

## 2 Fragestellung

Im Mittelpunkt dieser Arbeit stehen die folgenden zwei Fragestellungen:

### ↳ Welche pharmakologischen Eigenschaften zeigen Progesteronmetabolite am menschlichen Mineralocorticoidrezeptor?

Nachdem der Metabolismus von Progesteron zu verschiedenen Metaboliten in der menschlichen Niere bereits charakterisiert wurde [118, 117, 18], soll diese Arbeit eine Veränderung im Bindungsverhalten an den hMR sowie der intrinsischen Aktivität der gebildeten Metabolite untersuchen.

Hierzu wurden neben den Referenzsubstanzen Aldosteron, Cortisol und Progesteron insgesamt 17 verschiedene Progesteronmetabolite auf ihr Bindungsverhalten am hMR sowie ihre agonistische bzw. antagonistische Aktivität untersucht.

Die Bestimmung der Bindungsaffinität erfolgte mittels eines *in vitro* transkribierten und translatierten menschlichen Mineralocorticoidrezeptors. Um Aussagen über die intrinsische Aktivität der untersuchten Substanzen machen zu können, wurde ein Zelltransfektionsmodell gewählt, in dem neben zwei Reporterplasmiden der menschliche Mineralocorticoidrezeptor exprimiert wurde.

### ↳ Wie groß ist die „wahre antimineralocorticoide Potenz“ von Progesteron beim Menschen *in vivo*?

Die Untersuchung der antimineralocorticoiden Potenz *in vivo* gestaltet sich aufgrund der gegenregulatorischen Aktivität des gesunden Organismus als sehr schwierig.

Aus diesem Grund wurde zur Klärung der Fragestellung eine Infusionsstudie an acht Patienten ohne Nebennierenfunktion durchgeführt. Durch die hier fehlende endogene Aldosteronsekretion sowie die Auswahl von Männern und postmenopausalen Frauen mit fehlender bzw. sehr geringer endogener Progesteronsekretion kann man bei diesen Patienten durch exogene Zufuhr von Progesteron und Aldosteron unter Kontrolle der Konzentrationen der beiden Hormone im Plasma sowie der Elektrolyte im Serum und im Urin den direkten Einfluss von Progesteron auf den Elektrolythaushalt bestimmen.