

Psychiatrische Klinik der Universität Hamburg Eppendorf  
Prof. Dr. Naber

**Einfluss von Steroidrezeptor-Liganden  
sowie Steroid-Syntheseinhibitoren  
auf die Auslösung von Panikattacken nach  
Tetragastrin (CCK)-Gabe**

Inauguraldissertation zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades, dem  
Fachbereich Medizin der Universität zu Hamburg vorgelegt von

Stefan Boskamp, Köln  
2006

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Universität Hamburg am:

12.04.2007

Veröffentlicht mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss: die/der Vorsitzende/r:

Prof. Dr. med. Wiedemann

Prüfungsausschuss: 2. Gutachter/in:

Prof. Dr. med. Kellner

Prüfungsausschuss: 3. Gutachter/in:

Prof. Dr. med. Rune

# Inhaltsverzeichnis

<b>1 Arbeitshypothese und Fragestellung</b>	<b>Seite 01</b>
<b>2 Einleitung</b>	<b>01</b>
2.1 Panikstörungen	01
2.2 Entdeckung des CCK	04
2.3 Vermittlung der CCK-Wirkung im Gehirn	05
2.4 Das HHN-System	06
2.4.1 Funktion	06
2.4.2 CRH	07
2.4.3 ACTH	08
2.4.4 Veränderungen bei psychischen Erkrankungen	09
2.5 Wirkung von Dexamethason und Metyrapon auf die HHN-Achse	11
2.6 Zielsetzung unserer Studie	13
<b>3 Material und Methoden</b>	<b>15</b>
3.1 Voruntersuchung	15
3.2 Prämedikation	15
3.3 Durchführung	16
3.4 Labortechnische Prozeduren	17
3.5 Statistische Prozeduren	17

<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>Seite 18</b>
4.1	Endokrinologie	18
4.1.1	ACTH	18
4.1.2	Cortisol	21
4.1.3	Weitere Hormondaten	22
4.1.3.1	DHEA-S	23
4.1.3.2	Progesteron	24
4.1.3.3	Androstendion	25
4.1.3.4	$\beta$ -Endorphin	26
4.1.3.5	Prolaktin	27
4.2	Kardiovaskuläre Effekte	28
4.3	Psychometrie	29
<b>5</b>	<b>Diskussion</b>	<b>31</b>
5.1	Endokrinologie	31
5.2	Kardiovaskuläre Effekte	34
5.3	Psychometrie	34
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>36</b>
<b>7</b>	<b>Tabellen</b>	<b>38</b>
<b>8</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>39</b>
<b>9</b>	<b>Lebenslauf</b>	<b>42</b>
<b>10</b>	<b>Erklärung</b>	<b>44</b>

# 1 Arbeitshypothese und Fragestellung

Die Panikstörung stellt in unserer Gesellschaft eine häufige und zunehmende Erkrankung dar. Die Mechanismen, die zur Auslösung einer Panikattacke führen, umfassen verschiedene Transmitter- und Neuromodulatoren-Systeme sowie physiologische und kognitive Einflüsse. Bestimmte Substanzen, die zuverlässig eine Panikattacke auslösen, wie das Cholezystokinin-Tetrapeptid (CCK-4), führen regelmäßig zu einer Freisetzung von Cortisol. Im Gegensatz zu einer Vielzahl von beschriebenen Auslösern von Panikattacken, sind die Mechanismen, die zur Beendigung einer spontanen Panikattacke beitragen, noch weitgehend unerforscht.

Die Gabe des auch endogen im Gehirn vorkommenden CCK erzeugt anxiogene Wirkungen, die über die Aktivierung von CCK-B-Rezeptoren im Hirnstamm vermittelt werden. Diese anxiogenen Effekte werden, wie sich im Tierversuch zeigte, durch Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH) vermittelt. Auch beim Menschen wird eine zentrale Rolle der CRH-Sekretion bei der Panikstörung diskutiert. Beim Menschen kann eine intravenöse Bolusinjektion von CCK-4 einen 2- bis 3 minütigen Panikzustand auslösen. Der Einfluss der HHN-Achsen-Aktivität auf die Auslösung von CCK-4 induzierten Panikattacken ist bisher beim Menschen noch nicht untersucht. In diesem Zusammenhang ist ungeklärt, weshalb bei einer vermuteten zentralnervösen CRH-Freisetzung als Auslöser von Angst, das Stresshormon-System, welches ebenfalls durch CRH reguliert wird, unter bestimmten Bedingungen unbeeinflusst bleibt. Diese Ergebnisse stehen in scheinbarem Gegensatz zu der erhöhten Basalsekretion von Cortisol in Stresssituationen.

Unsere Fragestellung ist, ob durch eine Hemmung der Cortisol-Synthese mittels Metyrapon die Auslösung einer Panikattacke nach CCK-Gabe erleichtert und ob durch Vorbehandlung mit dem synthetischen Glukokortikoid Dexamethason die Auslösung von Panikattacken mit CCK-4 attenuiert oder erleichtert wird.

## 2 Einleitung

### *2.1 Panikstörungen*

Die Panikstörung gehört zu der Gruppe der häufigen psychiatrischen Erkrankungen mit einer Lebenszeitprävalenz von ca. 2%. Sie ist als eine Form der Angsterkrankung durch wiederholt auftretende Panikattacken charakterisiert, die sich durch Symptome wie extreme Angst, Herzrasen,

Luftnot, Übelkeit, gastrointestinale Beschwerden, Ohnmachtsgefühl sowie andere körperliche Beschwerden äußert. Als Dauer wird ein Zeitraum von wenigen Minuten bis zu zwei Stunden angegeben. Die Intensität ist zum Teil mit derjenigen vergleichbar, die Patienten bei einem Herzinfarkt

<b>DSM - 4 ICD-10 Panikattacke (Diagnostische Kriterien)</b>	<b>ICD-10 Panikstörung (episodisch paroxysmale Angst) – F41.0</b>
<p>Eine klar abgrenzbare Episode intensiver Angst und Unbehagens, bei der mindestens 4 der nachfolgend genannten Symptome abrupt auftreten und innerhalb von 10 Minuten einen Höhepunkt erreichen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Palpitationen, Herzklopfen oder beschleunigter Herzschlag</li> <li>Schwitzen</li> <li>Zittern oder Beben</li> <li>Gefühl der Kurzatmigkeit oder Atemnot</li> <li>Erstickungsgefühle</li> <li>Schmerzen oder Beklemmungsgefühle in der Brust</li> <li>Übelkeit oder Magen-Darm-Beschwerden</li> <li>Schwindel, Unsicherheit, Benommenheit oder der Ohnmacht nahe sein</li> <li>Derealisation (Gefühl der Unwirklichkeit) oder Depersonalisation (sich losgelöst fühlen)</li> <li>Angst, die Kontrolle zu verlieren oder verrückt zu werden</li> <li>Angst zu sterben</li> <li>Parästhesien (Taubheit oder Kribbelgefühle)</li> <li>Hitzewallungen oder Kälteschauer</li> </ul>	<p>Das wesentliche Kennzeichen der Angstattacken (Panik), die sich nicht auf eine spezifische Situation oder besondere Umstände beschränken und deshalb auch nicht vorhersehbar sind.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dauer: meist nur Minuten, manchmal länger</li> <li>Symptome: Herzklopfen, Brustschmerz, Erstickenungsgefühl</li> <li>Schwindel</li> <li>Entfremdungsgefühl (Depersonalisation und Derealisation)</li> <li>Furcht, zu sterben, vor Kontrollverlust; Angst, wahnsinnig zu werden</li> <li>Patienten erleben die Attacke als ein Crescendo der Angst und der vegetativen Symptome, was meist zu einem fluchtartigen Verlassen des Ortes führt. Kommt dies in einer besonderen Situation vor, z. B. in einem Bus oder in einer Menschenmenge, so wird der Patient möglicherweise solche Situationen meiden. Auf ähnliche Weise können häufige und unvorhersehbare Panikattacken Angst vor dem Alleinsein oder öffentlichen Plätzen hervorrufen.</li> <li>Einer Panikattacke folgt meist die ständige Furcht vor einer erneuten Attacke</li> </ul>

**Tab. 2.1:** DSM-4- und ICD-10-Kriterien (Dilling et al. 2000)

erleben. Epidemiologische Studien zeigen, dass die Lebenszeitprävalenz einer Panikattacke in der Bevölkerung bei 1,5 – 3,5% liegt, bei starker Inanspruchnahme von medizinischen Einrichtungen und hoher sozialer Morbidität (Klerman et al. 1991). Frauen zeigen eine deutlich erhöhte Rate in Bezug auf affektive Störungen und Angststörungen inklusive Panikstörung (Kessler et al. 1994).

Da die Gruppe der Panikstörungen ohne sachgerechte Behandlung eine hohe Tendenz zur Chronifikation zeigt und weitere Folgeerkrankungen wie Depressionen, Alkohol- oder Tranquilizerabusus nach sich ziehen, haben die Angsterkrankungen in sozioökonomischer Hinsicht auch eine gesellschaftliche Bedeutung.

Es wird angenommen, dass die Panikstörung durch eine Interaktion multipler Faktoren ausgelöst wird: Neurochemische Störungen, Persönlichkeits- wie Temperamentsmerkmale sowie umweltbedingten Stress, wobei die spezifischen Vulnerabilitätsfaktoren und deren Rolle in der Entwicklung einer Panikstörung noch nicht genau bekannt sind. Die Panikstörungen eignen sich aus zwei Gründen zur wissenschaftlichen Untersuchung: Erstens sind sie zeitlich begrenzt und zweitens lassen sie sich im Gegensatz zu den meisten anderen psychiatrischen Störungen künstlich erzeugen. Es gibt verschiedene Substanzen, die die Freisetzung von Stresshormonen stimulieren: Koffein, Yohimbin, Natriumlaktat, CO<sub>2</sub>, Fenfluramin-Hydrochlorid, Monoamin-Transmitter, Neuropeptide wie z. B. Cholezystokinin-Tetrapeptid bzw. Pentagastrin.

Im Folgenden werden wir auf das von uns verwandte Cholezystokinin-Tetrapeptid (CCK-4) eingehen, da die Substanz kurzfristig eine Wirkung erzielt, die der natürlich auftretenden Panikattacke gleicht. Menschen, die an einer Panikstörung leiden, reagieren sensitiver auf die Substanz als gesunde Probanden. Allerdings entwickeln auch gesunde Probanden unter CCK-4-Administration ein der natürlich auftretenden Panikattacke ähnliches Symptomprofil (Bradwejn et al. 1991). Die durch CCK-4 hervorgerufenen Panikattacken sind zudem vorhersagbar, reproduzierbar und mit einer antipanischen Medikation leicht zu beherrschen (Shlik et al. 1997).

Altersbezogene Veränderungen der Sensitivität auf CCK-4 konnte bei gesunden Probanden beobachtet werden: Jüngere Probanden (20–35 Jahre) zeigten intensivere und mehr Paniksymptome und kardiovaskuläre Nebenwirkungen als ältere (> 65 Jahre) (Flint et al. 1998). Eine Attenuation der hormonalen Antwort findet dagegen nicht statt (Flint et al. 2000). In epidemiologischen Studien lässt sich dieser altersbezogene Unterschied auch in Bezug auf die Inzidenz und Prävalenz von natürlichen Panikattacken finden (Flint et al. 1996). Trotz der Ähnlichkeiten bestehen Unterschiede zu einer spontan auftretenden Panikattacke, insbesondere im Hinblick auf die ACTH-Freisetzung. Hier ist CCK-4 weniger natürlich als z. B. CO<sub>2</sub>. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass CCK-4 ein nützliches Protein zur Erzeugung von Panikattacken unter experimentellen Bedingungen ist, welches Anwendung in biologischen Studien mit gesunden und kranken Probanden findet.

CCK-4 gilt als generell akzeptiertes panikogenes Mittel. Ziel unserer Arbeit ist es, dem Verständnis der Panikattacke in neurobiologischer und -chemischer Hinsicht näher zu kommen. Dies dient zum einen der Grundlagenforschung, kann allerdings auch im Hinblick auf zukünftige Entwicklung von Medikationen von Bedeutung sein.

## *2.2 Entdeckung des CCK*

1975 wurde erstmals die Rolle von Neuropeptiden im Zentralen Nervensystem beschrieben (Vanderhaeghen et al., Hedges et al.).

Später zeigte sich, dass Vanderhaeghens gastrinähnliches Peptid in erster Linie Cholezystokinin-8 (CCK-8) war, welches strukturell homolog zu Gastrin ist (Rehfeld 1977). In den folgenden Jahren wurden weitere CCK-Peptide entdeckt und deren Konzentrationen im ZNS des Menschen und mehrerer Säuger nachgewiesen (Rehfeld 1978). CCK-8 stellt die am häufigsten im Gehirn vorkommende Form dar, insbesondere die Sulfat- (CCK-8S) und Nichtsulfatform (CCK-8NS); andere Formen wie CCK-5 existieren allerdings auch im ZNS von Säugern (Bradwejn et al. 2001). Da alle Kriterien für Neurotransmitter erfüllt waren, lag die Schlussfolgerung nahe, dass die CCK-Peptide eine signifikante Rolle im normalen Hirn und bei neuropsychiatrischen Erkrankungen spielen mussten. Die spezifische Assoziation zwischen CCK und Angst- bzw. Panikstörungen wurde 1979 durch Zufall entdeckt. Rehfeld und sein Mitarbeiter injizierten sich gegenseitig Cholezystokinin-Tetrapeptid (CCK-4), um herauszufinden, ob CCK-4 die Sekretion von Wachstumshormon stimuliert (was sich in dieser Studie als zutreffend herausstellte). Des Weiteren erlebten aber beide eine massive 25-minütige Panikattacke mit allen klassischen Symptomen. Im Nachfolgenden ließen sich diese panikogenen Effekte reproduzieren (De Montigny 1989, Rehfeld 1992, Harro et al. 1993).

Unter der Vielzahl der inzwischen nachgewiesenen CCK-Peptiden ist CCK-4 das am stärksten Panik erzeugende, wenn auch CCK-5 und CCK-8 panikogenes Potenzial haben (Brandwejn et al. 1995). CCK-4 selbst kommt nur in minimalen Mengen im cerebrospinalen Liquor vor und wird als möglicher Metabolit des eng verwandten Pentagastrins (CCK-5) gesehen (Rehfeld et al. 1986). Ein in vivo-Vorkommen von CCK-4 ist soweit nicht sicher auszuschließen. CCK-4 wird vor allem als exogen verabreichte Substanz benutzt, da es auch die Blut-Hirn-Schranke zu überqueren vermag.

### 2.3 Vermittlung der CCK-Wirkung im Gehirn

Die Wirkung von CCK wird über CCK-A („alimentary“) und -B („brain“) Rezeptoren vermittelt, die über Phospholipase C wirken (bei hohen Konzentrationen von CCK-Rezeptorliganden wird über den A-Rezeptor die Adenylatzyklase stimuliert). CCK-A-Rezeptoren (Synonym: CCK-1) finden sich hauptsächlich im Gastrointestinaltrakt, in kleinerer Anzahl auch im ZNS. Umgekehrt verhält es sich mit CCK-B-Rezeptoren (Synonym: CCK-2), die sich in erster Linie im ZNS, vornehmlich im Kortex und den limbischen Strukturen finden, zusätzlich allerdings auch im menschlichen Magen sowie auf Lymphozyten und Monozyten (Bradwejn et al. 2001). Während CCK-8 ein nichtselektiver Agonist ist, handelt es sich bei CCK-4 und Pentagastrin um relativ selektive CCK-B-Rezeptoragonisten, welche den überwiegenden Rezeptor im ZNS darstellen und parallel zur Verteilung der CCK-Peptide nachgewiesen wurden (Wiedemann et al. 2000). Immunreaktives Material findet sich vor allem im Kortex, den Amygdalae, dem Hippocampus, aber auch im Thalamus, Hypothalamus und den Basalkernen. CCK-A-Rezeptoren treten ebenfalls in verschiedenen Hirnarealen auf, u. a. im Nucleus accumbens, wo sie die Freisetzung von Dopamin mitregulieren. CCK-A- und CCK-B-Rezeptoren können ebenfalls in den Vaguskerengebieten nachgewiesen werden (Wank 1995).

Der CCK-B-Rezeptor ist nachweislich an der Genese von Panikattacken beteiligt (Bradwejn et al. 1993). Auch Wunderlich konnte nachweisen, dass CCK-B-Agonisten eine Angstreaktion auslösen (Wunderlich et al. 2002). Allerdings wirken selektive Antagonisten am CCK-B-Rezeptor (z. B. L365-260 oder CI-988) nur gegen durch CCK-4 generierte Panikattacken, nicht jedoch gegen spontane. Man nimmt daher an, dass die panikogene Wirkung von CCK-4 Teil einer Interaktion verschiedener Mechanismen ist: Unter anderem wird die CCK-4-Wirkung über Stimulation von Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH) vermittelt (Wiedemann et al. 1995). Ein Anstieg des CRH-Spiegels nach CCK-4-Injektion konnte inzwischen dargestellt werden (Biro et al. 1996, Scheiber et al. 1997). Bei CCK-4-Verabreichung kommt es zu einer vermehrten Sekretion von Wachstumshormon (GH), Prolaktin, Adrenocorticotropem Hormon (ACTH) und Cortisol (de Montigny 1989, Koszycki 1996). Ein signifikanter Anstieg von Corticotropin konnte inzwischen ebenso nachgewiesen werden (Kellner et al. 1997, Shlik et al. 1997). Neben den klassischen Monoamin-Neurotransmittern wie Noradrenalin, Serotonin und GABA<sub>A</sub>-Rezeptor-Liganden sind also in den letzten Jahren zunehmend die Neuropeptide in das Interesse der Forschung hinsichtlich anxiogener und anxiolytischer Wirkung gelangt. Insbesondere wurden Peptide, die in die Regulation des Stresshormonsystems

involviert sind, beforcht. Hier kommt dem Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH) eine Schlüsselrolle zu: Die Ausschüttung von CRH wird durch CCK-Peptide gesteigert und durch angsthemmende Peptide wie das Atriale Natriuretische Peptid (ANP) herunterreguliert (Antoni et al. 1992). Dieses wirkt entweder direkt auf das Emotionsverhalten oder, was neuere Forschungen andeuten, über den Umweg neuroaktiver Steroide, d. h. Steroidhormone, die direkt an den GABA<sub>A</sub> oder den 5-HT<sub>3</sub> Rezeptor binden und somit als Neurotransmitter wirken (Rupprecht 2002).

## ***2.4 Das HHN-System***

### ***2.4.1 Funktion***

Das Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-System (HHN-System) spielt bei der physiologischen Stressantwort eine große Rolle. Wir werden im Folgenden kurz auf die Funktion eingehen.

Der Hypothalamus produziert das Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH), dass selektiv auf die verschiedenen Zellpopulationen im Hypophysenvorderlappen wirkt und die Freisetzung von Adrenocorticotropen Hormon (ACTH) steuert. CRH wird in den Kerngebieten des Hypothalamus gebildet und gelangt über ein Pfortadersystem in den Hypophysenvorderlappen. Es folgt einer zirkadianen Rhythmik mit einem Peak am frühen Morgen (zwischen 5.00 und 7.00 Uhr) und den tiefsten Werten am späten Abend. Physischer und psychischer Stress stimuliert über die ACTH-Sekretion die CRH-Sekretion und interferiert mit der normalen Rhythmik. Die Regulation des ACTH erfolgt mittels einer Feedbackhemmung (siehe Fig. 2.1).

## Stressoren

Physisch, Emotional, Chemisch und Andere

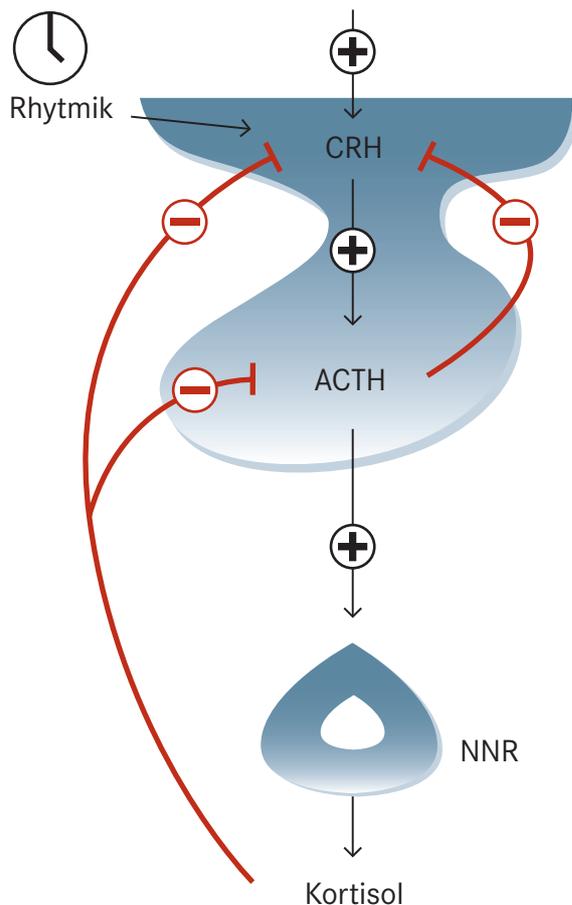


Fig. 2.1: HHN-Achse (nach Silbernagel et al. 1983)

### 2.4.2 CRH

CRH wurde 1981 erstmals isoliert und beschrieben (Vale et al. 1981). Es handelt sich um ein 41-Aminosäuren-Peptid, welches über eine Ausschüttung von ACTH aus der Adenohypophyse die Biosynthese von Glukokortikoiden in der Nebennierenrinde regelt. Bezüglich der Regulation wirken sowohl ACTH als auch Cortikoide inhibierend auf die Ausschüttung von CRH.

CRH gilt als Schlüsselhormon der Stressantwort, da es die für die Adaptation an Belastungssituationen wichtige Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden (HHN) Achse steuert. CRH ist auch als Neuromodulator und Transmitter im ZNS wirksam. Über verschiedene Nachweismethoden gelang die Lokalisation von CRH im ZNS: Die höchste Konzentration findet sich im Nucleus paraventricularis, von wo aus Bahnen in die Eminentia mediana projizieren, welche in der Regelung des HHN-Systems eine wichtige Rolle spielt. CRH findet sich ebenso im Kortex und der Stria terminalis, was die Einbindung in das autonome Nervensystem erklärt. Des Weiteren kann man das Peptid in den Amygdalae nachweisen, welche im angstmotivierten Verhalten von besonderem Interesse sind (Aborelius et al. 1999). Eine andere Hirnregion mit hoher Dichte an CRH-ent-

haltenden Interneuronen sind die Raphekerne und der Locus coeruleus, die zu den wichtigsten Ursprungsgebieten serotonerger und noradrenerger Bahnen gehören (Curtis et al. 1997).

Die Ausschüttung von ACTH wird über CRH-1- und CRH-2-Rezeptoren vermittelt. Der Kontakt von CRH mit dem Rezeptor führt zu einer intrazellulären Stimulation der Adenylatzyklase (De Souza et al. 1995). CRH-1-Rezeptoren finden sich vor allem in der Hypophyse und im Kortex, CRH-2-Rezeptoren kommen hauptsächlich in der Peripherie vor, werden aber auch in verschiedenen Hirnarealen wie dem Hypothalamus und den Raphekernen gefunden. CRH steigert über Bindung vor allem an CRH-1-Rezeptoren die Ausschüttung von ACTH und darüber die Synthese von Glukokortikoiden sowie die Ausschüttung von  $\beta$ -Endorphin.

Neben den neuroendokrinen Aspekten scheint CRH jedoch auch autonome und Verhaltensantworten auf Stress zu beeinflussen. Bei Säugetieren wird die Stressreaktion durch die HNN-Achse vermittelt. Eine CRH-Wirkung als starker anxiogener Mediator bei Nagern konnte 1991 von Owens und Nemeroff nachgewiesen werden und 1998 bei Primaten von Aborelius et al. Verabreicht man CRH in das ZNS von Nagern, so zeigen diese ein deutlich gesteigertes Angstverhalten (inklusive gesteigerter Herzfrequenz und erhöhtem mittleren arteriellen Druck im Sinne von Veränderungen der Aktivität des autonomen Nervensystems sowie Verminderung von explorativem Verhalten in einer unbekanntem Umgebung, Übersprungshandlungen, vermehrtes Konfliktverhalten und Verminderung von Nahrungsaufnahme und sexueller Aktivität) (Dunn et al. 1990). Diese Verhaltens-effekte können unterbunden werden, wenn zusätzlich CRH-Antagonisten intrathekal appliziert werden, und sind unabhängig von der Aktivierung der HNN-Achse (Heinrichs et al. 1995). Die Hemmung zentralnervöser CRH-Effekte mittels so genannter Antisense- oder Knockout-Versuche bei Tieren resultiert daher in einer ausgeprägten Angsthemmung (Dunn et al. 1990). Unter Stress steigern sich die Synthese von CRH im Nucleus paraventricularis des Hypothalamus und die Freisetzung von CRH aus der Eminentia mediana in das Pfortadersystem zur Hypophyse (Plonsky 1991). Dort kommt es über Zwischenschritte zu einer Ausschüttung von ACTH und  $\beta$ -Endorphin. CRH wirkt also in einem dualen Mechanismus sowohl als Hormon als auch Transmitter.

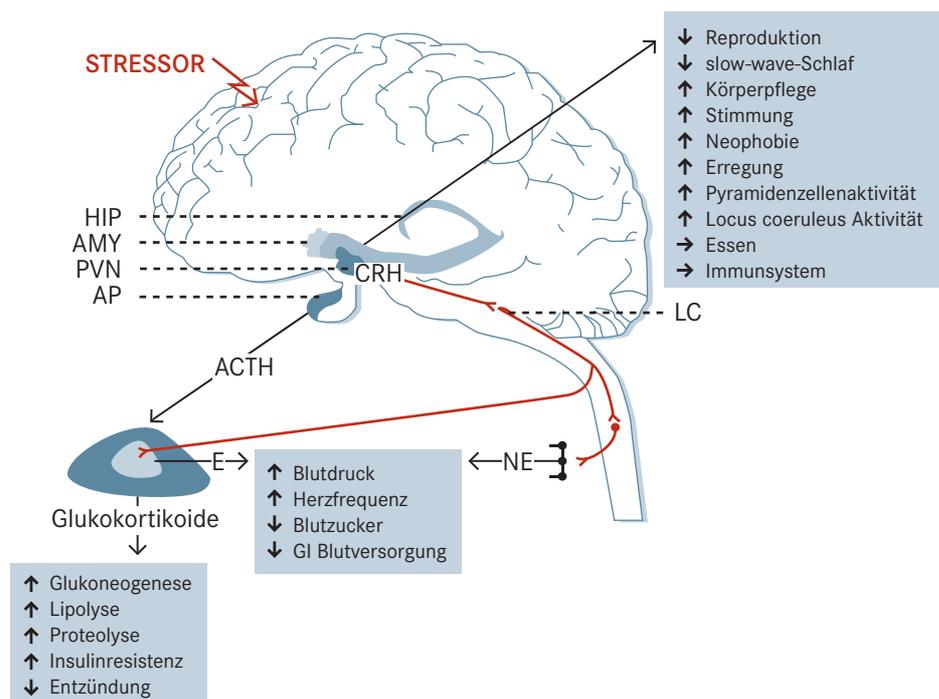
### 2.4.3 ACTH

ACTH ist ein Polypeptidhormon aus 39 Aminosäuren. Es entsteht aus Proopiomelanocortin (POMC), einem im Hypophysenvorderlappen produzierten Vorläufermolekül, durch limitierte Proteolyse. Andere Fragmente des POMC sind: Lipotropin ( $\beta$ -LPH), Melanozytenstimulierendes Hormon

( $\alpha$ -MSH) und  $\beta$ -Endorphin. Über ACTH wird die Synthese und Freisetzung von Glukokortikoiden aus der Nebennierenrinde induziert. Glukokortikoide wirken über Rezeptoren wieder auf das ZNS. Mindestens zwei Typen von Glukokortikoid-Rezeptoren wurden im Hirn gefunden, zum einen der Mineralokortikoid-Rezeptor (MR, Typ 1) und zum anderen der Glukokortikoid-Rezeptor (GR, Typ 2) (Joëls & De Kloet 1994). MR finden sich hauptsächlich in limbischen Strukturen und vermitteln basale HHN-Aktivität. GR sind im ganzen Gehirn auffindbar, allerdings insbesondere in hoher Dichte im limbischen System (Hippocampus, Septum) und im Hypothalamus sowie in den aufsteigenden monoaminergen Bahnen im Hirnstamm. GR sind im Tagesrhythmus zu 20% besetzt, MR zu 80%. Unter Stress steigen die Cortisol-Level bis auf das Hundertfache des Ausgangswertes. Durch die stress-induzierte Hyperaktivität der HHN-Achse werden dann die GR bis zu 100% besetzt (De Kloet 1991). Dies weist daraufhin, dass über GR vermittelte Feedback-Mechanismen die durch Stress hervorgerufene Aktivierung der HHN-Achse vermindert werden und weitere Glukokortikoid-Sekretion unterbunden werden können.

#### 2.4.4 Veränderungen bei psychischen Erkrankungen

Das CRH-System im Gehirn spielt nicht nur eine Rolle in der Vermittlung neuroendokriner, sondern auch autonomer und Verhaltensprozesse (siehe Fig. 2.2).



**Fig. 2.2:** Schematische Darstellung der endokrinen, autonomen, verhaltens- und immunologischen Antworten auf Stress (vermittelt durch CRH-Neurone): ↑ - Anstieg, ↓ - Abfall, ↔ - Anstieg und Abfall, AMY - Amygdala, AP - Hypophysenvorderlappen, E - Adrenalin, HIP - Hippocampus, LC - Locus coeruleus, NE - Noradrenalin, GI - gastrointestinal (nach Aborelius et al. 1999)

Beim Menschen gibt es Hinweise im Rahmen zahlreicher Untersuchungen, dass es zu zentralnervösen Veränderungen der CRH-Spiegel bei Depressionen, Angst- und Panikstörungen kommt. Vor über 40 Jahren fanden Board et al. (1956) bei Patienten mit Major Depression mehrheitlich eine Erhöhung des Plasmacortisolspiegels. Patienten, die unter Depressionen und Angsterkrankungen leiden, weisen eine verminderte ACTH-Ausschüttung in CRH-Stimulationstests auf, was indirekt auf eine chronisch gesteigerte CRH-Sekretion schließen lässt. Weitere Hinweise sind in tabellarischer Form im Folgenden zusammengefasst (siehe Tab. 2.2 und Tab. 2.3).

- Erhöhte Liquor-CRH-Werte bei depressiven Patienten ohne Medikation
- Normalisierung der erhöhten Werte unter erfolgreicher antidepressiver Therapie
- Verminderte CRH-Rezeptordichte im präfrontalen Kortex bei depressiven Suizidopfern
- Hyperaktivität der HNN-Achse bei depressiven Patienten
- Erhöhte CRH-Konzentration und CRH-mRNA im hypothalamischen Nucleus paraventricularis bei depressiven Patienten
- Erhöhte Liquor-CRH-Werte bei erwachsenen Primaten, die in der frühen Kindheit Stress ausgesetzt waren („early-life stress“), welches bei Menschen mit erhöhtem Risiko verbunden ist, an einer Depression zu erkranken
- Erhöhte Konzentrationen von hypothalamischen und extrahypothalamischen CRH in erwachsenen Ratten, die early-life stress ausgesetzt waren

**Tab. 2.2:** Hinweise auf Hyperaktivität des zentralen CRH-Systems bei Depression (Aborelius et al. 1999)

- Zentrale Applikation von CRH erzeugt in Labortieren gesteigertes Angstverhalten
- Bei Labortieren kann stress-induziertes Angstverhalten durch CRH-Antagonisten oder verminderte Produktion von CRH-Rezeptoren aufgehoben werden
- CRH steigert die Aktivität des noradrenergen Systems im Locus coeruleus, welches in der Pathologie der menschlichen Angst eine Rolle spielt
- Erhöhte CRH-Werte im Locus coeruleus bei erwachsenen Ratten, die in der frühen Kindheit Stress ausgesetzt waren („early adverse events“), welches bei Menschen mit erhöhtem Risiko verbunden ist, an einer Angst-Störung zu erkranken
- Benzodiazepin-Behandlung verringert die CRH-Konzentration im Locus coeruleus
- Liquor-CRH-Konzentrationen sind bei bestimmten Angsterkrankungen (z. B. Obsessive-Compulsive Disorder, Posttraumatische Belastungsstörung, Tourette-Syndrom) und während des Alkoholentzugs erhöht

**Tab. 2.3:** Hinweise auf Beteiligung des zentralen CRH-Systems bei Angsterkrankungen (Aborelius et al. 1999)

Ergebnisse aus vorklinischen und klinischen Studien deuten auf eine Hypersekretion von CRH in hypothalamischen und extrahypothalamischen Neuronen bei Depressionen und Angsterkrankungen hin. So lässt sich die Hyperaktivität der HHN-Achse bei depressiven Patienten über eine erhöhte Sekretion von hypothalamischem CRH erklären; erhöhte CRH-Konzentrationen im Liquor spiegeln eine Hyperaktivität extrathalamischer Neuronen wider.

Zusammenfassend lässt sich eine Vielzahl von Hinweisen finden, dass CRH nicht nur für die neuroendokrinen Veränderungen bei Angsterkrankungen verantwortlich ist, sondern auch eine schwer wiegende Rolle in pathologischem Emotionsverhalten sowie bei der Panikstörung spielt (Holsboer et al. 1987, 1992, 1995; Aborelius et al. 1999, Kellner et al. 1999). Diese Ergebnisse ermutigen zu der Annahme, dass eine Medikation, die in das pathologisch aktivierte CRH-System inhibierend eingreift, z. B. CRH-Rezeptor-Antagonisten oder generell die Aktivität der HHN-Achse verändert, sich in Zukunft als nützlich in der Behandlung von affektiven Erkrankungen und Angststörungen erweisen.

### 2.5 Wirkung von Dexamethason und Metyrapon auf die HHN-Achse

Zu den wichtigsten Funktionstests des HHN-Systems bei Patienten mit affektiven Störungen gehört der Dexamethason-Hemmtest. Der Dexamethason-Suppressionstest wurde erstmals von Liddle und Nugent beschrieben und von Carroll seit 1970 verwendet. Dexamethason ist ein synthetisches Glukokortikoid mit so großer struktureller Homologie zum Cortisol, dass es wie Cortisol in den endokrinen Rückkopplungs-Mechanismus eingreift und die Ausschüttung von ACTH und damit auch die Freisetzung von Cortisol hemmt.

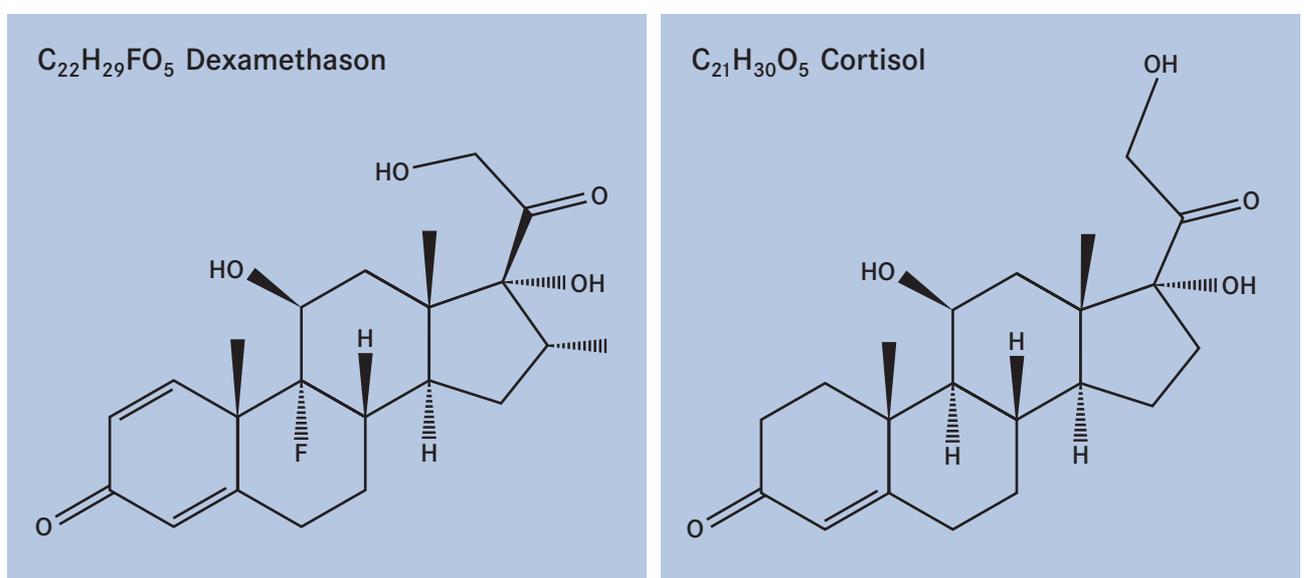


Fig. 2.3: Struktureller Vergleich von Dexamethason und Cortisol (Ehrenthal o. J.)

Wie schon erwähnt, treten bei affektiven Störungen überproportional häufig Veränderungen des Cortisolhaushalts auf. 50% der depressiven Patienten zeigen eine Unfähigkeit, Cortisol nach klinischer Gabe von Dexamethason zu supprimieren (Kalin et al. 1982). Eine Reihe weiterer Studien bestätigen diese Ergebnisse und zeigen in der Kombination des Dexamethason-Hemmtests und der gleichzeitigen CRH-Stimulation eine fehlende ACTH-Antwort (Gold et al. 1988, Heuser et al. 1994, Holsboer und Barden 1996, Nemeroff 1996). Dexamethason spricht in erster Linie den oben beschriebenen Glukokortikoid-Rezeptor (GR) an, welcher im Gegensatz zu dem Mineralokortikoid-Rezeptor (MR) eine geringere Affinität zu endogenen Corticosteroiden hat. Es wird angenommen, dass der GR eine größere Rolle spielt bei der Stressantwort (De Kloet et al. 1998). Der Dexamethason-Suppressionstest ist ein lange verwandtes und verlässliches Werkzeug, welches einen bekannten und gründlich erforschten Einfluss auf die HHN-Achse nimmt. Es war somit nahe liegend, in dem von uns verwandten Studienaufbau auf Dexamethason als eine der beiden wirksamen Prämedikationen zurückzugreifen.

Der zweite von uns verwandte Test für die Funktion der HHN-Achse ist der Metyrapon-Test. Metyrapon (siehe Fig. 2.4) inhibiert selektiv die 11- $\beta$ -Hydroxylase und die 11- $\beta$ -Hydroxysteroiddehydrogenase Typ 1 und blockiert auf diese Weise die Cortisol-Synthese (siehe Fig. 2.5). Anstelle dessen entsteht 11-Deoxycortisol, dessen Metaboliten über den Urin ausgeschieden werden. Mety-

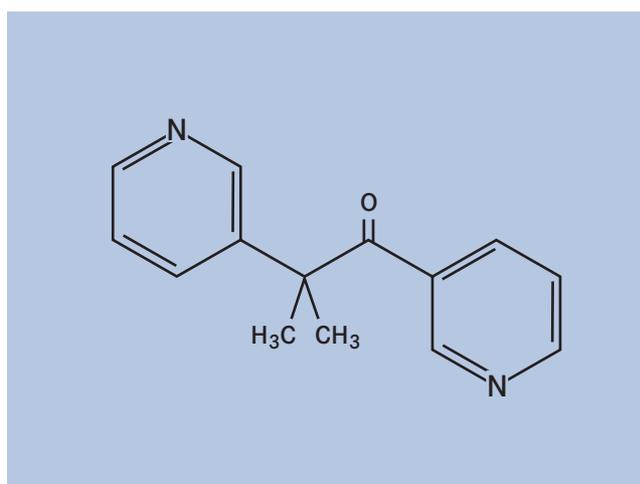


Fig. 2.4: Metyrapon

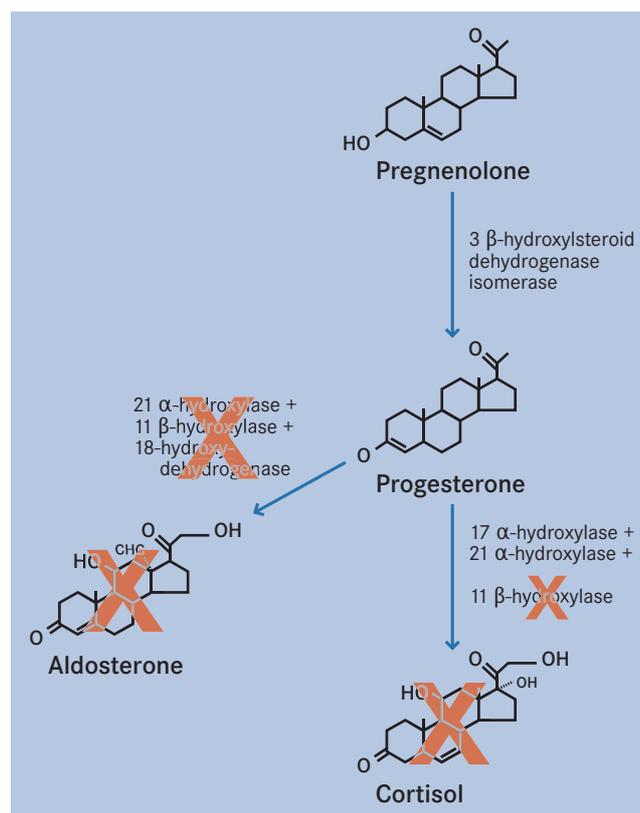


Fig. 2.5: Metyrapon-Wirkung in der Nebennierenrinde

rapon wird bislang als rein diagnostisches Medikament bei Nebennierenerkrankungen eingesetzt. Nach Applikation einer Einzeldosis am vorhergehenden Abend wird die Cortisol-Synthese auf Nebennierenrindenebene gehemmt (Seckl 1997, Otte et al. 2003). Kompensatorisch steigen die Werte für CRH und ACTH im Gehirn an (Fiad et al. 1994).

## 2.6 Zielsetzung unserer Studie

Bisher liegen wenig Daten zur Interaktion von HHN-Achse und panikogener Aktivität des CCK-4 vor. Unser Bestreben war es, mehr über die Interaktion herauszufinden, die zwischen der HHN-Achse und der Genese von Panikattacken stattfindet. Sowohl CRH als auch CCK führen zu einer vermehrten Aktivierung des HHN-Systems: CRH wie auch CCK stimulieren z.B. die Cortisol-

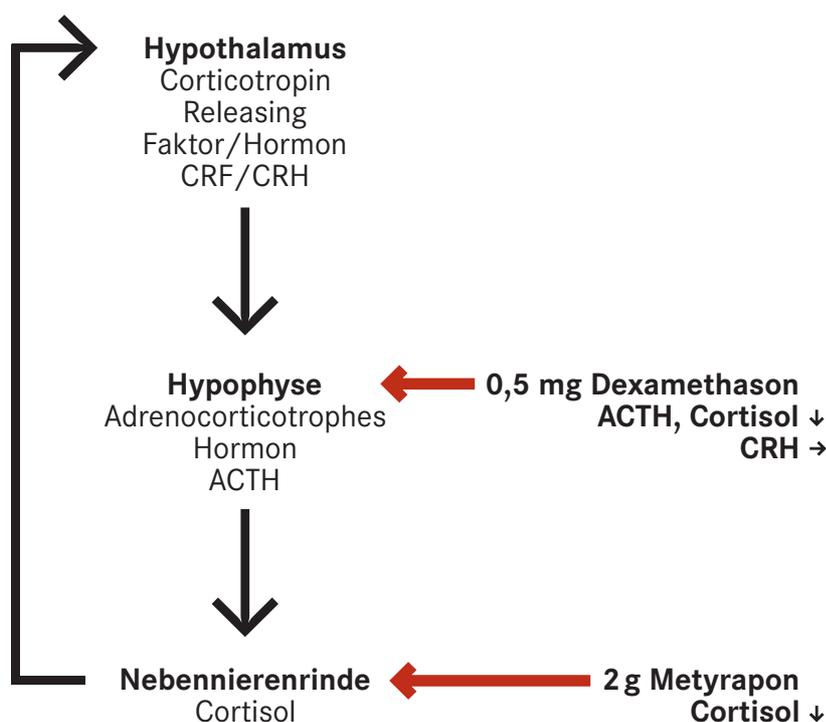


Fig. 2.6: Beeinflussung der HHN-Achse durch die Prämedikation vor CCK-4-Gabe

Sekretion (Wiedemann et al. 2000). Unser Ansatz war es, die HHN-Achse auf zwei Ebenen zu beeinflussen: Auf Ebene der Hypophyse durch 0,5 mg Dexamethason und auf Nebennierenrindenebene mittels 2 g Metyrapon (siehe Fig. 2.6). Die Hypothese war, dass eine CCK-4 vermittelte Aktivierung des HHN-Systems durch Dexamethason gehemmt und durch Metyrapon stimuliert wird. Dieses wurde gegen Placebo im Rahmen einer Doppelblindstudie gemessen.

Die bekannte Wirkung von Dexamethason auf die Hypophyse ist eine Herabsetzung der HHN-Aktivität, wobei es über ein negatives Feedback zu einem Absinken der ACTH- und Cortisolspiegel kommt. CRH bleibt akut vermutlich unbeeinflusst, da Dexamethason stärker peripher wirkt. Der Ansatzpunkt von Metyrapon ist ein vor allem über eine 11- $\beta$ -Hydroxylase-Inhibition vermitteltes Absinken des Cortisolspiegels auf Ebene der Nebennierenrinde, wobei auch konsekutive zentrale Effekte eine Rolle spielen. Durch ein positives Feedback kommt es zu einem Anstieg von CRH und ACTH.

Wir haben unser Augenmerk darauf gerichtet, ob es unter den unterschiedlichen Vorbedingungen während der CCK-4-Gabe zu einem signifikant verschiedenen Anstieg der entsprechenden Hormonwerte (Delta) und ob es zu einer Veränderung der Area under the Curve (AUC) gegen den Nullwert (Baseline) kommt (siehe Material und Methoden). Die Frage war also: Unterscheiden sich die drei Behandlungen bei einer der drei Gruppen signifikant voneinander in den Zielvariablen ACTH und Cortisol? Die Nullhypothese muss lauten: Es kommt zu keiner signifikanten Veränderungen des Hormoninkrements („Delta“) und der Fläche unter der Sekretionskurve („AUC = Area under the Curve“) der ACTH- und Cortisolwerte im Serum bei CCK-4-Gabe im Vergleich zwischen den Bedingungen Metyrapon, Dexamethason und Placebo. Gleiches gilt für die ebenfalls gemessenen Serumwerte von DHEAS (Dehydroepiandrosteron-Sulfat), Progesteron, Androstendion, Prolaktin und  $\beta$ -Endorphin. Weiterhin interessierte uns die Frage, ob es innerhalb der einzelnen Gruppen und Behandlungen signifikante Assoziationen zwischen vegetativen und hormonellen Parametern gibt.

Unser zweiter Blickpunkt war auf die Psychometrie gerichtet: Inwieweit kommt es zu einem Anstieg oder zu einer Verminderung der Panik-Symptome durch die Vormedikation? Gibt es sowohl eine Verbindung zwischen dem Ausmass der Panik und der Vormedikation als auch zwischen dem Ausmass der Panik und den Hormonwerten? Wir haben uns zu diesem Zweck verschiedener psychometrischer Verfahren bedient (ADI, Visual Scale; siehe Material und Methoden).

## 3 Material und Methoden

### 3.1 Voruntersuchung

Alle Probanden wurden auf psychiatrische sowie somatische Krankheiten untersucht. Grundsätzliche Vorbedingung war, dass es sich um männliche Probanden zwischen 20 und 30 Jahren handelt, die sich abstinente in Bezug auf Zigaretten, Alkohol sowie sonstige Drogen verhalten. Neben einer eingehenden körperlichen Untersuchung wurde ein EKG geschrieben, um eventuelle Herzerkrankungen auszuschließen. An Blutparametern wurden untersucht: T3, T4, TSH, Na, Cl, CRP, CK, Glukose, Leberenzyme und normales Blutbild. Die Abstinenz von Drogen wurde durch eine Urinanalyse im rechtsmedizinischen Institut sichergestellt. Probanden mit Auffälligkeiten in einem dieser Bereiche wurden ausgeschlossen von der Untersuchung.

Als weiteres Einschlusskriterium wurden Probanden mit psychiatrischen Erkrankungen durch das M.I.N.I. (Mini International Neuropsychiatric Interview for DSM-IV axis I disorders) (Sheehan et al. 1989) sowie mittels Anamnese durch fachärztliche Exploratoren herausgefiltert. Alle Probanden hatten in den letzten vier Wochen vor der Untersuchung keine Medikamente eingenommen. Das Protokoll wurde von der Ethikkommission der Universität Hamburg genehmigt und alle Teilnehmer unterschrieben eine Einverständniserklärung.

### 3.2 Prämedikation

Alle 10 Probanden vollzogen zu drei verschiedenen Zeitpunkten, zwischen denen mindestens eine Woche liegen musste, jeweils ein Untersuchungssegment. Eine Sequenz bestand aus einer Prämedikation am Abend des Vortages um 23.00 Uhr und am Morgen des Untersuchungstages um 8.00 Uhr und der eigentlichen Untersuchung inklusive CCK-4-Gabe (auf den Untersuchungsablauf werde ich weiter unten eingehen). Die drei verschiedenen Konditionen, die untersucht wurden, waren:

**Metyrapon**

**Dexamethason**

**Placebo**

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt, d.h. weder die Probanden, der durchführende Psychiater noch der Assistent wussten, welche Prämedikation gegeben wurde. Es wurde sichergestellt, dass auch die Reihenfolge der Prämedikation alternierte um sogenannte „Rangfolge“-Effekte auszuschließen. Die Nebenwirkungen der Prämedikation wurden ebenfalls erhoben.

### 3.3 Durchführung

Die Probanden wurden gebeten, am Untersuchungstag nüchtern um 8.45 Uhr zu erscheinen. Um 9.00 Uhr wurde ein venöser Zugang in die Vena poplitea der Ellenbeuge gelegt. Gleichzeitig wurde ein Dauer-EKG angeschlossen, welches über die Zeit der Untersuchung aufgezeichnet wurde. Die Probanden lagen von diesem Zeitpunkt an und veränderten ihre Orthostase nicht mehr, ebenso wenig durften sie Speisen zu sich nehmen oder das Bett verlassen. Zum Offenhalten des Zugangs lief eine 0,9%ige NaCl-Lösung mit 50 ml pro Stunde.

Es wurden aus dem Zugang 12 Blutabnahmen durchgeführt, 4 vor der CCK-Injektion und 8 danach. Jeweils 10 ml Blut wurden (in 250 µg EDTA und 150 µg Transylol) entnommen, zuvor wurden jeweils 4 ml Blut verworfen, um eventuelle Vermischungseffekte mit der NaCl-Lösung zu vermeiden. Die Blutabnahmen wurden von einer zeitgleichen automatischen Puls- bzw. RR-Messung begleitet. Die ersten 4 Abnahmen um 10.00, 10.30, 10.45 und 10.55 Uhr bilden die Basalwerte. Um genau 11.00 Uhr wurden 50 µg CCK (Clinalfa, Läufelfingen, Schweiz) injiziert und der Proband gebeten, die körperlichen Reaktionen zu schildern. Es erfolgten weitere Blutabnahmen um 11.05, 11.10, 11.15, 11.30, 11.45, 12.00 Uhr, danach halbstündlich bis 13.00 Uhr.

Vor der Injektion um 10.40 Uhr und nachher um 11.10 Uhr wurden die psychometrischen Fragebögen des Challenge-Tests (DSM-IV-Checkliste in Bezug auf Panikstörungen), das Acute Panic Inventory (API, Dillon et al. 1987), das Clinician Administered Dissociative States Scale (CADSS) und das neu entwickelte Acute Dissociation Inventory (ADI, Leonard et al. 1999) in Interviewform abgefragt. Beide Befragungen bezogen sich auf den Zeitpunkt der maximalen Beeinträchtigung der letzten 10 Minuten. Zusätzlich wurden sowohl vorher wie nacher das subjektiv empfundene Angstniveau und Anspannungsniveau abgefragt (auf einer Skala von 0–100% der schlimmsten überhaupt jemals empfundenen Angst/Anspannung).

Die Kriterien für eine Panikattacke war die Angabe von mindestens 4 DSM-IV Panik-Items und ein Anstieg von mindestens 40% auf der Skala von 0–100%. Der ADI ist ein 26-Item-Selbstauskunft-Fragebogen, der dissoziative Ereignisse inklusive amnestischen Erlebnissen, Sprünge in der Wahrnehmung, Depersonalisation, Derealisation, Absorption und imaginative Prozesse abfragt. Jedes Item wird auf einer 11-Punkte-Likert-Skala von 0–100 beurteilt. Im Gegensatz zu vorherigen Studien (Leonard et al. 1999) wurde der Summen-Score und nicht das Mittel der 26 Items gewertet.

### *3.4 Labortechnische Prozeduren*

Das Blut wurde in Eis gekühlt und um 13.00 Uhr bei 4° Celsius und mit 4.000 Umdrehungen pro Sekunde für 10 Minuten zentrifugiert (Zentrifuge Sigma). Aus dem Plasmaanteil werden jeweils 100 und 500 Mikroliter abpipettiert und in Eppendorfgefäße verbracht. Weitere 4 Milliliter wurden für eventuelle weitere Testungen in RIA-Röhrchen aufgehoben. Das Ganze wurde in einem -80°C kalten Tiefkältelagerschrank aufbewahrt, bis zur Bestimmung der Cortisol- bzw. ACTH-Werte zu allen 12 Zeitpunkten. Progesteron, Androstendion und  $\beta$ -Endorphine wurden zu zwei Zeitpunkten 10.30 und 11.30 bestimmt. Zur Bestimmung der Plasmakonzentrationen von ACTH, Cortisol, Progesteron, Androstendion und  $\beta$ -Endorphin wurden kommerzielle immunoradiometrische oder Radioimmunoassays (ICN Biomedicals, Carson, CA; Nichols Institute, San Juan Capistrano, CA) verwendet. Inter- und Intraassay-Koeffizienten für alle Hormonanalysen lagen unter 8%. Weitere Informationen über die Assay-Charakteristika sind zu finden unter Kellner et al. 1997.

### *3.5 Statistische Prozeduren*

In die statistische Analyse konnten die Daten aller 10 Probanden (Durchschnittsalter:  $25 \pm 3$ ; Range: 22–28 Jahre) eingeschlossen werden. Die Effekte der Prämedikation mit Metyrapon, Dexamethason und Placebo auf die endokrinologischen Daten wurden mittels einer Multivarianzanalyse (MANOVA) statistisch untersucht. Bei Signifikanz wurde zusätzlich ein univariater F-Test angewandt.

Verhaltensbezogene Daten wurden als Veränderungen zwischen Vor- und Nach-CCK-4-Injektion-Ratings bewertet. Die Fläche unter der Kurve („area under the curve“ = AUC), die AUC vor CCK-4-Gabe, die mittlere Verlaufslage in einem Zeitfenster (Mittelwert), der maximale und minimale Wert (Extremwerte), der maximale Anstieg nach CCK-4-Gabe (Delta) zum gemittelten Basalwert und der maximale Anstieg relativ zur Baseline wurden für die endokrinologischen Daten berechnet. Assoziationen zwischen Verhaltens- und endokrinologischen Daten wurden durch den Pearson Korrelationskoeffizienten auf Signifikanz überprüft. Als nomineller Signifikanzlevel wurde 0.05 akzeptiert. Alle post-hoc-Tests wurden bei einem reduzierten Signifikanzniveau durchgeführt (Bonferroni-Prozedur) um den Typ-1-Fehler kleiner oder gleich 0.05 zu halten.

Pro Proband und Untersuchungstag wurden 12 Blutproben entnommen und somit die Werte für ACTH und Cortisol zu 12 Zeitpunkten bestimmt. Die ersten 4 Werte wurden dabei vor der CCK-4-Injektion abgenommen und bilden den Basalwert. Um die Auswirkungen der Prämedikation

bestimmen zu können, haben wir vom Basalwert ausgehend das Delta in Bezug auf den maximalen Wert errechnet. Diese Werte wurden mit einem T-Test auf Signifikanz überprüft. Zur Kontrolle wurde dann der T-Test zusätzlich an den prozentualen Delta-Werte durchgeführt.

Im Folgenden wurde die „Area under the Curve“ (AUC) für die ACTH-Werte gebildet und der Baseline-Wert errechnet. Dieser ergibt sich aus dem Basal-AUC (Integral der Fläche unter den Basalwerten), multipliziert mit dem Faktor 3 (Vergleichbarkeit der Perioden). Die Baseline-AUC wurde von der Gesamt-AUC subtrahiert und so der Anstieg nach CCK-4-Gabe dargestellt. Diese Werte wurden in den 3 Konditionen im T-Test auf Signifikanz überprüft. Es wurden für diese Berechnungen die Computerprogramme Excel® (Microsoft), Statistica® (StatSoft) und Origin® (OriginLab) verwendet.

## 4 Ergebnisse

Die Probanden waren im Schnitt 25,2 Jahre alt (SD 0,57), 181,6 cm groß (SD 1,39) und hatten ein Gewicht von 77,8 kg (SD 2,05).

### 4.1 Endokrinologie

#### 4.1.1 ACTH

Im Folgenden werde ich auf die Ergebnisse der endokrinologischen Untersuchungen eingehen. Pro Proband und Untersuchungstag wurden 12 Blutproben entnommen und somit die Werte für ACTH und Cortisol zu 12 Zeitpunkten bestimmt. Die ersten vier Werte wurden dabei vor der CCK-4-Injektion abgenommen und bilden den Basalwert. Dabei kam es zu einem signifikanten Anstieg der ACTH-Werte nach CCK-4-Gabe, in allen drei Konditionen, bei einem gepaarten T-Test.

prä/post	t	FG	P
Dexamethason	-4,195	9	<0,005
Metyrapon	-3,804	9	<0,005
Placebo	-3,546	9	<0,01

**Tab. 4.1:** ACTH – T-Test gepaarte Stichproben prä/post  
(signifikante Werte kursiv)

Um die Auswirkungen der Prämedikation bestimmen zu können, haben wir vom Basalwert ausgehend das Delta in Bezug auf den maximalen Wert errechnet. Diese Werte wurden mit einem T-Test auf Signifikanz überprüft. Zur Kontrolle wurde der T-Test zusätzlich an den prozentualen Delta durchgeführt. Während sich bei Metyrapon gegen Dexamethason und Placebo bei dem Delta der Rohdaten eine Signifikanz ergab, konnte diese bei dem prozentualen Delta nicht bestätigt werden.

Delta	t	FG	P
Dexamethason gegen Placebo	0,3	18	n.s.
Metyrapon gegen Placebo	4,912	18	<0,001
Dexamethason gegen Metyrapon	-0,864	18	<0,001

Delta in %	t	FG	P
Dexamethason gegen Placebo	1,206	18	n.s.
Metyrapon gegen Placebo	-0,477	18	n.s.
Dexamethason gegen Metyrapon	1,789	18	<0,1

Tab. 4.2: T-Test – ACTH Delta und Delta in % (signifikante Werte kursiv)

### ACTH

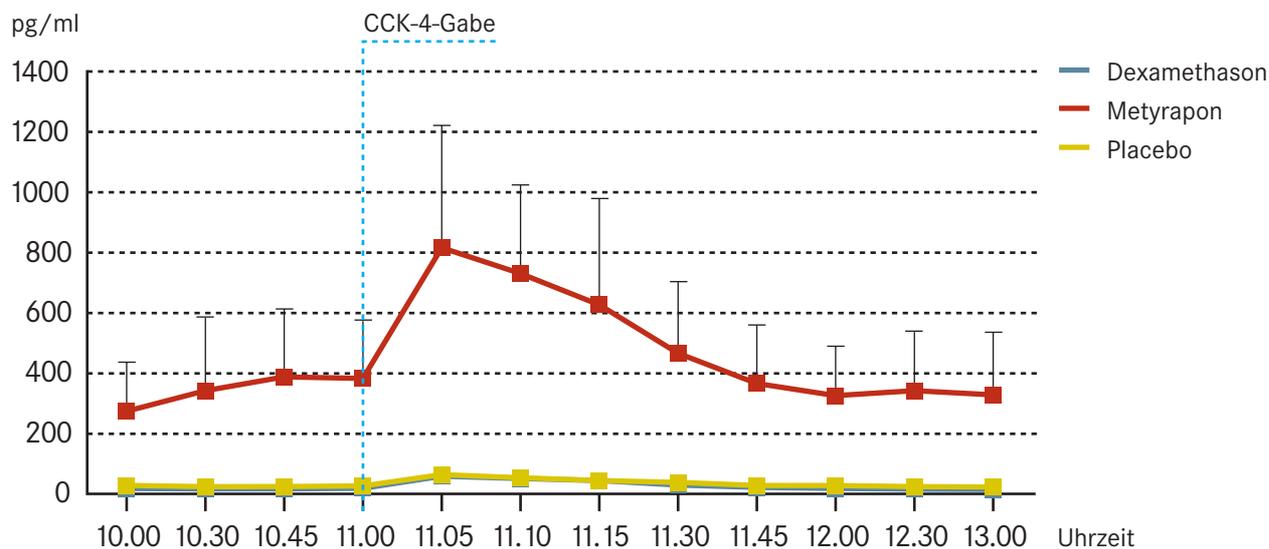


Fig. 4.1: ACTH auf der Zeitachse

Im T-Test zeigt sich für die AUC ein hochsignifikanter Anstieg von ACTH unter Metyrapon gegen Placebo und Dexamethason, der sich jedoch mit den normalisierten Werten nicht bestätigen liess. Bei Verwendung normalisierter Daten fand sich dieser Unterschied nicht mehr, was darauf schließen lässt, dass es unter CCK-4 zu proportionalen Anstiegen kommt.

T-Test	t	FG	P
Dexamethason gegen Placebo	-0,011	18	n.s.
Metyrapon gegen Placebo	5,399	18	<0,001
Dexamethason gegen Metyrapon	-5,393	18	<0,001

Tab. 4.3: T-Test – ACTH-AUC (signifikante Werte kursiv)

T-Test (normalisiert)	t	FG	P
Dexamethason gegen Placebo	1,535	18	n.s.
Metyrapon gegen Placebo	0,6	18	n.s.
Dexamethason gegen Metyrapon	0,994	18	n.s.

Tab. 4.4: T-Test – ACTH-AUC normalisiert

**ACTH (normalisiert)**

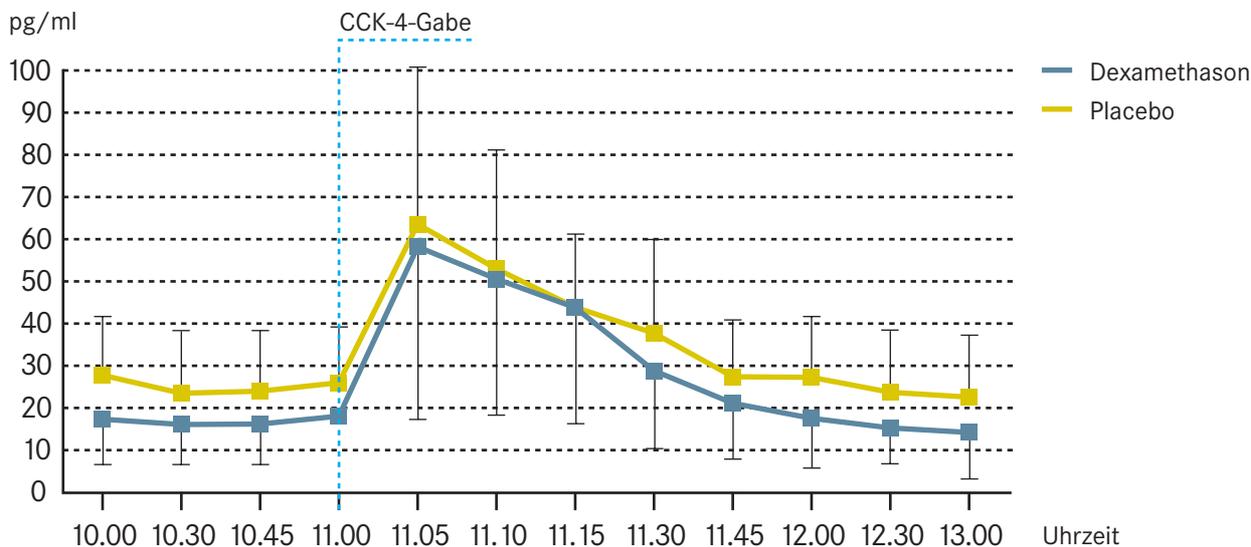


Fig. 4.2: ACTH – Dexamethason vs. Placebo

### 4.1.2 Cortisol

Dieselben Verfahren wurden ebenso in Bezug auf die Cortisolwerte angewandt. Im T-Test für gepaarte Stichproben vor und nach CCK-4-Applikation ergaben sich signifikante Ergebnisse in allen drei Konditionen.

prä/post	t	FG	P
Dexamethason	-3,988	9	<i>&lt;0,01</i>
Metyrapon	-5,357	9	<i>&lt;0,001</i>
Placebo	-3,625	9	<i>&lt;0,01</i>

**Tab. 4.5:** Cortisol – T-Test gepaarte Stichproben prä/post  
(signifikante Werte kursiv)

Des Weiteren wurden Delta (Anstieg baseline bis peak), prozentuales Delta (prozentualer Anstieg), AUC und normalisiertes AUC mittels T-Test verglichen. Hier ergaben sich in den durchgeführten T-Tests signifikante Werte einzig beim Vergleich der prozentualen Delta von Dexamethason und Metyrapon. Alle anderen Werte waren nicht signifikant.

Delta	t	FG	P
Dexamethason gegen Placebo	0,917	18	n.s.
Metyrapon gegen Placebo	0,849	18	n.s.
Dexamethason gegen Metyrapon	0,017	18	n.s.

Delta %	t	FG	P
Dexamethason gegen Placebo	1,278	18	n.s.
Metyrapon gegen Placebo	-0,333	18	n.s.
Dexamethason gegen Metyrapon	2,152	18	<i>&lt;0,05</i>

**Tab. 4.6:** T-Test – Cortisol Delta und Delta in %  
(signifikante Werte kursiv)

T-Test	t	FG	P
Dexamethason gegen Placebo	0,327	18	n.s.
Metyrapon gegen Placebo	2,039	18	<0,1
Dexamethason gegen Metyrapon	-1,443	18	n.s.

Tab. 4.7: T-Test – Cortisol-AUC

T-Test (normalisiert)	t	FG	P
Dexamethason gegen Placebo	1,37	18	n.s.
Metyrapon gegen Placebo	0,742	18	n.s.
Dexamethason gegen Metyrapon	1,101	18	n.s.

Tab. 4.8: T-Test – Cortisol-AUC normalisiert

### Cortisol

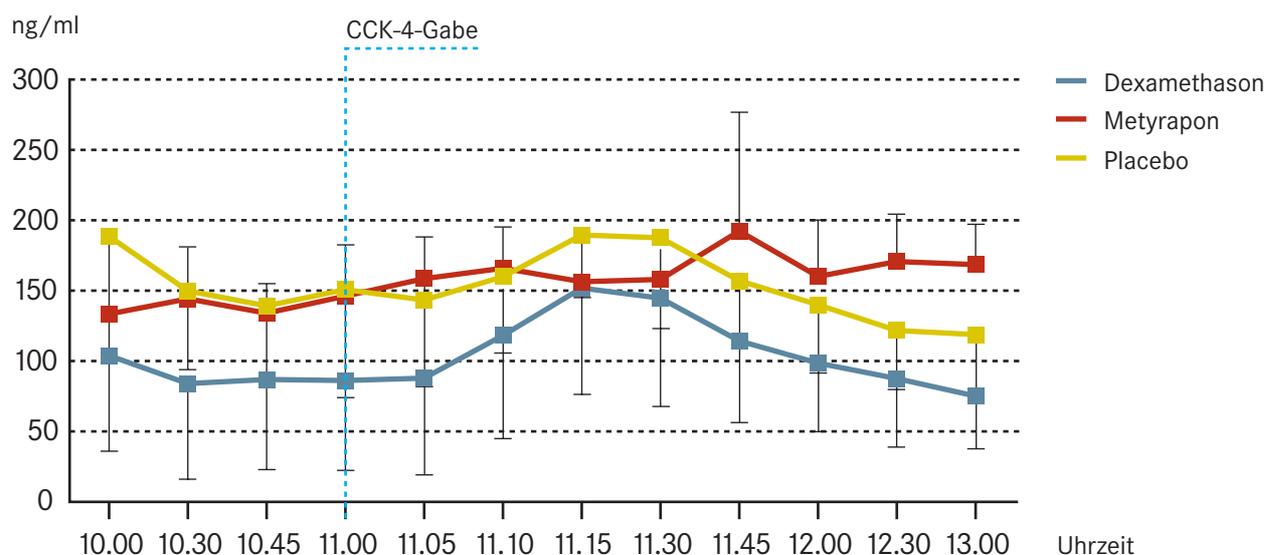


Fig. 4.3: Cortisol auf der Zeitachse

#### 4.1.3 Weitere Hormondaten

Des Weiteren wurden zweizeitige Daten in Bezug auf die Hormone DHEA-S (Dehydroepiandrosteron-Sulfat), Progesteron, Androstendion,  $\beta$ -Endorphin und Prolaktin erhoben und ausgewertet. Zum einen wurde errechnet, ob es zu einem signifikanten Anstieg nach Applikation von CCK-4 kam, zum anderen ob Gruppenunterschiede zwischen den verschiedenen Prämedikationen bestehen.

## 4.1.3.1 DHEA-S

## DHEA-S

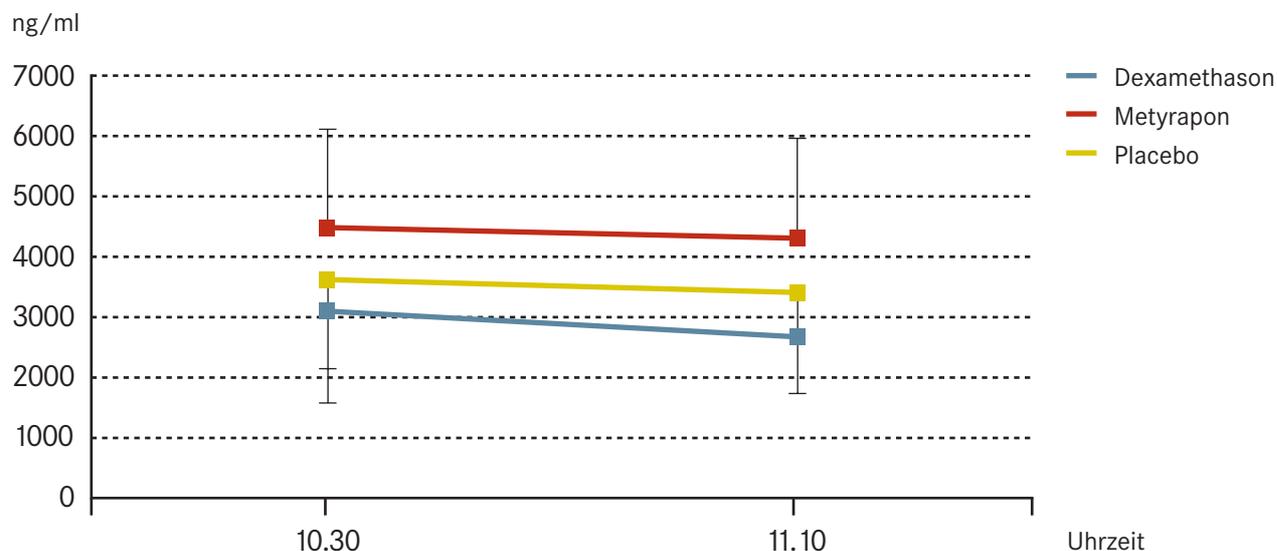


Fig. 4.4: DHEA-S

	10.30	11.10	SD 10.30	SD 11.10
Dexamethason	3106,4	2678,8	1579,75	991,13
Metyrapon	449,6	4318,6	1662,40	1654,40
Placebo	3631,2	3416,8	1490,11	1787,46

Tab. 4.9: DHEAS – Mittelwert und Standardabweichung

Bei den Werten für DHEA-S ergaben sich in den T-Tests keine signifikanten Ergebnisse im Vergleich der prä/post-Werte. Signifikante Gruppenunterschiede konnten nur in Bezug auf Dexamethason gegen Placebo gefunden werden.

prä/post	t	FG	P
Dexamethason	0,725	18	n.s.
Metyrapon	0,239	18	n.s.
Dexamethason	0,696	18	n.s.

Gruppenvergleich	t	FG	P
Dexamethason gegen Placebo	-1,213	18	n.s.
Metyrapon gegen Placebo	1,122	18	n.s.
Dexamethason gegen Metyrapon	-2,627	18	<0,05

Tab. 4.10: DHEA-S – T-Test prä/post und Gruppenunterschiede (signifikante Werte kursiv)

## 4.1.3.2 Progesteron

## Progesteron

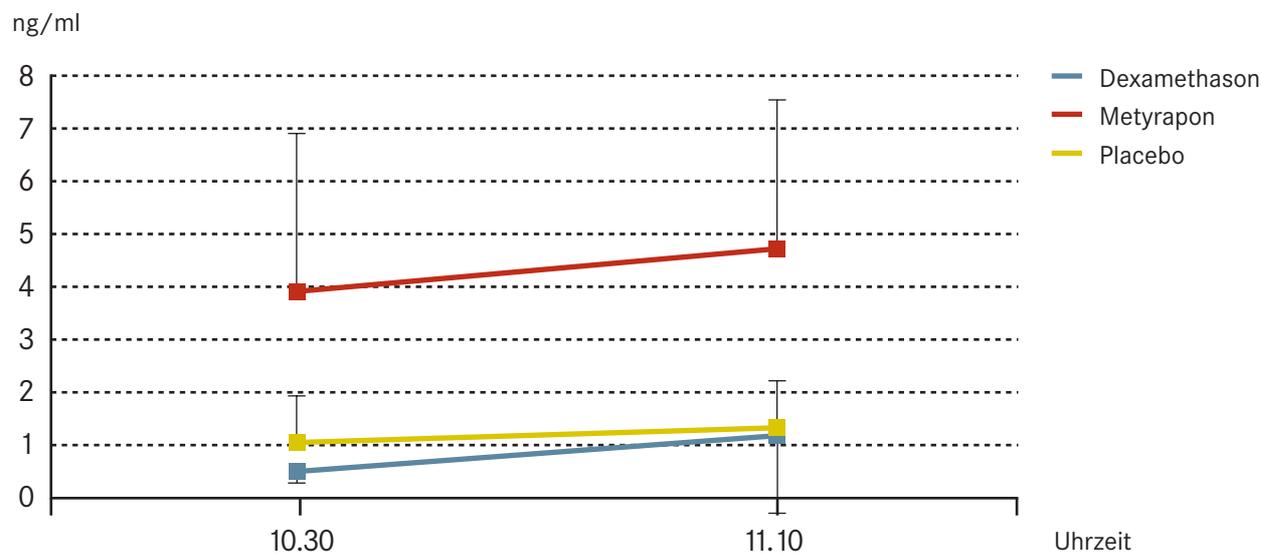


Fig. 4.5: Progesteron

	10.30	11.10	SD 10.30	SD 11.10
Dexamethason	0,46	1,14	0,26	1,53
Metyrapon	3,88	4,69	3,02	2,79
Placebo	1,01	1,29	0,88	0,95

Tab. 4.11: Progesteron – Mittelwert und Standardabweichung

Es konnten bei den T-Tests keine signifikanten Anstiege im prä/post-Vergleich gefunden werden. Im Gruppenvergleich ergab sich eine deutliche Signifikanz bei Metyrapon gegen Dexamethason und Placebo.

prä/post	t	FG	P
Dexamethason	-1,39	18	n.s.
Metyrapon	-0,624	18	n.s.
Dexamethason	-0,683	18	n.s.

Gruppenvergleich	t	FG	P
Dexamethason gegen Placebo	-0,925	18	n.s.
Metyrapon gegen Placebo	3,45	18	<0,01
Dexamethason gegen Metyrapon	-3,86	18	<0,001

Tab. 4.12: Progesteron – T-Test prä/post und Gruppenvergleich (signifikante Werte kursiv)

## 4.1.3.3 Androstendion

## Androstendion

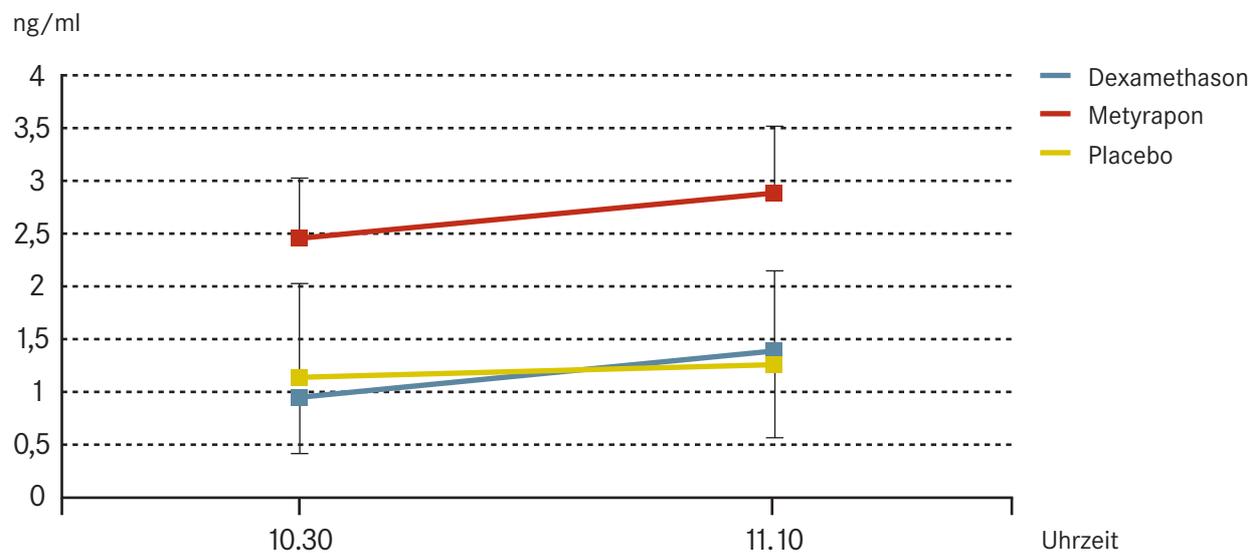


Fig. 4.6: Androstendion

	10.30	11.10	SD 10.30	SD 11.10
Dexamethason	0,94	1,38	0,59	n.s.
Metyrapon	2,45	2,88	0,56	n.s.
Placebo	1,13	1,25	0,50	n.s.

Tab. 4.13: Androstendion – Mittelwert und Standardabweichung

Bei der Auswertung der Ergebnisse für Androstendion ließen sich im prä/post-Vergleich keine signifikanten Werte finden. Im Gruppenvergleich kam es zu hochsignifikanten Unterschieden zwischen Metyrapon und Dexamethason sowie Placebo.

prä/post	t	FG	P
Dexamethason	-1,427	18	n.s.
Metyrapon	-0,623	18	n.s.
Dexamethason	-0,545	18	n.s.

Gruppenvergleich	t	FG	P
Dexamethason gegen Placebo	-0,128	18	n.s.
Metyrapon gegen Placebo	6,92	18	<0,001
Dexamethason gegen Metyrapon	-5,8	18	<0,001

Tab. 4.14: Androstendion – T-Test prä/post und Gruppenvergleich (signifikante Werte kursiv)

4.1.3.4  $\beta$ -Endorphin

**$\beta$ -Endorphin**

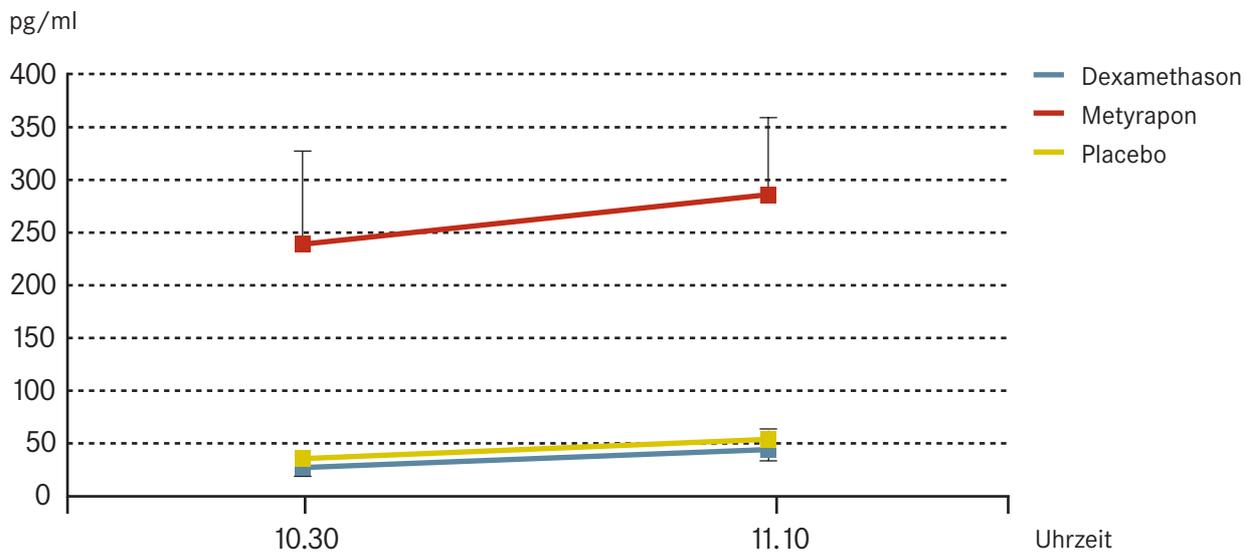


Fig. 4.7:  $\beta$ -Endorphin

	10.30	11.10	SD 10.30	SD 11.10
Dexamethason	26,5	40,0	11,0	20,8
Metyrapon	239,1	286,2	86,5	75,9
Placebo	35,5	53,8	13,0	16,3

Tab. 4.15:  $\beta$ -Endorphin – Mittelwert und Standardabweichung

Es konnte bei den T-Tests für  $\beta$ -Endorphin ein signifikanter Anstieg im prä/post-Vergleich für die Konditionen Dexamethason und Placebo gefunden werden. Im Gruppenvergleich ergab sich eine deutliche Signifikanz bei Metyrapon gegen Dexamethason und Placebo.

prä/post	t	FG	P
Dexamethason	-2,293	18	<0,05
Metyrapon	-0,155	18	n.s.
Dexamethason	-2,774	18	<0,05

Gruppenvergleich	t	FG	P
Dexamethason gegen Placebo	-1,452	18	n.s.
Metyrapon gegen Placebo	8,347	17	<0,001
Dexamethason gegen Metyrapon	-8,644	17	<0,001

Tab. 4.16:  $\beta$ -Endorphin – T-Test prä/post und Gruppenvergleich (signifikante Werte kursiv)

4.1.3.5 Prolaktin

**Prolaktin**

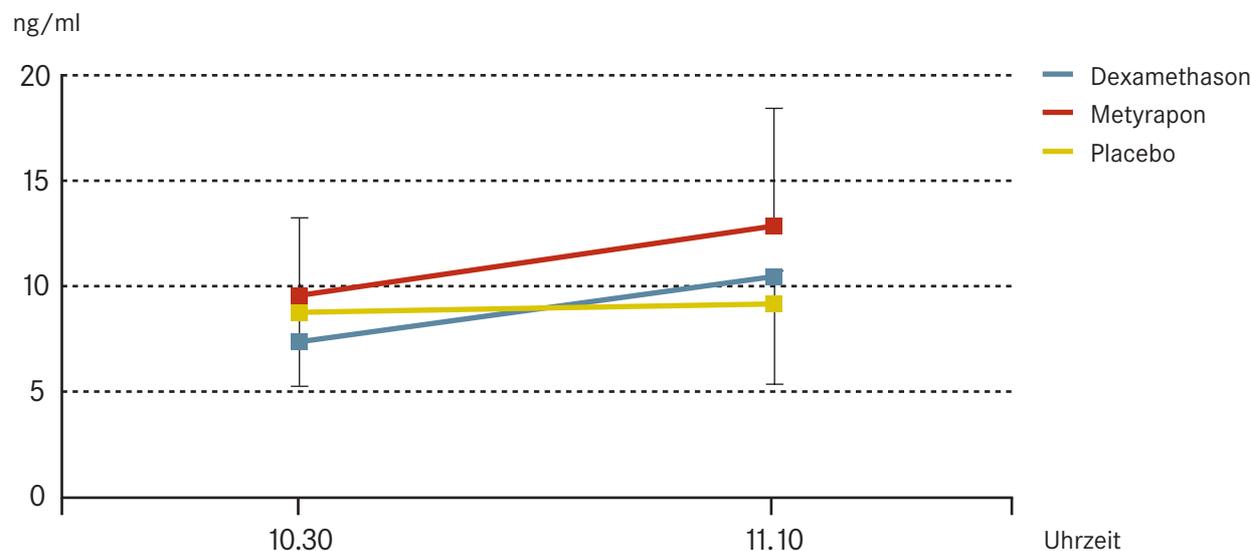


Fig. 4.8: Prolaktin

	10.30	11.10	SD 10.30	SD 11.10
Dexamethason	7,4	10,5	2,12	4,88
Metyrapon	9,6	12,9	3,41	5,28
Placebo	8,8	9,2	2,37	3,69

Tab. 4.17: Prolaktin – Mittelwert und Standardabweichung

Bei den Werten für Prolaktin ergaben sich in den T-Tests weder signifikante Ergebnisse im Vergleich der prä/post-Werte noch konnten signifikante Gruppenunterschiede festgestellt werden.

prä/post	t	FG	P
Dexamethason	-1,85	18	<0,1
Metyrapon	-1,666	18	n.s.
Dexamethason	-0,245	18	n.s.

Gruppenvergleich	t	FG	P
Dexamethason gegen Placebo	-0,026	18	n.s.
Metyrapon gegen Placebo	1,487	18	n.s.
Dexamethason gegen Metyrapon	-1,378	18	n.s.

Tab. 4.18: Prolaktin – T-Test prä/post und Gruppenvergleich

### 4.2 Kardiovaskuläre Effekte

An vegetativen Reaktionen wurden der Blutdruck (RR) sowie die Herzfrequenz zu 12 Zeitpunkten gemessen. Zusätzlich registrierte ein Dauer-Messgerät das Elektrokardiogramm (EKG) über den gesamten Untersuchungszeitraum. Diese Ergebnisse werden im Rahmen einer anderen Studie ausgewertet.

#### Heart rate

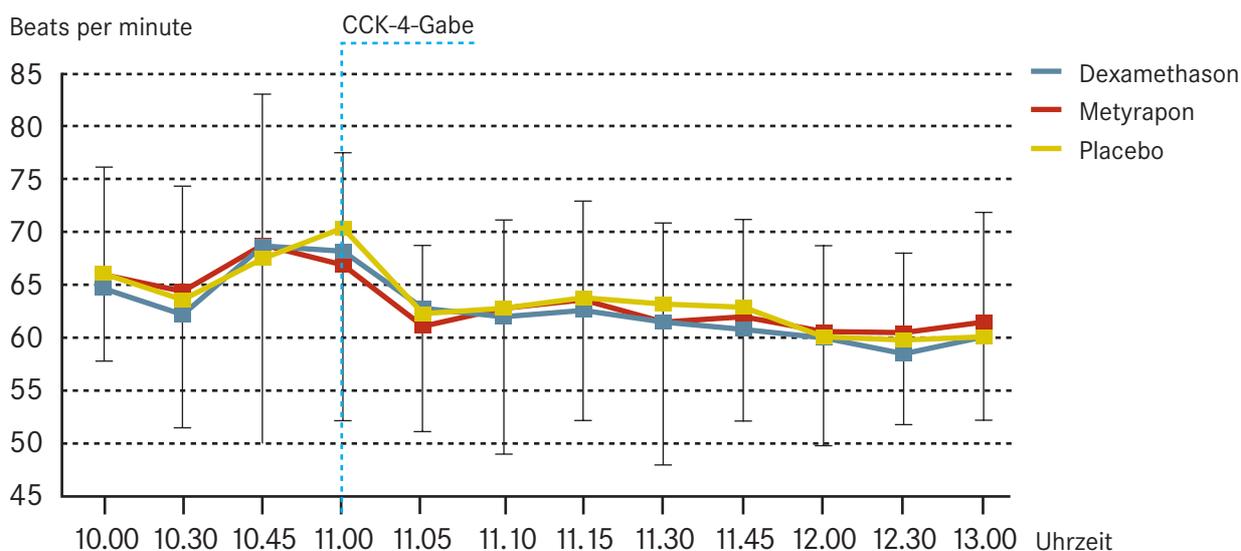


Fig. 4.9: Herzfrequenz im Zeitverlauf

Bei den verschiedenen Konditionen wurden sowohl der Anstieg (Delta) als auch die Mittelwerte verglichen. Es konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Selbiges gilt für die Mittelwerte und Delta des systolischen und diastolischen Blutdrucks.

Vorbehandlung (Mittelwert)	HF	Delta-HR	RR syst.	Delta-RRSYST	RR dias.	Delta-RRDIAS
Dexamethason	62,58	1,05	116,00	1,03	66,15	1,07
Metyrapon	63,21	1,01	119,09	1,08	64,11	1,05
Placebo	63,45	1,07	118,05	1,15	65,45	1,15

Tab. 4.19: Herzfrequenz (HF) und Blutdruck (RR) – Mittelwerte und Delta

Eine signifikante Veränderung des Baseline-Wertes gegen den höchsten Wert nach CCK-4-Gabe konnte nicht festgestellt werden. Dies gilt sowohl für die systolischen als auch diastolischen Werte wie auch für die Herzfrequenz.

### 4.3 Psychometrie

Sowohl vor als auch nach der CCK-4-Applikation wurden folgende psychometrische Tests durchgeführt: DSM-IV-Checkliste in Bezug auf Panikstörungen, Acute Panic Inventory (API), Clinician Administered Dissociative States Scale (CADSS) und Acute Dissociation Inventory (ADI) in Interviewform. Zusätzlich wurde das Angstniveau und Anspannungsniveau auf einer Skala von 0–100% abgefragt (siehe Material und Methoden).

Wir definierten eine Panikattacke als Erfüllung folgender Kriterien: Mindestens 4 DSM-IV-Panik-Items mussten im Challenge-Test gefunden werden.

Es kam bei 7 der Probanden unter Dexamethason, bei 5 unter Metyrapon und bei 4 unter Placebo zu einer Panikattacke. Insgesamt erlitten 53% der Probanden eine Panikattacke. Legt man zusätzlich das Kriterium an, dass es auf einer Angstnivea-Skala von 0–100% zu einer Steigerung von mindestens 40% kommen muss, erlitten noch 3 der Probanden unter Dexamethason und jeweils zwei unter Metyrapon und Placebo eine Panikattacke (Werte in Klammern). Der Anstieg des Angstlevels lag im Gruppenmittel bei 27,5% unter Dexamethason, 26% unter Metyrapon und 30% unter Placebo. Die Veränderung im Anspannungsniveau im Vergleich vor CCK-4-Gabe und danach lag ebenfalls in allen 3 Gruppen bei ungefähr 30% (Dexamethason 27%, Metyrapon 31%, Placebo 28%).

	Panikattacke	Keine Panikattacke
Dexamethason	7 (3)	3 (7)
Metyrapon	5 (2)	5 (8)
Placebo	4 (2)	6 (8)

**Tab. 4.20:** Panikattacke: Challenge-Test 4 Items und Challenge-Test 4 Items plus Angstniveausteigerung um 40 % (Werte in Klammern)

Bei einem Chi-Test ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Gruppen.

	ADI	API
Dexamethason	74	10,5
Metyrapon	87	9,0
Placebo	95	9,0

**Tab. 4.21:** Delta ADI und API im Gruppenmittel

In den erwähnten Tests ADI (Acute Dissociation Inventory) und API (Acute Panic Inventory) ließen sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen erkennen. Die Dauer der empfundenen Beschwerden nach CCK-4-Gabe lag bei Prämedikation mit Dexamethason bei 168 Sekunden (SD 10,52), mit Metyrapon bei 163,5 Sekunden (SD 15,64) und mit Placebo bei 139,5 Sekunden (SD 15,54). Auch hier lag im T-Test kein signifikanter Unterschied vor. In der Auswertung der Clinician Administered Dissociative States Scale (CADSS) zeigte sich im T-Test für gepaarte Stichproben ein signifikantes Ergebnis für Metyrapon, während sich für Dexamethason und Placebo keine Signifikanz finden ließ.

T-Test CADSS	t	FG	P
Dexamethason	-2,234	9	0,052
Metyrapon	-2,333	9	<i>0,045</i>
Placebo	-1,652	9	0,133

**Tab. 4.22:** CADSS-T-Test gepaarte Stichproben (signifikante Werte kursiv)

## 5 Diskussion

### 5.1 Endokrinologie

Wie schon in vorherigen Studien und Untersuchungen kam es auch bei unserer Studie nach der CCK-4-Injektion zu einem Anstieg des ACTH und des Cortisols (de Montigny 1989, Koszycki 1996). Auch ein Anstieg von  $\beta$ -Endorphin konnte nachgewiesen werden, ein signifikanter Anstieg von Prolaktin jedoch nicht.

Für uns war es von Interesse, ob es in der Reaktion von ACTH und Cortisol einen Unterschied ergibt, welche Prämedikation gegeben wurde. Bei ACTH zeigte sich, dass es unter dem Einfluss des Steroid-Syntheseinhibitors Metyrapon im Vergleich zu Placebo und Dexamethason zu einem deutlich höheren Anstieg nach CCK-4-Gabe kam. Normalisiert man jedoch diese Werte, so stellt sich Folgendes heraus: Es finden sich keine signifikanten Unterschiede mehr zwischen den drei Konditionen. Der Anstieg ist also relativ zu dem schon um den Faktor 10 erhöhten ACTH-Ausgangswert. Aufgrund dieser Ergebnisse ergibt sich die Vermutung, dass der CCK-4-Reiz zwar den Auslöser für die ACTH-Ausschüttung darstellt, die Rückkopplung aber nicht beeinflusst wird. Diese Ergebnisse stellen sich in beiden Herangehensweisen (Delta und AUC) gleich dar.

Nicht so bei den Cortisolwerten. Es kommt zwar, wie oben beschrieben, zu einem Anstieg der Cortisolwerte nach Gabe von CCK-4, jedoch lässt sich trotz der signifikant unterschiedlichen ACTH-Werte vor allem bei der Gabe von Metyrapon keine signifikant erhöhte Ausschüttung von Cortisol finden. Nach Dexamethason zeigt sich basal eine deutliche Suppression im Vergleich zu Placebo und Metyrapon mit nach CCK-4 nur marginalem Cortisol-Anstieg, doch kann kein Signifikanzniveau erreicht werden.

Unsere Ergebnisse sind in solcher Weise zu interpretieren, dass es noch mehr regulatorische Kreisläufe zwischen den CCK-B-Rezeptoren und der HHN-Achse gibt, so dass eine direkte Wenn-Dann-Interaktion nicht nachzuweisen ist, doch die Hinweise auf einen starken Zusammenhang ein weiteres Mal bestätigt werden konnten. Auch weitere Untersuchungen stützen diese These: Eine Reihe von Daten weisen darauf hin, dass GR-(Rezeptor)-Regulation durch Steroidunabhängige Faktoren an der Pathophysiologie von affektiven Störungen beteiligt sind. Insbesondere second-messenger-Wege und Transskriptionsfaktoren scheinen eine Rolle bei der Ausprägung der Krankheit zu spielen (Pariente und Miller 2001).

Bei den weiteren erhobenen Hormondaten betrachten wir zwei Dinge: Sind die Messwerte im Vergleich der drei Gruppen signifikant unterschiedlich? Zum Zweiten stellt sich die Frage, ob es zu einem signifikant unterschiedlichen Anstieg nach der CCK-4-Injektion unter den 3 Konditionen kam.

### **β-Endorphin**

Die Ergebnisse β-Endorphin betreffend sind interessant: Metyrapon erhöht, wie bei den vorhergehenden Hormonen, den β-Endorphin-Spiegel, während er unter Prämedikation mit Dexamethason unbeeinflusst bleibt. Dieses deckt sich mit früheren Forschungsergebnissen (Millington et al. 1992). Allerdings steigt – im Gegensatz zu Metyrapon – der β-Endorphin-Level als Spaltprodukt von Pro-Opiomelanocortin nach der CCK-4-Gabe signifikant an. Spekulativ kann man annehmen, dass β-Endorphin anxiolytische Effekte mediiert, die sich der Aktivierung der CCK-Wirkung entgegensetzen (Falk-Kiefer).

### **Gonadotropine**

Metyrapon zeigt einen deutlichen Einfluss auf den Progesteronhaushalt – mit den hochsignifikanten Ergebnissen können wir (wie in der Literatur schon beschrieben) bestätigen, dass Metyrapon die Ausschüttung von Progesteron triggert. Gleichzeitig legen unsere Daten nahe eine Sekretion von Progesteron nach CCK-4-Applikation auszuschließen. Gleiches gilt für Androstendion – die Metyrapon-Gabe erhöht den Androstendionlevel deutlich, während Dexamethason keinen Einfluss auf das Androstendionniveau hat. CCK-4 scheint auch keinen Einfluss auf den Androstendionhaushalt zu haben. Vermutlich wird dieser Einfluss auf Progesteron und Androstendion über 11- $\beta$ -Hydroxylase vermittelt. Inwieweit hierdurch verhaltensrelevante Effekte beeinflusst werden, lässt sich aufgrund der kleinen Zahl von Probanden und der komplexen Interaktion zwischen GR- und Progesteronrezeptoren nicht bestimmen.

### **Prolaktin**

Unsere Ergebnisse legen nahe, dass Prolaktin weder durch Veränderungen in der Aktivierung der HHN-Achse (Dexamethason und Metyrapon) noch durch CCK-4-Gabe beeinflusst wird. Wir können somit bestätigen, dass eine Interaktion der HHN-Achse mit den Hormonen Progesteron, Androstendion und  $\beta$ -Endorphin besteht. Die Vermutung liegt nahe, dass die vermehrte Ausschüttung der genannten Hormone neben anderen Faktoren CRH-abhängig ist.

### **DHEA-S**

Weder der Einfluss von Metyrapon noch von Dexamethason auf den DHEA-S Level im Körper ist signifikant. Auch hier zeigt sich eine Tendenz (DHEA-S unter Metyrapon gesteigert, unter Dexamethason erniedrigt im Vergleich zum Placebo), doch mit den von uns erhobenen Daten können wir keinen nennenswerten Einfluss postulieren. CCK-4-Gabe hat keinen Einfluss auf den DHEA-S-Spiegel.

### *5.2 Kardiovaskuläre Effekte*

In unserer Studie konnte weder ein signifikanter Anstieg der Herzfrequenz noch des systolischen oder diastolischen Blutdrucks nachgewiesen werden. Dieses Ergebnis deckt sich mit anderen Studien, wo es nach CCK-4-Gabe zu keinem Anstieg dieser Parameter kam. Diese Ergebnisse können wir damit bestätigen. Die höchsten Werte zeigten sich bei der 11.00 Uhr-Messung und werden von uns als Ausdruck der Aufregung vor der Injektion gewertet. Die Probanden empfinden eine subjektive Steigerung der Herzfrequenz, die objektiv begrenzt ist. Zwischen den drei Konditionen bestanden keine signifikanten Unterschiede.

### *5.3 Psychometrie*

Wie schon im vorhergehenden Kapitel aufgezeigt, konnten wir nur eine Tendenz, jedoch keine Signifikanz in der Häufigkeit der Panikattacken nach CCK-4-Gabe in den zwei Gruppen mit unterschiedlichen Prämedikationen versus Placebo nachweisen. Es kam in allen drei Gruppen zu einem nahezu gleichen Anstieg des Anspannungs- und Angstniveaus, womit wir, wie auch schon in der Literatur beschrieben, die psychische Reaktion auf CCK-4 bestätigen konnten. Ebenso ähnelten sich die von den Probanden beschriebenen körperlichen Symptome untereinander wie auch den bei vorherigen Versuchen gefundenen Symptomen (De Montigny 1989, Bradwejn et al. 1991, Rehfeld 1992, Harro et al. 1993). Allerdings stellten sich diese Reaktionen unabhängig von der Prämedikation dar. Gleiches lässt sich über die Dauer der Beschwerden nach CCK-4-Gabe und die Anstiege in den beiden erhobenen Tests ADI (Acute Dissociation Inventory) und API (Acute Panic Inventory) sagen.

Leider liefert uns der psychometrische Teil nur wenige signifikante Ergebnisse. Dadurch wurde der von uns intendierte Vergleich der Ergebnisse der Psychometrie und der Endokrinologie schwierig. Lediglich im Clinician Administered Dissociative States Scale (CADSS) zeigte sich ein signifikanter Unterschied für die Gruppe der mit Metyrapon vorbehandelten Probanden. Diese reagierten stärker dissoziativ auf die Behandlung mit CCK-4. Ein prodissoziativer Effekt von Metyrapon wurde in 3 Fällen bei Patienten mit Panikstörung und in einem Fall bei einem Patienten mit Posttraumatischer Stress-Störung beschrieben, allerdings noch nie bei gesunden Probanden (Kellner et al. 2001). Auch wenn der Nachweis dieses prodissoziativen Effekts von Metyrapon direkt nach

CCK-4-Gabe gerade eben das Signifikanzniveau überschreitet, so gibt sich hier doch ein Hinweis auf mögliche Reaktionen, die bei Metyrapon-Medikation zu beachten sind. Möglicherweise kommt es zu einer Potenzierung durch die gemeinsame Gabe von CCK-4 und Metyrapon.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass wenn Panikattacken über CRH mediiert werden eine Intervention, die zu einer Verstärkung der CRH-Effekte führt, auch einen Anstieg der Paniksymptome nach sich ziehen sollte. Umgekehrt sollte ein Inhibitor des Stresshormonsystems zu einer Verminderung führen. Hierbei ist aber zu berücksichtigen, dass Dexamethason primär peripher wirkt und hypocampale Effekte weniger beeinflusst werden (De Kloet 1987/1996). Zu vermuten ist, dass durch CCK-Applikation zusätzliche Hormone oder Transmittersysteme angestoßen werden. Die Modulation der HHN-Achse scheint nur bedingten Einfluss auf die CCK-4 vermittelte Stresshormon-Sekretion zu haben, so dass insbesondere die Basalsekretion keine Aussage auf die Stimulationwerte zulässt und es auch nicht zu Korrelationen der zentral ausgelösten Paniksymptome kommt.

Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass Metyrapon überwiegend die Rückkopplung zu Nebenniere und Hypophyse beeinflusst, so dass sich die zentralen Effekte in der sehr kurzfristigen Wirkung von CCK-4 nicht abbilden können im Gegensatz zum Beispiel zur Langzeitapplikation von Metyrapon. Hier könnte gezeigt werden, dass die Wirkung von Antidepressiva potenziert werden kann und auch anxiolytische Effekte verstärkt werden.

Auch Dexamethason könnte aufgrund seiner eher peripheren Wirkung möglicherweise nicht so stark innerhalb der Angstregulation wirken, da es vor allem die hypophysäre Hormonregulation beeinflusst (De Kloet). Auch hier stellt sich die Frage der Wechselwirkung zwischen der basalen Aktivität des Stresshormonsystems, die durch Dexamethason gehemmt wird und der raschen CCK-4-Effekte.

Möglicherweise wäre es aber auch durch einen Stimulationszeitpunkt mit CCK-4 zu einer anderen Tageszeit zu deutlicheren Ergebnissen gekommen, die sich zu unserem Untersuchungszeitpunkt die HHN-Aktivität im Maximum befindet.

## 6 Zusammenfassung

### Hintergrund

Es gibt Hinweise auf einen Einfluss von Dexamethason (Steroidrezeptor-Ligand) sowie von Dexamethason (Steroidsyntheseinhibitor) auf die Genese von Panikattacken.

### Ziele

Nachweis einer Modulation von CCK-induzierten Panikattacken durch Prämedikation mit Dexamethason (Steroidrezeptor-Ligand) sowie von Dexamethason (Steroidsyntheseinhibitor) im Hinblick auf endokrine Effekte und Verhaltenseffekte.

### Design

Doppelblinde, randomisierte und placebokontrollierte Studie.

### Probanden

10 gesunde männliche Probanden zwischen 20 und 30 Jahren; getestet an drei Terminen im Abstand von mindestens einer Woche.

### Medikation/Durchführung

Die Probanden erhielten zu den drei Terminen als Prämedikation jeweils zweimal 0,5 mg Dexamethason, 2 g Metyrapon und Placebo am Abend vorher und am Morgen des Untersuchungstages. Dann wurde am Untersuchungstag zu einem standardisierten Zeitpunkt 50 mg CCK (Cholezystokinin-Tetrapeptid) intravenös appliziert. Es erfolgten Blutabnahmen zu zwölf Zeitpunkten sowie psychometrische Testungen vor und nach CCK-Gabe. Aus den Blutproben wurden die Werte für ACTH und Cortison bestimmt.

## **Ergebnisse**

Hinsichtlich der psychometrischen Tests ergaben sich keine signifikanten Unterschiede mit den unterschiedlichen Prämedikationen, d. h. ähnlich viele Probanden erlebten eine Panikattacke unter Vormedikation mit Dexamethason bzw. Metyrapon im Vergleich zum Placebo. Unsere Studie bestätigte den Anstieg der ACTH- und Cortisol-Spiegel nach CCK-4-Injektion. Unter der Prämedikation mit Metyrapon kam es zu einem signifikant höheren Anstieg des ACTH-Spiegels nach CCK-Gabe im Vergleich zur Prämedikation mit Dexamethason bzw. Placebo. Bei normalisierten Werten ließ sich dieser Effekt nicht bestätigen.

## **Schlussfolgerung**

Es konnten weder eine Veränderung endokriner Parameter noch eine Änderung im Panikniveau unter Prämedikationen mit Dexamethason und Metyrapon versus Placebo im Rahmen CCK-induzierter Panikattacken nachgewiesen werden.

## 7 Tabellen

Vorbehandlung	10.00	10.30	10.45	11.00	11.05	11.10
Dexamethason	17,5	16,24	16,35	18,23	58,44	50,8
Metyrapon	274,46	342,74	388,65	383,54	817,95	732,18
Placebo	27,94	23,66	24,15	26,16	63,79	53,21
	11.15	11.30	11.45	12.00	12.30	13.00
Dexamethason	43,99	29,01	21,29	17,71	15,43	14,35
Metyrapon	628,16	467,08	366,63	326,38	342,85	328,87
Placebo	44,06	37,92	27,58	27,44	23,89	22,74
	SD ACTH 1	SD ACTH 2	SD ACTH 3	SD ACTH 4	SD ACTH 5	SD ACTH 6
Dexamethason	11,08	10,41	10,31	13,05	41,71	32,54
Metyrapon	179,25	242,04	228,09	163,50	408,01	315,36
Placebo	15,16	13,36	12,96	12,55	37,68	28,21
	SD ACTH 7	SD ACTH 8	SD ACTH 9	SD ACTH 10	SD ACTH 11	SD ACTH 12
Dexamethason	28,09	18,79	14,45	12,88	10,05	11,18
Metyrapon	347,39	249,16	188,83	151,91	171,66	187,21
Placebo	19,13	21,83	13,48	14,92	14,10	14,14

Tab. 7.1: ACTH – Mittelwerte und Standardabweichung zu den verschiedenen Zeitpunkten

Vorbehandlung	10.00	10.30	10.45	11.00	11.05	11.10
Dexamethason	104,12	84,14	87,06	86,34	88,02	118,42
Metyrapon	133,67	144,53	134,3	146,47	158,89	166,32
Placebo	189,06	150,23	139,52	151,05	143,68	160,27
	11.15	11.30	11.45	12.00	12.30	13.00
Dexamethason	152,18	145,01	114,54	98,73	87,71	75,24
Metyrapon	156,7	158,34	192,77	160,45	171,08	168,9
Placebo	189,99	187,97	157,42	140,29	121,96	119,05
	SD CORT 1	SD CORT 2	SD CORT 3	SD CORT 4	SD CORT 5	SD CORT 6
Dexamethason	69,94	69,73	62,69	65,16	74,57	74,50
Metyrapon	30,82	37,33	21,08	37,14	28,95	29,18
Placebo	85,25	56,18	50,74	73,77	59,99	53,37
	SD CORT 7	SD CORT 8	SD CORT 9	SD CORT 10	SD CORT 11	SD CORT 12
Dexamethason	75,91	77,13	55,55	47,55	51,72	40,41
Metyrapon	23,84	25,72	85,41	37,63	35,80	26,07
Placebo	44,93	68,79	56,82	46,85	41,83	44,62

Tab. 7.2: Cortisol – Mittelwerte und Standardabweichung zu den verschiedenen Zeitpunkten

## 8 Literaturverzeichnis

- / Aborelius L, Owens MJ, Plotsky PM, Nemeroff CB. The role of corticotropin-releasing factor in depression and anxiety disorders. *J. Endocrinol* 1999; 160:1-12
- / Biró E, Gardi J, Vecsernyés M, Julesz J, Tóth G, Telegdy G. The effects of atrial natriuretic peptide (ANP) on corticotropin releasing factor in brain of rats. *Life Sci* 1996; 59:1351-1356
- / Board F, Persky H, Hamburg DA. Psychological stress and endocrine functions. *Psychosomatic Medicine* 1956; 18:324-33
- / Bradwejn J, Koszycki D. Cholecystokinin and panic disorder: Past and future clinical research strategies. *Scand J Clin Lab Invest* 2001; 234:19-27
- / Bradwejn J. Cholecystokinin in panic disorder. In: Bradwejn J, Vasar E, editors. *Cholecystokinin and anxiety: from neuron to behavior*, Heidelberg: Springer 1995; 73-86
- / Bradwejn J. Neurobiological investigation into the role of cholecystonikinin in panic disorder. *Journal of Psychiatry and Neuroscience* 1993; 18:178-188
- / Brandwejn J, Koszycki D, Shriqui C. Enhanced sensitivity to cholecystokinin tetrapeptide in panic disorder. Clinical and behavioral findings. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48:603-610
- / Curtis AL, Lechner SM, Pavcovich LA, Valentino RJ. Activation of the locus coeruleus noradrenergic system by intracoerulear microinfusion of corticotropin-releasing factor: effects on discharge rate, cortical norepinephrine levels and cortical electroencephalographic activity. *J. Pharmacol Exp Ther* 1997; 281:163-72
- / De Kloet ER, Vreugdenhil E, Oitzl MS, Joels M. Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. *Endocr Rev* 1998; 19:269-301
- / De Kloet ER. Brain corticosteroid receptor balance and homeostatic control. *Frontiers in Neuroendocrinology* 1991; 12:95-164
- / De Montigny C. Cholecystokinin tetrapeptide induces panic-like attacks in healthy volunteers. *Archives of General Psychiatry* 1989; 46:511-517
- / De Souza EB & Grigoriadis DE. Corticotropin-releasing factor: physiology, pharmacology, and role in central nervous system and immune disorders. *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress* 1995, pp 505-517. Eds FE Bloom & DJ Kupfer. New York: Raven Press
- / Dilling H, Mombour W, Schmidt MH (Hrsg.). *ICD-10 – Klinisch-diagnostische Leitlinien Kapitel V (F)*. 4. Auflage, Verlag Hans Huber 2000
- / Dudenredaktion, *Die deutsche Rechtschreibung*, 23. Auflage 2004, Mannheim, Leipzig, Zürich, Wien: Dudenverlag
- / Dunn AJ, Berridge CW. Physiological and behavioral responses to corticotropin-releasing factor administration: is CRF a mediator of anxiety or stress response? *Brain Res Rev* 1990; 15:71-100
- / Ehrental W. Dexamentason-Hemmtest. [www.klinik.uni-mainz.de/zentrallabor/lab-web/dexamehtason\\_hemmtest.html](http://www.klinik.uni-mainz.de/zentrallabor/lab-web/dexamehtason_hemmtest.html)
- / Fiad TM, Kirby JM, Cunningham SK, McKenna Tj. *Clin Endocrinol* 1994; 40:603-9
- / Flint AJ, Cook JM, Rabins PV. Why is panic disorder less frequent in late-life? *Am J Geriatr Psychiatry* 1996; 4:283-5
- / Flint AJ, Koszycki D, Bradwejn J, Vaccarino FJ. Neurohormonal responses to cholecystokinin tetrapeptide: a comparison of younger and older healthy subjects. *Psychoneuroendocrinology* 2000; 25:633-647
- / Flint AJ, Koszycki D, Vaccarino FJ, Cadieux A, Boulenger JP, Bradwejn J. Effect of aging on cholezystokinin-induced panic. *American journal of Psychiatry* 1998; 155:283-285
- / Gold PW, Goodwin FK, Chrousos GP. Clinical and biochemical manifestation of depression. Relation to the neurobiology of stress. *N Engl J Med* 1988; 319:348-53, 413-20
- / Harro J, Vasar E, Bradwejn J. CCK in animal and human research on anxiety. *TIPS* 1993; 14:244-249
- / Heinrichs SC, Menzaghi F, Merlo Pich E, Britton KT, Koob GF. The role of CRF in behavioral aspects of stress. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1995; 771:92-104

- / Heuser I, Yassouridis A, Holsboer F. The combined dexamethason/CRH test: A refined laboratory test for psychiatric disorders. *J Psychiatr Res* 1994; 28:341-56
- / Holsboer F, Barden N. Antidepressants and hypothalamic-pituitary-adrenocortical regulation. *Endocr Rev* 1996; 17:187-205
- / Holsboer F, Sprengler D, Heuser I. The role of corticotropin-releasing hormone in the pathogenesis of Cushing's disease, anorexia nervosa, alcoholism, affective disorders and dementia. *Prog. Brain Res.* 1992; 93:385-417
- / Holsboer F, von Bardeleben U, Buller R, Heuser I, Steiger A. Stimulation response to corticotropin-releasing hormone (CRH) in patients with depression, alcoholism and panic-disorder. *Horm Metab Res Suppl.* 1987; 42:709-719
- / Holsboer F. Neuroendocrinology of mood disorders. In: *Psychopharmacology – The Fourth Generation of Progress.* Bloom FE, Kupfer DJ (Hrsg). New York: Raven Press 1995; 957-70
- / Huges J, Smith TW, Kosterlitz HW, Fothergill LA, Morgan BA, Morris HR. Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. *Nature* 1975; 264:568-70
- / Joëls M, De Kloet E. Mineralocorticoid and glucocorticoid receptors in the brain. Implications for ion permeability and transmitter systems. *Progress in Neurobiology* 1994; 42:1-36
- / Kalin NH, Weiler SJ, Shelton SE. Plasma ACTH and cortisol concentrations before and after dexamethasone. *Psychiatry Res.* 1982; 7:87-92
- / Kellner M, Diehl I, Knaut K, Schüle C, Jahn H, Wiedemann K. C-type natriuretic peptide exerts stimulatory effects on the corticotropin-releasing hormone-induced secretion of hormone in normal man. *European Journal of Endocrinology* 1997; 136:388-93
- / Kellner M, Schick M, Wiedemann K. Prodisassociative Effects of Metyrapone. *Am J Psychiatry* 2001; 158:1159
- / Kellner M, Yassouridis A, Jahn H, Wiedemann K. Influence of Clonidine on psychopathological, endocrine and respiratory effects of cholecystokinin tetrapeptide in patients with panic disorder. *Psychopharmacology* 1997; 133:55-61
- / Kellner M, Yehuda R. Do panic disorder and posttraumatic stress disorder share a common psycho-neuroendocrinology? *Psychoneuroendocrinology* 1999; 24:485-504
- / Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Huges M, Eshelman S, Wittchen HU, Kendler KS. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51:8-19
- / Klerman GL, Weissman MM, Ouellette R, Johnson J, Greenwald S. Panic attacks in the community. *JAMA* 1991; 265:742-746
- / Koszycki D, Zacharko RM, Le Melleo JM, Young SN, Bradwejn J. Effect of acute tryptophan depletion on behavioral, cardiovascular, and hormonal sensitivity to cholecystokinin-tetrapeptide challenge in healthy volunteers. *Biological Psychiatry* 1996; 40:648-655
- / Leonard KN, Telch JM, Harrington PJ. Dissociation in the laboratory: a comparison of strategies. *Behavioral Research and Therapy* 1999; 37:49-61
- / Nemeroff CB. The corticotropin-releasing factor (CRF) hypothesis of depression: new findings and new directions. *Mol Psychiatry* 1996; 1:336-42
- / Otte C, Jahn H, Yassouridis A, Arlt J, Stober N, Maass P, Wiedemann K, Kellner M. The mineralocorticoid receptor agonist, fludrocortisone, inhibiting pituitary-adrenal activity in humans after pretreatment with metyrapone. *Life Sci* 2003; 73:1835-45
- / Parienat CM, Miller AH. Glucocorticoid Receptors in Major Depression: Relevance to Pathophysiology and Treatment. *Biol Psychiatry* 2001; 49:391-404
- / Plonsky PM. Pathways to the secretion of adrenocorticotropin: A view from the portal. *J Neuroendol* 1991; 3:1-9
- / Rehfeld JF, Hansen HF. Characterization of procholecystokinin products in the porcine cerebral cortex: evidence of different processing pathways. *J Biol Chem* 1986; 261:5832-40

- / Rehfeld JF. Cholecystokinin and anxiety, an overview. In: Dourish CT, Cooper SJ, Iverson SD, Iversen LL, editors. Multiple cholecystokinin receptors in CNS. Oxford University Press 1992, pp. 117-20
- / Rehfeld JF. Gastrins und cholecystokinins in brain and gut. *Acta Pharmacol Tox* 1977; 24:44
- / Rehfeld JF. Immonochemical studies on cholecystokinin. II. Distribution and molekular heterogeneity in the central nervous system and small intestine of man and hog. *J Biol Chem* 1978; 253: 4022-30
- / Rupprecht R. Neuroactive Steroids: mechanisms of action and neuropsychopharmacological properties. *Psychoneuroendocrinology* 2002; 28:139-168
- / Schreiber W, Lauer CJ, Krumrey K, Holsboer F, Krieg JC. Dysregulation of the hypothalamic-adrenocortical system in panic disorder. *Neuropsychopharmacology* 1997; 15:7-15
- / Sheehan M, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorin P, Janavas J, Weiller E, Hergueta T, Baker R, Dunbar GC. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): Development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *Journal of Clinical Psychiatry* 1989; 59:22-33 (suppl 20)
- / Shlik J, Aluoja A, Vasar V, Vasar E, Podar T, Brandwejn J. Effects of citalopram on behavioral, cardiovascular and neuroendocrine response to cholecystokinin tetrapeptide challenge in patients with panic disorder. *J. Psychiatry Neurosci* 1997; 22:332-340
- / Silbernagel S, Despopoulos A, Taschenatlas der Physiologie, 4. Auflage 1991
- / Vale W, Spiess J, Rivier C, Rivier J. Characterization of a 41-residue ovine hypothalamic peptide that stimulates secretion of corticotropin and  $\beta$ -endorphine. *Science* 1981; 213:1394-7
- / Vanderhaeghen JJ, Signeau JC, Gepts W. New peptide in the vertebrate CNS reacting with gastrin antibodies. *Nature* 1975; 257:604-5
- / Wank S. Cholecystokinin receptors. *Am J Physiol* 1995; 269:628-46
- / Wiedemann K, Jahn H, Kellner M. Beeinflussung der Angst durch Neuropeptide: Wirkungen von Corticotropin-Releasing-Hormon, Cholecystokinin-Tetrapeptid und Natriuretischen Peptiden. *Nervenheilkunde* 2000; 19:151-5
- / Wiedemann K, Jahn H, Kellner M. Effects of natriuretic peptides upon HPA system activity and anxiety behaviour. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes (Review)* 2000; 108:5-13
- / Wiedemann K. Effects of peptidergic factors in anxiety and stress. *Eur. Arch. Psychiat. Clin. Neuroscience* 1998; 248:7
- / Wittchen HU, Essau CA. Epidemiology of panic disorder: progress and unresolved issues. *J Psychaitr Res* 1993; 27:47-68
- / Wörterbuch-Redaktion de Gruytor-Verlag, Psychrembel, Klinisches Wörterbuch, 259. Auflage 2002, Berlin: Walter de Gruytor
- / Wunderlich GR, Raymond R, DeSousa NJ, Nobrega JN, Vaccarino FJ. Decreased CCK-B receptor binding in rat amygdala in animals demonstrating greater anxiety-loke behavior. *Psychopharmacology* 2002; 164:193-199

## 9 Lebenslauf

Name/ Stefan Boskamp

Geburtsdatum/ 28. August 1973

Eltern/ Prof. Peter Boskamp, Gertrud Boskamp

Wohnort/ Bellealliancestraße 27, 20259 Hamburg

Schulbildung/

1980 – 1984 Ulrich Grundschule Kerpen-Sindorf

1984 – 1990 Sekundarstufe 1 Leibnitz Gymnasium Horrem

1990 – 1993 Sekundarstufe 2 Gutenberg Gymnasium Bergheim/Erft

Studium/

Oktober 1993 – Juli 1995 Medizinstudium Universität Bonn

Oktober 1995 – Juli 1997 Psychologiestudium Universität Hamburg (Vordiplom)

Oktober 1997 – Dezember 2002 Medizinstudium Universität Hamburg

Famulaturen/

1999 Chirurgie Klinik Dr. Guth, Hamburg

Innere Medizin Vinogradska, Zagreb

2000 Innere Medizin Universitätsklinik, Hamburg-Eppendorf

Pädiatrie Kinderklinik Altona, Hamburg

2001 Psychiatrie Universitätsklinik, Hamburg-Eppendorf

Praktisches Jahr/

Oktober – Dezember 2001 Chirurgie, Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf

Januar – Februar 2002 Chirurgie, Cairns Base Hospital Australien

März – Juni 2002 Neurologie Universitätsklinik, Hamburg-Eppendorf

Juli – September 2002 Innere Medizin, Allgemeines Krankenhaus Altona

Ärztliche Prüfung/ Dezember 2002

Tätigkeiten/

1994 Pflegepraktikum St. Johannes Hospital, Bonn

1994 – 2003 Studentische Hilfskraft in den Kliniken:

→ St. Johannes Hospital, Bonn

→ Krankenhaus Bethanien, Hamburg

→ Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf

1998 – 2003 Doktorrand im Neurophysiologischen Labor

der Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf

1997 – 2006 Autor und Mitarbeiter im Verlag mta/Hamburg

Derzeit tätig als Assistenzarzt im Albertinenkrankenhaus, Hamburg Bereich Neurologie

## 10 Erklärung

### EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus benutzten Werke wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Stefan Boskamp

Vielen Dank den Probanden, die an dieser Studie teilgenommen haben. Des Weiteren bedanke ich mich für die sachkundige, hilfsbereite und vor allem allzeit verfügbare Betreuung durch Dr. Holger Jahn und Dr. Thomas Rädler.

Ebenso möchte ich Fr. Kloss, Fr. Remmlinger-Martin und Fr. Vergien für ihre freundliche Unterstützung bei der Hormonanalyse danken. Für Layout und Gestaltung danke ich Sonja Zindler und Sabine Müller. Die Arbeit wurde freundlicherweise von Christine Schwerdt lektoriert wofür ich mich hiermit bedanken möchte.