranz entziehen. Der MR-Antagonist Spironolacton kann durch Abschirmung des MR (analog der Wirkung von β -Blockern auf β -Adrenorezeptoren) bei Ratten eine Glukokortikoid-induzierte Verminderung von MR verhindern.
- Der MR ist ein essentieller Mitspieler für Funktion des GR in der Regulation der HPA-Achse; der MR ist vielleicht sogar der wichtigere der beiden Neurosteroid-Rezeptoren. Der MR hemmt tonisch die Stressachse und Spironolacton erhöht bei gesunden und depressiven Probanden den Kortisol-Spiegel.

- Das Verhältnis von MR/GR-Expression bestimmt die pathophysiologische Wirkung ihrer Liganden.

7.1 Klinische Aspekte

Bei einer Vielzahl neuro-psychiatrischer Erkrankungen sind Hyperaldosteronismus und Hypercortisolismus und damit verbunden, Störungen der HPA-Achse nachweisbar. Welche Rolle spielt dabei der MR?

- (Primärer) Hyperaldosteronismus geht mit einer depressiven Symptomatik einher. Erhöhtes Aldosteron im Blut ist ein Marker für Therapieresistenz und ein prognostischer Parameter bei Depression.
- Bei Menschen, die einen Suizid begangen hatten, war die MR-Expression vermindert ebenso wie das Volumen des Hippocampus. Dem MR werden neuroprotektive Eigenschaften zugesprochen, seine Expression sinkt unter längerfristig erhöhten Glukokortikoid-Spiegeln.
- Es sind Polymorphismen im MR-Gen bekannt, die sich in Kollektiven mit psychiatrischen Erkrankungen vermehrt finden. Polymorphismen im MR-Gen könnten Vulnerabilität und Resilienz gegenüber psychiatrischen Erkrankungen beeinflussen.

7.2 Spironolacton, ein neues altes neuropsychiatrisches Therapeutikum

- Depressive Patienten, die auch Hemmstoffen des RAAS erhalten, benötigen weniger Antidepressiva. Spironolacton verbessert die Kognition bei Menschen mit erhöhtem RAAS.
- Hemmstoffe des MR erhöhen die MR-Expression (analog der Wirkung von β -Blockern).
- Der MR-Agonist Fludrocortison steigert, der MR-Antagonist Spironolacton hemmt experimentelle Stressantworten (Placebo-kontrollierte Studien).
- Bei depressiven Patienten ist die Feed-back-Hemmung des MR-Agonisten Fludrocortison auf die Stressachse vermindert; Fludrocortison reguliert die Stressachse herab

- Spironolacton (aber nicht Canrenon) blockiert im Tierversuch die pathologische Fehlregulation der ErbB-Neuregulin-Achse, die als zentraler Prozess für die Entwicklung einer Schizophrenie gilt. Gegenwärtig läuft eine doppel-blind Placebo-kontrollierte randomisierte Studie der Psychiatrischen Klinik der Univ. München (Prof. Dr. med. Falkai).
- Spironolacton zeigt signifikante analgetische und stimmungsverbessernde Effekte bei Fibromyalgie (Anwendungsbeobachtungen); gegenwärtig läuft dazu eine randomisierte doppel-blind Placebo-kontrollierte Studie am UKSH Kiel (Klinik für Anästhesiologie, Institut für Pharmakologie).
- Spironolacton verbessert bei therapieresistenten schwer depressiven Patienten die affektiven Störungen (Anwendungsbeobachtung).

7.3 Anhang: Spironolacton bei Bulimie

Ausgangspunkt meiner Promotion war die ausführliche Erfassung und Auswertung von 86 Patienten-Daten mit Bulimie, die von der Gabe von Spironolacton teilweise dramatisch, schnell (nach 3 d) und langanhaltend (bis zu einem Jahr) profitiert hatten. Diese Daten wurden von Prof. Dr. med. H. Wernze, ehemals Hepatologe und Endokrinologe am Universitätsklinikum Würzburg, zwischen 2001 und 2012 in seiner Privatpraxis erhoben und teilweise publiziert. Die Ethikkommission des UKSH Kiel sah ein fehlendes Votum der Ethikkommission für die probatorischen Therapieversuche von Prof. Wernze als problematisch an. Daher habe ich die Auswertung der anonymisierten Daten nicht in die Promotionsarbeit aufgenommen.

Quellen

1. Wernze, H. & Herdegen, T. Long-term efficacy of spironolactone on pain, mood, and quality of life in women with fibromyalgia: An observational case series. *Scand. J. Pain* **5**, 63–71 (2014).
2. Wernze H. Spironolacton: Neuer Behandlungsansatz und Beitrag zur Psychoneurobiologie der Bulimie. *Psychotherapie Psychosomatik und medizinische Psychologie (PPmP)* **2**: 120 (2002)
3. Kalso, E. From patient observation to potential new therapies—Is old spironolactone a new analgesic? *Scand. J. Pain* **5**, 61–62 (2014).
4. Wernze H. Überraschende Wirkungen von Spironolacton auf Essverhalten und Befindensparameter bei Bulimie. *Psychopharmakotherapie* **7**: 33-39 (2000)
5. Lupien, S. J. & McEwen, B. S. The acute effects of corticosteroids on cognition: integration of animal and human model studies. *Brain Res. Rev.* **24**, 1–27 (1997).
6. Trapp, T. & Holsboer, F. Heterodimerization between mineralocorticoid and glucocorticoid receptors increases the functional diversity of corticosteroid action. *Trends Pharmacol. Sci.* **17**, 145–149 (1996).
7. Hultman, M. L. *et al.* The Ligand-Dependent Interaction of Mineralocorticoid Receptor with Coactivator and Corepressor Peptides Suggests Multiple Activation Mechanisms. *Mol. Endocrinol.* **19**, 1460–1473 (2005).
8. Yang, J. & Young, M. J. The mineralocorticoid receptor and its coregulators. *J. Mol. Endocrinol.* **43**, 53–64 (2009).

9. Karst, H. *et al.* Mineralocorticoid receptors are indispensable for nongenomic modulation of hippocampal glutamate transmission by corticosterone. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **102**, 19204–19207 (2005).
10. Olijslagers, J. E. *et al.* Rapid changes in hippocampal CA1 pyramidal cell function via pre- as well as postsynaptic membrane mineralocorticoid receptors. *Eur. J. Neurosci.* **27**, 2542–2550 (2008).
11. Groeneweg, F. L., Karst, H., de Kloet, E. R. & Joëls, M. Mineralocorticoid and glucocorticoid receptors at the neuronal membrane, regulators of nongenomic corticosteroid signalling. *Mol. Cell. Endocrinol.* **350**, 299–309 (2012).
12. Davies, E. & MacKenzie, S. M. Extra-adrenal production of corticosteroids. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* **30**, 437–445 (2003).
13. King, S. R. *et al.* An Essential Component in Steroid Synthesis, the Steroidogenic Acute Regulatory Protein, Is Expressed in Discrete Regions of the Brain. *J. Neurosci.* **22**, 10613–10620 (2002).
14. Yongue, B. G. & Roy, E. J. Endogenous aldosterone and corticosterone in brain cell nuclei of adrenal-intact rats: regional distribution and effects of physiological variations in serum steroids. *Brain Res.* **436**, 49–61 (1987).
15. Karssen, A. M. *et al.* Multidrug Resistance P-Glycoprotein Hampers the Access of Cortisol But Not of Corticosterone to Mouse and Human Brain. *Endocrinology* **142**, 2686–2694 (2001).

16. Kawakami-Mori, F. *et al.* NADPH oxidase-mediated Rac1 GTP activity is necessary for nongenomic actions of the mineralocorticoid receptor in the CA1 region of the rat hippocampus. *Am. J. Physiol. - Endocrinol. Metab.* **302**, E425–E432 (2012).
17. McEwen, B. S., Kloet, E. R. D. & Rostene, W. Adrenal steroid receptors and actions in the nervous system. *Physiol. Rev.* **66**, 1121–1188 (1986).
18. McQUADE, R. & Young, A. H. Y. Future therapeutic targets in mood disorders: the glucocorticoid receptor. *Br. J. Psychiatry* **177**, 390–395 (2000).
19. REUL, J. M. H. M., KLOET, E. R. D., SLUIJS, F. J. V., RIJNBERK, A. & ROTHUIZEN, J. Binding Characteristics of Mineralocorticoid and Glucocorticoid Receptors in Dog Brain and Pituitary. *Endocrinology* (2009).
20. Murck, H., Büttner, M., Kircher, T. & Konrad, C. Genetic, Molecular and Clinical Determinants for the Involvement of Aldosterone and Its Receptors in Major Depression. *Nephron Physiol.* **128**, 17–25 (2014).
21. Deuter, C. E. *et al.* Effects of mineralocorticoid-receptor stimulation on risk taking behavior in young healthy men and women. *Psychoneuroendocrinology* **75**, 132–140 (2017).
22. Heuser, I., Yassouridis, A. & Holsboer, F. The combined dexamethasone/CRH test: A refined laboratory test for psychiatric disorders. *J. Psychiatr. Res.* **28**, 341–356 (1994).
23. López, J. F., Chalmers, D. T., Little, K. Y. & Watson, S. J. Regulation of Serotonin1A, Glucocorticoid, and Mineralocorticoid Receptor in Rat and Human Hippocampus: Implications for the Neurobiology of Depression. *Biol. Psychiatry* **43**, 547–573 (1998).

24. LUTTGE, W. G., DAVDA, M. M., RUPP, M. E. & KANG, C. G. High Affinity Binding and Regulatory Actions of Dexamethasone-Type I Receptor Complexes in Mouse Brain*. *Endocrinology* (2009).
25. Bay-Richter, C., Hallberg, L., Ventorp, F., Janelidze, S. & Brundin, L. Aldosterone synergizes with peripheral inflammation to induce brain IL-1 β expression and depressive-like effects. *Cytokine* **60**, 749–754 (2012).
26. Gerlach, J. L. & McEwen, B. S. Rat Brain Binds Adrenal Steroid Hormone: Radioautography of Hippocampus with Corticosterone. *Science* **175**, 1133–1136 (1972).
27. M. Moguilewsky, J.P. Raynaud. Evidence for a specific mineralocorticoid receptor in rat pituitary and brain. *J Steroid Biochem* *12* 1980 Pp 309–314
28. DeRijk, R. H., de Kloet, E. R., Zitman, F. G. & van Leeuwen, N. *Mineralocorticoid Receptor Gene Variants as Determinants of HPA Axis Regulation and Behavior*. **20**, (Karger Publishers, 2010).
29. Joëls, M., Karst, H., DeRijk, R. & de Kloet, E. R. The coming out of the brain mineralocorticoid receptor. *Trends Neurosci*. **31**, 1–7 (2008).
30. DeRijk, R. H., van Leeuwen, N., Klok, M. D. & Zitman, F. G. Corticosteroid receptor-gene variants: Modulators of the stress-response and implications for mental health. *Eur. J. Pharmacol.* **585**, 492–501 (2008).
31. DeRijk, R. H. *et al.* A Common Polymorphism in the Mineralocorticoid Receptor Modulates Stress Responsiveness. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* (2011).

32. van Leeuwen, N. *et al.* Functional mineralocorticoid receptor (MR) gene variation influences the cortisol awakening response after dexamethasone. *Psychoneuroendocrinology* **35**, 339–349 (2010).
33. B.S. McEwen, J.M. Weiss, L.S. Schwartz. Selective retention of corticosterone by limbic structures in rat brain. *Nat.* 220 1968 Pp 911–912 (1968)
34. van Leeuwen, N. *et al.* Human mineralocorticoid receptor (MR) gene haplotypes modulate MR expression and transactivation: Implication for the stress response. *Psychoneuroendocrinology* **36**, 699–709 (2011).
35. Reul, J. M. H. M. *et al.* The brain mineralocorticoid receptor: greedy for ligand, mysterious in function. *Eur. J. Pharmacol.* **405**, 235–249 (2000).
36. Nicola, A. F. D., Tornello, S., Weisenberg, L., Fridman, O. & Birmingham, M. K. Uptake and Binding of [3H]Aldosterone by the Anterior Pituitary and Brain Regions in Adrenalectomized Rats. *Horm. Metab. Res.* **13**, 103–106 (1981).
37. Birmingham, M. K., Stumpf, W. E. & Sar, M. Nuclear localization of aldosterone in rat brain cells assessed by autoradiography. *Experientia* **35**, 1240–1241 (1979)
38. Patel, P. D. *et al.* Glucocorticoid and mineralocorticoid receptor mRNA expression in squirrel monkey brain. *J. Psychiatr. Res.* **34**, 383–392 (2000).
39. Eekelen, V. *et al.* Distribution of the mineralocorticoid and the glucocorticoid receptor mRNAs in the rat hippocampus. *J. Neurosci. Res.* **21**, 88–94 (1988).
40. Seckl, J. R., Dickson, K. L., Yates, C. & Fink, G. Distribution of glucocorticoid and mineralocorticoid receptor messenger RNA expression in human postmortem hippocampus. *Brain Res.* **561**, 332–337 (1991).

41. Leverenz, J. B. *et al.* Effect of Chronic High-Dose Exogenous Cortisol on Hippocampal Neuronal Number in Aged Nonhuman Primates. *J. Neurosci.* **19**, 2356–2361 (1999).
42. Gomez-Sanchez, E. P. Mineralocorticoid receptors in the brain and cardiovascular regulation: minority rule? *Trends Endocrinol. Metab. TEM* **22**, 179 (2011).
43. Gomez-Sanchez, E. P. & Gomez-Sanchez, C. E. Is aldosterone synthesized in the CNS regulated and functional? *Trends Endocrinol. Metab.* **14**, 444–446 (2003).
44. Detlev Ganten, D. Pfaff. *Adrenal Actions on Brain.* (2012).
45. Walsh, B. T. *et al.* Hypothalamic-pituitary-adrenal-cortical activity in anorexia nervosa and bulimia. *Psychoneuroendocrinology* **12**, 131–140 (1987).
46. Walsh, T. B. *et al.* Adrenal Activity in Anorexia Nervosa. : Psychosomatic Medicine. *Psychosom. Med.* **40**, 499 (1978).
47. Church, D. B. Chapter 22 - Drugs used in the treatment of adrenal dysfunction. *Small Animal Clinical Pharmacology (Second Edition)* 517–527 (W.B. Saunders, 2008).
48. Cordon-Cardo, C. *et al.* Multidrug-resistance gene (P-glycoprotein) is expressed by endothelial cells at blood-brain barrier sites. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **86**, 695 (1989).
49. Juruena, M. F., Cleare, A. J. & Pariante, C. M. The Hypothalamic Pituitary Adrenal axis, Glucocorticoid receptor function and relevance to depression. *Rev. Bras. Psiquiatr.* **26**, 189–201 (2004).
50. Meijer, O. C. *et al.* Penetration of Dexamethasone into Brain Glucocorticoid Targets Is Enhanced in mdr1A P-Glycoprotein Knockout Mice¹. *Endocrinology* **139**, 1789–1793 (1998).

51. Ueda, K. *et al.* Human P-glycoprotein transports cortisol, aldosterone, and dexamethasone, but not progesterone. *J. Biol. Chem.* **267**, 24248–24252 (1992).
52. Sivukhina, E. V. & Jirikowski, G. F. Adrenal steroids in the brain: Role of the intrinsic expression of corticosteroid-binding globulin (CBG) in the stress response. *Steroids* **81**, 70–73 (2014).
53. Deuschle, M. *et al.* Mineralocorticoid receptor also modulates basal activity of hypothalamus-pituitary-adrenocortical system in humans. *Neuroendocrinology* **68**, 355–360 (1998).
54. Di, S., Malcher-Lopes, R., Halmos, K. C. & Tasker, J. G. Nongenomic Glucocorticoid Inhibition via Endocannabinoid Release in the Hypothalamus: A Fast Feedback Mechanism. *J. Neurosci.* **23**, 4850–4857 (2003).
55. Brinks, V., H. van der Mark, M., de Kloet, E. R. & S. Oitzl, M. Differential MR/GR Activation in Mice Results in Emotional States Beneficial or Impairing for Cognition. *Neural Plast.* **2007**, (2007).
56. Olijslagers, J.E. *et al.* Rapid. *Rapid enhancement of hippocampal glutamate transmission by corticosterone is mediated via the MEK/ERK pathway.* (FENS Forum Meeting. 2006;).
57. Reul, J. M. H. M., Rothuizen, J. & de Kloet, E. R. Age-related changes in the dog hypothalamic-pituitary-adrenocortical system: Neuroendocrine activity and corticosteroid receptors. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **40**, 63–69 (1991).

58. van Eekelen, J. A. M., Rots, N. Y., Sutanto, W., Oitzl, M. S. & de Kloet, E. R. Brain corticosteroid receptor gene expression and neuroendocrine dynamics during aging. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **40**, 679–683 (1991).
59. Rotenstein, L. S., Sheridan, M., Garg, R. & Adler, G. K. Effect of Mineralocorticoid Receptor Blockade on Hippocampal-Dependent Memory in Obese Adults. *Obes. Silver Spring Md* **23**, 1136–1142 (2015).
60. Morton, N. M. Obesity and corticosteroids: 11 β -Hydroxysteroid type 1 as a cause and therapeutic target in metabolic disease. *Mol. Cell. Endocrinol.* **316**, 154–164 (2010).
61. Henkin, R. I., McGlone, R. E., Daly, R. & Bartter, F. C. Studies on Auditory Thresholds in Normal Man and in Patients with Adrenal Cortical Insufficiency: The Role of Adrenal Cortical Steroids. *J. Clin. Invest.* **46**, 429 (1967).
62. C.D. Conrad, S.J. Lupien, L. Thanasoulis, N. Hastings, B.S. McEwen. Glucocorticoids (GC) but not mineralocorticoids (MC) receptor agonist and antagonist block spatial memory performance on the Y-maze.
63. Conrad, C. D., Lupien, S. J., Thanasoulis, L. C. & McEwen, B. S. The effects of Type I and Type II corticosteroid receptor agonists on exploratory behavior and spatial memory in the Y-maze. *Brain Res.* **759**, 76–83 (1997).
64. Oitzl, M. S. & de Kloet, E. R. Selective corticosteroid antagonists modulate specific aspects of spatial orientation learning. *Behav. Neurosci.* **106**, 62 (1992).
65. Dominguez, G. *et al.* Alcohol withdrawal induces long-lasting spatial working memory impairments: relationship with changes in corticosterone response in the prefrontal cortex. *Addict. Biol.* n/a-n/a (2016).

66. Ninomiya, E. M. *et al.* Spironolactone and low-dose dexamethasone enhance extinction of contextual fear conditioning. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* **34**, 1229–1235 (2010).
67. Schwabe, L., Tegenthoff, M., Höffken, O. & Wolf, O. T. Mineralocorticoid Receptor Blockade Prevents Stress-Induced Modulation of Multiple Memory Systems in the Human Brain. *Biol. Psychiatry* **74**, 801–808 (2013).
68. Young, K. D. *et al.* The Effect of Mineralocorticoid and Glucocorticoid Receptor Antagonism on Autobiographical Memory Recall and Amygdala Response to Implicit Emotional Stimuli. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* (2016).
69. Lai, M. *et al.* Forebrain mineralocorticoid receptor overexpression enhances memory, reduces anxiety and attenuates neuronal loss in cerebral ischaemia. *Eur. J. Neurosci.* **25**, 1832–1842 (2007).
70. ter Horst, J. P. *et al.* Stress or no stress: Mineralocorticoid receptors in the forebrain regulate behavioral adaptation. *Neurobiol. Learn. Mem.* **98**, 33–40 (2012).
71. Brinks, V., Berger, S., Gass, P., de Kloet, E. R. & Oitzl, M. S. Mineralocorticoid receptors in control of emotional arousal and fear memory. *Horm. Behav.* **56**, 232–238 (2009).
72. McGaugh, J. L. & Roozendaal, B. Role of adrenal stress hormones in forming lasting memories in the brain. *Curr. Opin. Neurobiol.* **12**, 205–210 (2002).
73. ter Horst, J. P. *et al.* Spatial learning of female mice: a role of the mineralocorticoid receptor during stress and the estrous cycle. *Front. Behav. Neurosci.* **7**, (2013).

74. de Kloet, E. R., Meijer, O. C., Vreugdenhil, E. & Joëls, M. The Yin and Yang of Nuclear Receptors: Symposium on Nuclear Receptors in Brain, Oegstgeest, The Netherlands, 13–14 April 2000. *Trends Endocrinol. Metab.* **11**, 245–248 (2000).
75. Schwabe, L., Schächinger, H., Kloet, E. R. de & Oitzl, M. S. Corticosteroids Operate as a Switch between Memory Systems. (2010).
76. Avital, A., Segal, M. & Richter-Levin, G. Contrasting Roles of Corticosteroid Receptors in Hippocampal Plasticity. *J. Neurosci.* **26**, 9130–9134 (2006).
77. Pavlides, C., Kimura, A., Magariños, A. M. & McEwen, B. S. Type I adrenal steroid receptors prolong hippocampal long-term potentiation. *Neuroreport* **5**, 2673–2677 (1994).
78. Wietersheim, J. von *et al.* Keine Wirkung von Spironolacton auf Symptome der Bulimia nervosa – Ergebnisse einer kontrollierten, randomisierten Studie. *PPmP - Psychother. · Psychosom. · Med. Psychol.* **58**, 470–474 (2008).
79. Diamond, D. M., Park, C. R. & Woodson, J. C. Stress generates emotional memories and retrograde amnesia by inducing an endogenous form of hippocampal LTP. *Hippocampus* **14**, 281–291 (2004).
80. van der Doelen, R. H. A. *et al.* Early life stress and serotonin transporter gene variation interact to affect the transcription of the glucocorticoid and mineralocorticoid receptors, and the co-chaperone FKBP5, in the adult rat brain. *Front. Behav. Neurosci.* **8**, 355 (2014).
81. Chaouloff, F. Regulation of 5-HT receptors by corticosteroids: where do we stand? *Fundam. Clin. Pharmacol.* **9**, 219–233 (1995).

82. Chalmers, D. T., Kwak, S. P., Mansour, A., Akil, H. & Watson, S. J. Corticosteroids regulate brain hippocampal 5-HT_{1A} receptor mRNA expression. *J. Neurosci.* **13**, 914–923 (1993).
83. Chalmers, D. T., López, J. F., Vázquez, D. M., Akil, H. & Watson, S. J. Regulation of Hippocampal 5-HT_{1A} Receptor Gene Expression by Dexamethasone. *Neuropsychopharmacology* **10**, 215–222 (1994).
84. Kuroda, Y., Watanabe, Y., Albeck, D. S., Hastings, N. B. & McEwen, B. S. Effects of adrenalectomy and type I or type II glucocorticoid receptor activation on 5-HT_{1A} and 5-HT₂ receptor binding and 5-HT transporter mRNA expression in rat brain. *Brain Res.* **648**, 157–161 (1994).
85. Trajkovska, V. *et al.* Activation of glucocorticoid receptors increases 5-HT_{2A} receptor levels. *Exp. Neurol.* **218**, 83–91 (2009).
86. Watanabe, Y., Akabayashi, A. & McEwen, B. S. Adrenal steroid regulation of neuropeptide Y (NPY) mRNA: differences between dentate hilus and locus coeruleus and arcuate nucleus. *Mol. Brain Res.* **28**, 135–140 (1995).
87. Saito, R. *et al.* Vasopressin V₁ receptor in rat hippocampus is regulated by adrenocortical functions. *Brain Res.* **646**, 170–174 (1994).
88. Liberzon, I. *et al.* Glucocorticoid regulation of hippocampal oxytocin receptor binding. *Brain Res.* **650**, 317–322 (1994).
89. Woolley, C. S., Gould, E., Sakai, R. R., Spencer, R. L. & McEwen, B. S. Effects of aldosterone or RU28362 treatment on adrenalectomy-induced cell death in the dentate gyrus of the adult rat. *Brain Res.* **554**, 312–315 (1991).

90. Watanabe, Y., Weiland, N. G. & McEwen, B. S. Effects of adrenal steroid manipulations and repeated restraint stress on dynorphin mRNA levels and excitatory amino acid receptor binding in hippocampus. *Brain Res.* **680**, 217–225 (1995).
91. Albeck, D. S., Hastings, N. B. & McEwen, B. S. Effects of adrenalectomy and Type I or Type II glucocorticoid receptor activation on AVP and CRH mRNA in the rat hypothalamus. *Mol. Brain Res.* **26**, 129–134 (1994).
92. Sapolsky, R. M. Glucocorticoids, hippocampal damage and the glutamatergic synapse. *Prog. Brain Res.* **86**, 13–23 (1990).
93. Sapolsky, R. *Stress, the Aging Brain, and the Mechanisms of Neuron Death.* (MIT Press, Cambridge (1992), p. 423).
94. Tsigos, C. & Chrousos, G. P. Hypothalamic–pituitary–adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *J. Psychosom. Res.* **53**, 865–871 (2002).
95. Kim, J. J. & Diamond, D. M. The stressed hippocampus, synaptic plasticity and lost memories. *Nat. Rev. Neurosci.* **3**, 453–462 (2002).
96. Maroun, M. & Richter-Levin, G. Exposure to Acute Stress Blocks the Induction of Long-Term Potentiation of the Amygdala–Prefrontal Cortex Pathway In Vivo. *J. Neurosci.* **23**, 4406–4409 (2003).
97. KELLER-WOOD, M. E. & DALLMAN, M. F. Corticosteroid Inhibition of ACTH Secretion*. *Endocr. Rev.* **5**, 1–24 (1984).
98. McEwen, B. S. The neurobiology of stress: from serendipity to clinical relevance1. *Brain Res.* **886**, 172–189 (2000).

99. REUL, J. M. H. M. & KLOET, E. R. D. Two Receptor Systems for Corticosterone in Rat Brain: Microdistribution and Differential Occupation. *Endocrinology* **117**, 2505–2511 (1985).
100. Kaye, W. Neurobiology of Anorexia and Bulimia Nervosa Purdue Ingestive Behavior Research Center Symposium Influences on Eating and Body Weight over the Lifespan: Children and Adolescents. *Physiol. Behav.* **94**, 121 (2008).
101. Hendler, N. H. Spironolactone prophylaxis in manic-depressive disease. *J. Nerv. Ment. Dis.* **166**, 517–520 (1978).
102. The DST as a predictor of outcome in depression: a meta-analysis. *Am. J. Psychiatry* **150**, 1618–1629 (1993).
103. Zobel, A. W., Yassouridis, A., Frieboes, R.-M. & Holsboer, F. Prediction of Medium-Term Outcome by Cortisol Response to the Combined Dexamethasone-CRH Test in Patients With Remitted Depression. *Am. J. Psychiatry* (1999).
104. Zimmerman, M. & Coryell, W. The dexamethasone suppression test in healthy controls. *Psychoneuroendocrinology* **12**, 245–251 (1987).
105. Edelstein, C. K., Roy-Byrne, P., Fawzy, F. I. & Dornfeld, L. Effects of weight loss on the dexamethasone suppression test. *Am. J. Psychiatry* **140**, 338–341 (1983).
106. Fichter, M. M. & Pirke, K. M. Effect of experimental and pathological weight loss upon the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Psychoneuroendocrinology* **11**, 295–305 (1986).

107. Qi, X.-R. *et al.* Aberrant stress hormone receptor balance in the human prefrontal cortex and hypothalamic paraventricular nucleus of depressed patients. *Psychoneuroendocrinology* **38**, 863–870 (2013).
108. Holsboer, F. The rationale for corticotropin-releasing hormone receptor (CRH-R) antagonists to treat depression and anxiety. *J. Psychiatr. Res.* **33**, 181–214 (1999).
109. Leon, M. D. *et al.* ABNORMAL CORTISOL RESPONSE IN ALZHEIMER'S DISEASE LINKED TO HIPPOCAMPAL ATROPHY. *The Lancet* **332**, 391–392 (1988).
110. Starkman, M. N. *et al.* Decrease in cortisol reverses human hippocampal atrophy following treatment of Cushing's disease. *Biol. Psychiatry* **46**, 1595–1602 (1999).
111. Bremner, J. D. *et al.* Magnetic Resonance Imaging-Based Measurement of Hippocampal Volume in Posttraumatic Stress Disorder Related to Childhood Physical and Sexual Abuse—A Preliminary Report. *Biol. Psychiatry* **41**, 23–32 (1997).
112. Maguire, T. M., Thakore, J., Dinan, T. G., Hopwood, S. & Breen, K. C. Plasma sialyltransferase levels in psychiatric disorders as a possible indicator of HPA axis function. *Biol. Psychiatry* **41**, 1131–1136 (1997).
113. Young EA, Lopez JF, Murphy-Weinberg V, Watson SJ & Akil H. Mineralocorticoid receptor function in major depression. *Arch. Gen. Psychiatry* **60**, 24–28 (2003).
114. Carroll, B. J., Curtis, G. C., Davies, B. M., Mendels, J. & Sugerman, A. A. Urinary free cortisol excretion in depression. *Psychol. Med.* **6**, 43–50 (1976).
115. Gibbons, J. L. Cortisol Secretion Rate in Depressive Illness. *Arch. Gen. Psychiatry* **10**, 572–575 (1964).

116. Nemeroff, C. B. *et al.* Elevated concentrations of CSF corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in depressed patients. *Science* **226**, 1342–1344 (1984).
117. Rubin, R. T., Poland, R. E., Lesser, I. M., Winston, R. A. & Blodgett, A. L. N. Neuroendocrine Aspects of Primary Endogenous Depression: I. Cortisol Secretory Dynamics in Patients and Matched Controls. *Arch. Gen. Psychiatry* **44**, 328–336 (1987).
118. Starkman, M. N., Schteingart, D. E. & Schork, M. A. Depressed mood and other psychiatric manifestations of Cushing's syndrome: relationship to hormone levels. *Psychosom. Med.* **43**, 3–18 (1981).
119. Holsboer, F., Lauer, C. J., Schreiber, W. & Krieg, J. C. Altered hypothalamic-pituitary-adrenocortical regulation in healthy subjects at high familial risk for affective disorders. *Neuroendocrinology* **62**, 340–347 (1995).
120. Bremner, J. D. *et al.* Elevated CSF Corticotropin-Releasing Factor Concentrations in Posttraumatic Stress Disorder. *Am. J. Psychiatry* **154**, 624 (1997).
121. Baker, D. G. *et al.* Higher Levels of Basal Serial CSF Cortisol in Combat Veterans With Posttraumatic Stress Disorder. *Am. J. Psychiatry* (2005).
122. Rinne, T. *et al.* Hyperresponsiveness of hypothalamic-pituitary-adrenal axis to combined dexamethasone/corticotropin-releasing hormone challenge in female borderline personality disorder subjects with a history of sustained childhood abuse. *Biol. Psychiatry* **52**, 1102–1112 (2002).
123. Smith, M. A. *et al.* The corticotropin-releasing hormone test in patients with posttraumatic stress disorder. *Biol. Psychiatry* **26**, 349–355 (1989).

124. C, M., M, W., A, Y., K, W. & M, K. A combined dexamethasone/corticotropin-releasing hormone test in patients with chronic PTSD--first preliminary results. *J. Psychiatr. Res.* **42**, 689–693 (2008).
125. Yehuda, R. *et al.* Low urinary cortisol excretion in patients with posttraumatic stress disorder. *J. Nerv. Ment. Dis.* **178**, 366–369 (1990).
126. Yehuda R1, Kahana B, Binder-Brynes K, Southwick SM, Mason JW, Giller EL. Low urinary cortisol excretion in Holocaust survivors with posttraumatic stress disorder. *Am. J. Psychiatry* **152**, 982–986 (1995).
127. Stein, M. B., Yehuda, R., Koverola, C. & Hanna, C. Enhanced Dexamethasone Suppression of Plasma Cortisol in Adult Women Traumatized by Childhood Sexual Abuse. *Biol. Psychiatry* **42**, 680–686 (1997).
128. Díaz-Marsá, M. *et al.* Findings with 0.25 mg dexamethasone suppression test in eating disorders: association with childhood trauma. *CNS Spectr.* **12**, 675–680 (2007).
129. Gerner, R. H. & Gwirtsman, H. E. Abnormalities of dexamethasone suppression test and urinary MHPG in anorexia nervosa. *Am. J. Psychiatry* **138**, 650–653 (1981).
130. Monteleone, P. *et al.* Plasma levels of neuroactive steroids are increased in untreated women with anorexia nervosa or bulimia nervosa. *Psychosom. Med.* **63**, 62–68 (2001).
131. KAYE, W. H. *et al.* Elevated Cerebrospinal Fluid Levels of Immunoreactive Corticotropin-Releasing Hormone in Anorexia Nervosa: Relation to State of Nutrition, Adrenal Function, and Intensity of Depression. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **64**, 203–208 (1987).

132. WALSH, B. T. *et al.* The Production Rate of Cortisol Declines during Recovery from Anorexia Nervosa*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **53**, 203–205 (1981).
133. Gwirtsman HE *et al.* Central and peripheral acth and cortisol levels in anorexia nervosa and bulimia. *Arch. Gen. Psychiatry* **46**, 61–69 (1989).
134. Boyar, R. M. *et al.* Cortisol Secretion and Metabolism in Anorexia Nervosa. (2010).
135. Gold, P. W. *et al.* Abnormal Hypothalamic–Pituitary–Adrenal Function in Anorexia Nervosa. *N. Engl. J. Med.* **314**, 1335–1342 (1986).
136. Hotta M, Shibasaki T, Masuda A, Imaki T, Demura H, Ling N, Shizume K. The Responses of Plasma Adrenocorticotropin and Cortisol to Corticotropin-Releasing Hormone (CRH) and Cerebrospinal Fluid Immunoreactive CRH in Anorexia Nervosa Patients: The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism: Vol 62, No 2. (1986).
137. Licinio, J., Wong, M.-L. & Gold, P. W. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in anorexia nervosa. *Psychiatry Res.* **62**, 75–83 (1996).
138. Fichter, M. M., Pirke, K. M., Pöllinger, J., Wolfram, G. & Brunner, E. Disturbances in the hypothalamo-pituitary-adrenal and other neuroendocrine axes in bulimia. *Biol. Psychiatry* **27**, 1021–1037 (1990).
139. Vescovi, P. P. *et al.* Circadian variations in plasma ACTH, cortisol and beta-endorphin levels in normal-weight bulimic women. *Neuropsychobiology* **33**, 71–75 (1996).
140. Sitton, S., Porn, P. M. & Shaeffer, S. Daily Variations in Cortisol Levels and Binge Eating Disorder. *Psychol. Rep.* **91**, 846–848 (2002).

141. Koo-Loeb, J. H., Costello, N., Light, K. C. & Girdler, S. S. Women with eating disorder tendencies display altered cardiovascular, neuroendocrine, and psychosocial profiles. *Psychosom. Med.* **62**, 539–548 (2000).
142. Coutinho, W. F., Moreira, R. O., Spagnol, C. & Appolinario, J. C. Does binge eating disorder alter cortisol secretion in obese women? *Eat. Behav.* **8**, 59–64 (2007).
143. Yilmaz, Z., Kaplan, A. S. & Levitan, R. D. The role of depression and childhood trauma on cortisol suppression in women with bulimia nervosa: a pilot study. *Eat. Weight Disord. EWD* **17**, e17-21 (2012).
144. Díaz-Marsá, M. *et al.* Enhanced cortisol suppression in eating disorders with impulsive personality features. *Psychiatry Res.* **158**, 93–97 (2008).
145. Bruce, K. R. *et al.* Cortisol responses on the dexamethasone suppression test among women with Bulimia-spectrum eating disorders: Associations with clinical symptoms. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* **38**, 241–246 (2012).
146. Kaplan, A. S., Garfinkel, P. E. & Brown, G. M. The DST and TRH test in bulimia nervosa. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* **154**, 86–92 (1989).
147. Mitchell, J. E., Pyle, R. L., Hatsukami, D. & Boutacoff, L. I. The dexamethasone suppression test in patients with bulimia. *J. Clin. Psychiatry* **45**, 508–511 (1984).
148. O'Brien, G. *et al.* The dexamethasone suppression test in bulimia nervosa. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* **152**, 654–656 (1988).
149. Walsh, B. T. *et al.* Dexamethasone Suppression Test and Plasma Dexamethasone Levels in Bulimia. *Arch. Gen. Psychiatry* **44**, 797–800 (1987).

150. Hinney, A., Remschmidt, H. & Hebebrand, J. Candidate gene polymorphisms in eating disorders. *Eur. J. Pharmacol.* **410**, 147–159 (2000).
151. Apostolopoulou, K. *et al.* Gender differences in anxiety and depressive symptoms in patients with primary hyperaldosteronism: A cross-sectional study: The World Journal of Biological Psychiatry: Vol 15, No 1. *World J. Biol. Psychiatry* **15**, 26–35 (2014).
152. Hlavacova, N. & Jezova, D. Chronic treatment with the mineralocorticoid hormone aldosterone results in increased anxiety-like behavior. *Horm. Behav.* **54**, 90–97 (2008).
153. Hlavacova, N. *et al.* Subchronic treatment with aldosterone induces depression-like behaviours and gene expression changes relevant to major depressive disorder. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* **15**, 247–265 (2012).
154. Sonino, N., Fallo, F. & Fava, G. A. Psychological Aspects of Primary Aldosteronism. *Psychother. Psychosom.* **75**, 327–330 (2006).
155. Sonino, N. *et al.* Psychological Assessment of Primary Aldosteronism: A Controlled Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **96**, E878–E883 (2011).
156. Hallberg, L. *et al.* Decreased aldosterone in the plasma of suicide attempters with major depressive disorder. *Psychiatry Res.* **187**, 135–139 (2011).
157. Häfner, S. *et al.* To live alone and to be depressed, an alarming combination for the renin–angiotensin–aldosterone-system (RAAS). *Psychoneuroendocrinology* **37**, 230–237 (2012).

158. Emanuele, E., Geroldi, D., Minoretti, P., Coen, E. & Politi, P. Increased Plasma Aldosterone in Patients with Clinical Depression. *Arch. Med. Res.* **36**, 544–548 (2005).
159. Murck, H. *et al.* The Renin-Angiotensin-Aldosterone system in patients with depression compared to controls – a sleep endocrine study. *BMC Psychiatry* **3**, 15 (2003).
160. Büttner, M. *et al.* Target-based biomarker selection – Mineralocorticoid receptor-related biomarkers and treatment outcome in major depression. *J. Psychiatr. Res.* **66–67**, 24–37 (2015).
161. Franklin, M. *et al.* Aldosterone increases earlier than corticosterone in new animal models of depression: Is this an early marker? *J. Psychiatr. Res.* **46**, 1394–1397 (2012).
162. N, H. Lithium-responsive hyperaldosteronism in manic patients. - PubMed - NCBI. *J Nerv Ment Dis* **161**, 49–54 (1975).
163. Hullin, R. P., Jerram, T. C., Lee, M. R., Levell, M. J. & Tyrer, S. P. Renin and aldosterone relationships in manic depressive psychosis. *Br. J. Psychiatry* **131**, 575–581 (1977).
164. Wolff, H. P. *et al.* PSYCHIATRIC DISTURBANCE LEADING TO POTASSIUM DEPLETION, SODIUM DEPLETION, RAISED PLASMA-RENIN CONCENTRATION, AND SECONDARY HYPERALDOSTERONISM. *The Lancet* **291**, 257–261 (1968).
165. Guo-Qiang Xing Shani Russell Maree J. Webster Robert M. Post. Decreased expression of mineralocorticoid receptor mRNA in the prefrontal cortex in schizophrenia and bipolar disorder | International Journal of Neuropsychopharmacology | Oxford Academic. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* **6**, 143–153 (2004).

166. Medina, A. *et al.* Glucocorticoid and Mineralocorticoid Receptor Expression in the Human Hippocampus in Major Depressive Disorder. *J. Psychiatr. Res.* **47**, 307 (2013).
167. Wang, S.-S., Kamphuis, W., Huitinga, I., Zhou, J.-N. & Swaab, D. F. Gene expression analysis in the human hypothalamus in depression by laser microdissection and real-time PCR: the presence of multiple receptor imbalances. *Mol. Psychiatry* **13**, 786–799 (2008).
168. Reul, J. M., Stec, I., Söder, M. & Holsboer, F. Chronic treatment of rats with the antidepressant amitriptyline attenuates the activity of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system. *Endocrinology* (2011). doi:10.1210/endo.133.1.8391426
169. Reul, J. M., Labeur, M. S., Grigoriadis, D. E., De Souza, E. B. & Holsboer, F. Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis changes in the rat after long-term treatment with the reversible monoamine oxidase-A inhibitor moclobemide. *Neuroendocrinology* **60**, 509–519 (1994).
170. Dodt, C., Kern, W., Fehm, H. L. & Born, J. Antimineralocorticoid Canrenoate Enhances Secretory Activity of the Hypothalamus-Pituitary-Adrenocortical (HPA) Axis in Humans. *Neuroendocrinology* **58**, 570–574 (1993).
171. Kolkhof, P. & Bärfacker, L. 30 YEARS OF THE MINERALOCORTICOID RECEPTOR: Mineralocorticoid receptor antagonists: 60 years of research and development. *J. Endocrinol.* **234**, T125–T140 (2017).
172. Schmiedek, P., Sadée, W. & Baethmann, A. Cerebral uptake of a 3H-labelled spiro lactone compound in the dog. *Eur. J. Pharmacol.* **21**, 238–241 (1973).

173. Wang, M., Hammarbäck, S., Lindhe, B.-Å. & Bäckström, T. Treatment of premenstrual syndrome by spironolactone: A double-blind, placebo-controlled study. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* **74**, 803–808 (1995).
174. Juruena, M. F., Gama, C. S., Berk, M. & Belmonte-de-Abreu, P. S. Improved stress response in bipolar affective disorder with adjunctive spironolactone (mineralocorticoid receptor antagonist): case series. *J. Psychopharmacol. (Oxf.)* **23**, 985–987 (2009).
175. Wehr, M. C. *et al.* Spironolactone is an antagonist of NRG1-ERBB4 signaling and schizophrenia-relevant endophenotypes in mice. *EMBO Mol. Med.* **9**, 1448–1462 (2017).
176. Otte, C. *et al.* Modulation of the mineralocorticoid receptor as add-on treatment in depression: A randomized, double-blind, placebo-controlled proof-of-concept study. *J. Psychiatr. Res.* **44**, 339–346 (2010).
177. Nasr SJ, Crayton JW, Agarwal B, Wendt B, Kora R. Lower frequency of antidepressant use in patients on renin-angiotensin-aldosterone system modifying medications. - PubMed - NCBI. *Cell. Mol. Neurobiol.* **31**, 615–618 (2011).
178. Evans, D. J. & Burke, C. W. Spironolactone in the treatment of idiopathic hirsutism and the polycystic ovary syndrome. *J. R. Soc. Med.* **79**, 451–453 (1986).
179. Rasgon, N. L. *et al.* Common treatment of polycystic ovarian syndrome and major depressive disorder: case report and review. *Curr. Drug Targets Immune Endocr. Metab. Disord.* **2**, 97–102 (2002).

180. Morton, N. & Seckl, J. *11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1 and Obesity*. **36**, (Karger Publishers, 2008).
181. Feraco, A. *et al.* Role of mineralocorticoid receptor and renin–angiotensin–aldosterone system in adipocyte dysfunction and obesity. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **137**, 99–106 (2013).
182. Guo, C. *et al.* Mineralocorticoid Receptor Blockade Reverses Obesity-Related Changes in Expression of Adiponectin, PPAR γ and Pro-inflammatory Adipokines. *Circulation* **117**, 2253 (2008).
183. Hirata, A. *et al.* Contribution of glucocorticoid–mineralocorticoid receptor pathway on the obesity-related adipocyte dysfunction. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **419**, 182–187 (2012).
184. Bentley-Lewis, R. *et al.* Body mass index predicts aldosterone production in normotensive adults on a high-salt diet. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **92**, 4472–4475 (2007).
185. Raji, C. A. *et al.* Brain Structure and Obesity. *Hum. Brain Mapp.* **31**, 353–364 (2010).
186. Jagust W, Harvey D, Mungas D & Haan M. Central obesity and the aging brain. *Arch. Neurol.* **62**, 1545–1548 (2005).