

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf
Neurobiologisches Labor
Leitender Oberarzt: Prof. Dr. med. K. Wiedemann
Ärztlicher Leiter: Prof. Dr. med. D. Naber

Modulation der anxiogenen Wirkung von CCK-4 (Cholezystokinin-Tetrapeptid) durch Progesteron

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg
vorgelegt von

Birgit Goedeken
aus Hamburg

Hamburg 2007

Teile dieser Arbeit wurden bereits veröffentlicht:

- Raedler TJ, Jahn H, Goedeken B, Gescher DM, Kellner M, Wiedemann K (2006) Megestrol attenuates the hormone response to CCK-4-induced panic attacks. *Depress Anxiety* 23:139-144
- Raedler TJ, Jahn H, Goedeken B, Gescher DM, Kellner M, Wiedemann K (2003) Acute effects of megestrol on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Cancer Chemother Pharmacol* 52: 482-486

Angenommen vom Fachbereich Medizin
der Universität Hamburg am: 18.06.2007

Veröffentlicht mit Genehmigung des Fachbereichs
Medizin der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. K. Wiedemann
Prüfungsausschuss: 2. Gutachter/in: Prof. Dr. G. Rune
Prüfungsausschuss: 3. Gutachter/in: Prof. Dr. D. Naber

Inhaltsverzeichnis

1. Arbeitshypothese und Fragestellung.....	1
2. Einleitung.....	3
2.-1 Exkurs.....	5
2.-1.1 Entdeckung von CCK.....	6
2.-1.2 Vermittlung der CCK-Wirkung im Gehirn.....	8
2.-1.3 Die natriuretischen Peptide.....	9
2.-1.4 Megestrol.....	11
2.-1.5 Bedeutung von Corticotropin-Releasing Hormone (CRH) bei der Stressantwort.....	13
3. Material und Methoden.....	26
3.-1 Voruntersuchung.....	26
3.-2 Ethische Genehmigung.....	27
3.-3 Studienaufbau.....	27
3.-4 Messung der ACTH- und Cortisol-Spiegel.....	29
3.-5 Statistische Analysen.....	30
4. Ergebnisse.....	31
4.-1 Psychopathologische Daten.....	31
4.-2 Hormon-Daten.....	33
5. Diskussion.....	38
6. Schlussfolgerung.....	43
7. Zusammenfassung.....	44
8. Literaturverzeichnis.....	46
9. Anhang.....	57

3. Arbeitshypothese und Fragestellung

Potenzielle anxiolytische Eigenschaften des Hormons Progesteron

Panikstörungen sind durch plötzlich auftretende Panikattacken, die durch verschiedene körperliche Symptome begleitet werden, gekennzeichnet. Frauen leiden deutlich häufiger an Panikstörungen als Männer. 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 auch in sozioökonomischer Hinsicht eine gesellschaftliche Bedeutung. Bisherige pharmakologische Behandlungsmethoden erweisen sich in zahlreichen Fällen als nicht ausreichend wirksam oder werden von den Betroffenen nicht toleriert.

Verschiedene Methoden sind eingesetzt worden, um Panikattacken experimentell zu induzieren. Experimentelle Induktion von Panikattacken dient dem Verständnis der Pathophysiologie, aber auch zu diagnostischen und therapeutischen Zwecken. CCK-4 (Cholezystokinintetrapeptid) ist die am besten validierte Methode, um Panikattacken sowohl in Normalpersonen als auch bei Patienten die an einer Panikstörung leiden, pharmakologisch zu induzieren.

Klinische Beobachtungen zeigen, dass Frauen, die unter Angststörungen leiden eine bessere Symptomkontrolle erleben, wenn der Progesteronspiegel im Zyklus und während der Schwangerschaft erhöht ist [Cohen *et al.*, 1994]. Gleichzeitig führt der abrupte Abfall des Progesteronspiegels, wie z.B. in der prämenstruellen Periode [Cook *et al.*, 1990; Kaspi *et al.*, 1994; Übersichtsartikel Yonkers, 1997] und post-partum Periode [Northcott und Stein, 1994; Cohen *et al.*, 1994a] häufig zu einer Verschlimmerung der Panikstörung. Aufgrund dieser Befunde wird angenommen, dass progestionale

Hormone anxiolytische Eigenschaften besitzen [Le Melledo *et al.*, 2001; Rupprecht, 2003].

Ziel dieser Arbeit ist es, die Modulation von CCK-4 induzierten Panikattacken durch Vorbehandlung mit einem Progesteron zu untersuchen. In dieser Arbeit vergleichen wir die Effekte der Vorbehandlung mit dem progestionalen Hormon Megestrol versus Placebo auf CCK-4 induzierte Panikstörungen und die Freisetzung von Stresshormonen bei gesunden männlichen Probanden.

2. Einleitung

Die Panikstörung ist eine schwere und oftmals mit ausgeprägtem Leidensdruck und deutlichen Funktionseinbußen einhergehende psychische Erkrankung. Die Panikstörung tritt in der allgemeinen Bevölkerung mit einer Prävalenz zwischen 1-3% auf und zeigt eine klare Prädilektion für Frauen [Weissman *et al.*, 1997; Pigott, 1999]. Die Panikstörung ist charakterisiert durch das plötzliche Auftreten von Panikattacken. Panikattacken sind Perioden mit intensiver Angst oder Unwohlsein, die von somatischen oder kognitiven Symptomen begleitet werden. Laut DSM-IV-TR (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) und ICD-10 (International Classification of Diseases), zwei international weit verbreiteten psychiatrischen Klassifikationen, beruht die Diagnose einer Panikstörung auf den folgenden Symptomen (siehe Tabelle 1):

DSM-4-TR	ICD-10
Panikattacke (Diagnostische Kriterien)	Panikstörung (episodisch paroxysmale Angst) – F41.0
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:	Wesentliches Kriterium sind wiederkehrende, schwere Angstattacken (Panik), die sich nicht auf eine spezifische Situation oder besondere Umstände beschränken und deshalb auch nicht vorhersehbar sind. Typisch ist der plötzliche Beginn mit:
Palpitationen, Herzklopfen oder beschleunigter Herzschlag	Herzklopfen (Palpitationen)
Schwitzen	
Zittern oder Beben	
Gefühl der Kurzatmigkeit oder Atemnot	Angst zu sterben
Erstickungsgefühle	Erstickungsgefühl
Schmerzen oder Beklemmungsgefühle in der Brust	Brustschmerz
Übelkeit oder Magen-Darm-Beschwerden	Schwindel Entfremdungsgefühl (Depersonalisation und Derealisation) Furcht vor Kontrollverlust Angst, wahnsinnig zu werden.
Schwindel, Unsicherheit, Benommenheit oder der Ohnmacht nahe sein	
Derealisation (Gefühl der Unwirklichkeit) oder Depersonalisation (sich losgelöst fühlen)	
Angst, die Kontrolle zu verlieren oder verrückt zu werden	
Angst zu sterben	
Parästhesien (Taubheit oder Kribbelgefühle)	
Hitzewallungen oder Kälteschauer	

Tabelle 1. DSM-4-TR und ICD-10 Kriterien

Pharmakotherapie und Psychotherapie können einzeln oder in Kombination zur Behandlung einer Panikstörung eingesetzt werden. Pharmakologische Behandlungsstrategien der Panikstörung beinhalten neben einer Inhibition der Serotonin- und / oder Noradrenalinwiederaufnahme (verschiedene Antidepressiva) eine Aktivierung des GABA_A-Rezeptors (Benzodiazepine). Es wird vermutet, dass sowohl Veränderungen von respiratorischen Faktoren [Klein, 1993], Neurotransmittern und in der Neuroanatomie [Gorman *et al.*, 2000] als auch genetische Faktoren [Hettema *et al.*, 2001] in der Ätiologie der Panikstörungen eine Rolle spielen. Die Ätiologie der Panikstörung ist jedoch noch nicht eindeutig geklärt.

Cholezystokinin (CCK) ist ein 33-Aminosäuren umfassendes Peptid, das im Darm und im Gehirn nachweisbar ist. Verschiedene Subtypen von CCK-Rezeptoren sind sowohl im Gastrointestinaltrakt als auch im ZNS lokalisiert [Wank *et al.*, 1992].

CCK-4, ein Tetrapeptid, ist ein zentraler Agonist des CCK-B-Rezeptors. CCK-4 kann als exogenes Panikogen injiziert werden und induziert bei gesunden Probanden Panikattacken mit einer hohen Vergleichbarkeit zu Patienten mit Panikstörungen [Bradwejn *et al.*, 1991; de Montigny, 1989; Übersichtsartikel Bradwejn und Koszycki, 2001]. CCK-4 wurde bereits zuvor verwendet, um die Effekte von pharmakologischen [Shlik *et al.*, 1997; Zwanzger *et al.*, 2001] und neuro-endokrinen [Kellner *et al.*, 2002; Wiedemann *et al.*, 2001] Modulationen bei Panikstörungen zu untersuchen.

Für Progesteron und andere neuroaktive Steroide wurden anxiolytische Effekte beschrieben [Rupprecht, 2003]. In Tierversuchen zeigten Progesteron und Metaboliten von Progesteron einen anxiolytischen Effekt [Bitran *et al.*, 1991, 1995]. Diese Studie wurde durchgeführt, um die Modulation der anxiogenen Wirkung von CCK-4 induzierten Panikattacken durch eine Vorbehandlung mit Progesteron zu untersuchen.

2.-1 Exkurs

Bislang sind zahlreiche Paradigmen entwickelt worden, um Panikattacken experimentell zu induzieren. Dadurch wurden diese sonst bei Patienten mit Panikstörung spontan ablaufenden Phänomene unter kontrollierten Bedingungen beobachtbar und erforschbar. Die Mechanismen, die zur Auslösung einer Panikattacke führen, umfassen verschiedenste Transmitter- und Neuromodulatoren-Einflüsse, sowie physiologische und kognitive Einflussfaktoren [Nutt *et al.*, 1992]. Die Stimuli, die zur Auslösung einer Attacke beitragen sind vielfältig und führen zu teilweise deutlich divergenten somatischen Reaktionen:

Durch Substanzen wie Laktat, Yohimbin, Kohlendioxid, Coffein, etc. können kurzdauernde Angstzustände sowohl bei vulnerablen Individuen, aber auch gesunden Probanden provoziert werden, die Panikattacken sehr ähnlich sind [Nutt u. Lawson, 1992].

In Bezug auf das Stress-Hormon-System können diese Stimuli weiter unterteilt werden. Während bei spontanen Panikattacken, sowie nach Exposition durch Lactat und Kohlendioxid ausgelösten Panikattacken keine Aktivierung der Cortisol-Sekretion zu beobachten ist, führen Substanzen wie Meta-Chloro-Phenyl-Piperazine (mCPP), Fenfluramine, Koffein, und Cholezystokinintetrapeptid (CCK-4) regelmäßig zu einer Freisetzung von Cortisol. Im Gegensatz zu dieser Vielzahl von bisher beschriebenen Auslösern sind die Mechanismen, die zur Beendigung einer spontanen Attacke beitragen, weitgehend unerforscht.

Die Gabe des auch endogen im Gehirn produzierten CCK-4 erzeugt sowohl in präklinischen als auch klinischen Studien anxiogene Wirkungen, die über die Aktivierung von CCK-B-Rezeptoren im Hirnstamm vermittelt werden [Harro *et al.*, 1993]. Die anxiogenen Effekte von CCK bei der Ratte scheinen durch Corticotropin Releasing Hormon (CRH) vermittelt zu werden [Biró *et al.*, 1993].

CRH ist der zentrale Regulator des Hypothalamisch-Hypophysär-Adrenalen-Systems (HPA-System). Sowohl durch CRH-Antiserum als auch durch den CRH-Antagonisten alpha-helikales CRH kann dosisabhängig das Angstverhalten ebenso wie die Corticosteroidaktivierung nach CCK-4-Gabe vermindert werden [Biró *et al.*, 1993]. CRH mediiert nicht nur die endokrine, immunologische und sympathisch-parasympathische Antwort auf Stress, sondern auch wichtige Aspekte des Angstverhaltens, wie u.a. an CRH-1-Rezeptor-defizienten Tieren gezeigt wurde [Timpl *et al.*, 1998]. Auch beim Menschen wird eine zentrale Rolle der CRH-Sekretion für die Angstreaktionen bei der Panikstörung diskutiert [Kellner *et al.*, 1995].

2.-1.1 Entdeckung von CCK

1975 lenkten zwei Publikationen in *Nature* neues Augenmerk auf die Rolle von Neuropeptiden. Bis dahin war nur wenig über die Wirkung von Neuropeptiden im Gehirn bekannt. Vanderhaeghen und Mitarbeiter konnten zeigen, dass Gastrin ähnliche Peptide im zentralen Nervensystem (ZNS) nachweisbar sind [Vanderhaeghen *et al.*, 1975]. Im gleichen Jahr erschien die vergleichende Studie von Hudges und Mitarbeitern, die endogene Opiode als Met- und Leu-enkephaline identifizierte [Hudges *et al.*, 1975]. Später konnte Vanderhaeghens Gastrin ähnliches Peptid als Cholezystokinin-8 (CCK-8) identifiziert werden, 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].

Neurotransmitter sind chemische Substanzen, die an den Synapsen im ZNS und peripheren Nerven eine Erregung weiterleiten. Neurotransmitter werden in den Vesikeln der präsynaptischen Nervenendigung gespeichert und durch ein Aktionspotential freigesetzt. Nach Diffusion durch den synaptischen Spalt bewirken Neurotransmitter an der postsynaptischen Membran eine

Permeabilitäts- und Potentialänderung, die zu einer De- oder Hyperpolarisation führen kann. Darüber hinaus sind bestimmte Neurone des Hypothalamus in der Lage über Neurosekretion Hormone direkt zu sezernieren. Diese in der Nervenzelle gebildeten Hormone werden nicht wie Überträgerstoffe in einen synaptischen Spalt, sondern direkt ins Blut abgegeben.

Im Weiteren konnte gezeigt werden, dass CCK-Peptide alle Kriterien für Neurotransmitter erfüllen. Deshalb liegt die Schlussfolgerung nahe, dass die CCK-Peptide eine signifikante Rolle im normalen cerebralen Stoffwechsel und damit auch bei neuropsychiatrischen Erkrankungen spielen.

Im September 1979 führten Rehberg und sein Mitarbeiter einen Selbstversuch durch, um die Wirkung von CCK-4 auf die Sekretion von Wachstumshormon zu untersuchen. Dabei injizierten sich Rehfeld und sein Mitarbeiter erstmals gegenseitig Cholezystokinin-Tetrapeptid (CCK-4). Im Rahmen dieses Selbstversuchs wurde die spezifische Assoziation zwischen CCK und Angst- bzw. Panikstörungen durch Zufall entdeckt. Beide Wissenschaftler erlebten eine massive 25-minütige Panikattacke mit allen klassischen Symptomen. Nachfolgend ließen sich diese panikogenen Effekte reproduzieren [Rehfeld 1992, Harro *et al.*, 1993].

In den letzten Jahren wurden zahlreiche CCK-Peptide nachgewiesen. Unter den inzwischen nachgewiesenen CCK-Peptiden ist CCK-4 das stärkste Panikogen, wenn auch CCK-5 und CCK-8 ein gewisses anxiogenes Potential zugesprochen werden kann [Bradwejn *et al.*, 1995]. CCK-4 selbst kommt nur in minimalen Mengen im cerebrospinalen Liquor vor und wird als in vitro-Degenerations- und Reinigungsprodukt des eng verwandten CCK-5 gesehen [Rehfeld *et al.*, 1986]. Ein Vorkommen von CCK-4 in vivo ist weitestgehend auszuschließen und die Substanz ist somit nicht der endogene Mediator, der die neuronale Aktivität vermittelt, die zu einer Panikattacke führt.

Aufbauend auf diesen Vorversuchen wurde CCK-4 als exogene Testsubstanz benutzt, um Panikattacken pharmakologisch zu induzieren. Dabei erweist es sich als günstig, dass CCK-4 die Blut-Hirn-Schranke leicht überwindet.

2.-1.2 Vermittlung der CCK-Wirkung im Gehirn

Cholezystokinin-Peptide finden sich vor allem im Kortex, den Amygdalae, dem Hippocampus, aber auch im Thalamus, Hypothalamus und den Basalkernen. Zwei spezifische CCK-Rezeptoren, der CCK-A-Rezeptor und CCK-B-Rezeptor wurden gefunden, deren intrazelluläre Wirkungen über eine Aktivierung der Phospholipase C vermittelt werden. Bei hohen Konzentrationen von CCK-Rezeptorliganden wird zusätzlich über den A-Rezeptor auch die Adenylatzyklase stimuliert. Während CCK-8 als ein nicht-selektiver Agonist sowohl an CCK-A-Rezeptoren wie auch CCK-B-Rezeptoren bindet, binden CCK-4 und Pentagastrin relativ selektiv an CCK-B Rezeptoren.

CCK-B Rezeptoren stellen den überwiegenden Rezeptor-Typus im ZNS dar und lassen sich parallel zur Verteilung der CCK-Peptide nachweisen [Wiedemann *et al.*, 2000]. CCK-A Rezeptoren finden sich ebenfalls in verschiedenen Hirnarealen, u.a. im Nucleus accumbens, wo sie die Freisetzung von Dopamin mitregulieren. CCK-A und CCK-B Rezeptoren wurden zusätzlich in den Vaguskerengebieten nachgewiesen, ohne dass deren Funktion bisher vollständig aufgeklärt ist [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]. Die angsterzeugenden Wirkungen können durch CCK-B Rezeptor-Antagonisten aufgehoben werden [Harro, 1993]. Allerdings wirken CCK-B Rezeptor-Antagonisten (z.B. ANP, LY288513) beim Menschen nur gegen durch CCK-4 ausgelöste, nicht jedoch gegen spontan ausgelöste Panikattacken. Man nimmt

daher an, dass die panikogene Wirkung von CCK-4 über eine Stimulation von Corticotropin Releasing Hormon (CRH) vermittelt wird [Wiedemann *et al.*, 1995]. Sowohl ein Anstieg der CRH-Spiegel nach CCK-4-Injektion [Biro *et al.*, 1996, Schreiber *et al.*, 1997] als auch ein signifikanter Anstieg von Corticotropin konnten inzwischen nachgewiesen werden [Kellner *et al.*, 1997, Shlik *et al.*, 1997]. Gleichzeitig kommt es bei CCK-4 Injektionen zu einer vermehrten Sekretion von Wachstumshormon (GH), Prolaktin, Adrenocorticotropem Hormon (ACTH) und Cortisol [de Montigny 1989, Koszycki 1996].

Neben den klassischen Monoamin-Neurotransmittern wie Noradrenalin, Serotonin und GABA_A-Rezeptor-Liganden sind also in den letzten Jahren zunehmend die Neuropeptide in das Interesse der Forschung hinsichtlich anxiogener und anxiolytischer Wirkung gelangt.

Insbesondere wurden die in die Regulation des Stresshormonssystems involvierten Peptide erforscht. Hier kommt dem Corticotropin Releasing Hormon CRH eine Schlüsselrolle zu, welches durch CCK-Peptide hochreguliert und durch angsthemmende Peptide wie das Atriale Natriuretische Peptid (ANP) herunterreguliert wird [Antoni *et al.*, 1992].

2.-1.3 Die natriuretischen Peptide

Die natriuretischen Peptide zeichnen sich durch einen 17-aminosäureständigen internen Disulfid-Ring aus [Samson, 1992]. Erstmals beschrieben wurde Atriales Natriuretisches Peptid (ANP) 1985 von de Bold [de Bold, 1985]. Es wird in den Vorhöfen des Herzens synthetisiert. ANP zeichnet sich durch seine ausgeprägte diuretische, natriuretische und den Gefäßtonus reduzierende Wirkung aus. 1988 folgte die Entdeckung des Brain Natriuretic Peptide (BNP) [Sudoh *et al.*, 1988] und 1990 eines weiteren Vertreters, des C-type Natriuretic Peptide (CNP) [Sudoh *et al.*, 1990]. Im Zentralnervensystem des Menschen sowie bei Maus und Ratte wurden vor allem ANP und CNP mittels

radioimmunologischer, immunhistochemischer und mRNA-Analyse nachgewiesen. ANP wurde insbesondere in Hirnarealen, die an der neuroendokrinen Regulation beteiligt sind, gefunden (z.B. Hypothalamus, aber auch Großhirnrinde). Die vorherrschende Peptidform im menschlichen Gehirn ist CNP mit einem weitreichenden Verteilungsmuster. BNP kommt sowohl in Hirngewebe als auch im Liquor cerebrospinalis in nicht nennenswerten Konzentrationen vor [Wiedemann *et al.*, 2000].

Die ANP-Wirkung wird über NPR-A Rezeptoren vermittelt, die CNP-Wirkung über NPR-B Rezeptoren. In beiden Fällen handelt es sich um membranständige Rezeptoren mit Guanyl-Cyclase Aktivität [Lowe *et al.*, 1990, Wiedemann *et al.*, 2000].

Der dritte Rezeptortyp NPR-C wirkt entweder über Sequestrierung von natriuretischen Peptiden oder Inhibition der Adenylatcyclase durch einen G-Protein-vermittelten Mechanismus [Tanaka *et al.*, 1986; Herman *et al.*, 1996].

Enge wechselseitige Beziehungen bestehen zwischen ANP und dem HPA-System. ANP inhibiert die CRH-Freisetzung, CRH stimuliert die ANP-Ausschüttung [Colao *et al.*, 1998]. Es konnte schon 1988 von Gardener und Mitarbeitern nachgewiesen werden, dass Cortisol sowohl die Expression von ANP-mRNA wie auch die ANP-Freisetzung fördert [Gardener *et al.*, 1988].

Man findet also hier einen negativen Rückkopplungsmechanismus auf die HPA-Achse. CNP stimuliert die ACTH-, Cortisol- und Prolaktinausschüttung [Kellner *et al.*, 1997].

In späteren Untersuchungen hat sich gezeigt, dass CNP ab einer Dosis von 0,5 µg in Ratten einen anxiogenen Effekt auslöst, welcher aber vollständig durch αCRH, einen Antagonisten am CRH-1 und CRH-2 Rezeptor geblockt werden kann [Jahn *et al.*, 2001]. Dies ist ein weiterer Hinweis darauf, dass ANP und CNP entgegengesetzte Wirkungen im Bezug auf das Angstverhalten haben.

Wahrscheinlich ist hier eine Vermittlung über verschiedene Rezeptorbelegung und Vorkommen in unterschiedlichen Hirnregionen die Ursache. Aufgrund der aufgeführten Daten ist ein CRH-abhängiger Mechanismus anzunehmen.

Diese Ergebnisse legen den Schluss nahe, dass ANP einen anxiolytischen Effekt hat, während CNP einen anxiogenen Effekt zu haben scheint. Dies konnte durch eine klinische Studie bestätigt werden, in der eine Vorbehandlung mit ANP CCK-4 induzierte Panikattacken bei Patienten mit einer Panikstörung und in einem geringeren Maße auch bei gesunden Probanden reduzierte [Wiedemann *et al.*, 2001].

2.-1.4 Megestrol

Megestrolacetat ist ein nicht metabolisierbares synthetisches Progesteronderivat mit agonistischer Aktivität. Es hat die chemische Bezeichnung: 17-Hydroxy-6-methylpregna-4,6-dien-3,20-dionazetat. Megestrol hat eine antiandrogene Wirkung, die auf der Blockade der 5-alpha-Reduktase beruht, welche die Konversion von Testosteron zu Dihydro-testosteron katalysiert. Megestrolacetat wird aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Die Metabolisierung von Megestrol und Progesteron in der Leber erfolgt identisch. Weil das synthetische Hormon infolge einer molekularen Veränderung gegenüber dem Progesteron langsamer in der Leber abgebaut wird, können niedrigere Dosierungen verabreicht werden.

Megestrol wurde vielfach zur Behandlung von fortgeschrittenem Brustkrebs [Stuart *et al.*, 1996] und Ovarialkarzinomen [Sikic *et al.*, 1986] sowie bei der Behandlung metastasierter Prostatakarzinome [Johnson *et al.*, 1988] eingesetzt.

Weitere Indikationen für eine Therapie mit Megestrol stellen die mit einer HIV-

Infektion assoziierte Kachexie und Gewichtsverlust dar. Megestrolacetat hat eine signifikante antioestrogene und eine glukokortikoide Wirkung, die eine adrenale Suppression bewirken kann.

Zusätzlich besitzt Megestrolacetat ein diabetogenes Potenzial [Mann *et al.*, 1997, Naing *et al.*, 1999]. Eine Suppression des gesamten HPA-Systems mit reduzierter Sekretion von Cortisol, ACTH und CRH lässt sich mit Megestrol in einer Dosierung von 320 mg erreichen. [Mann *et al.*, 1997]. Es wurden nach längerer Behandlung mit Megestrol Fälle von Nebennierenrindeninsuffizienz beschrieben. Vorangegangene Arbeiten zu den Effekten von Megestrol auf die HPA-Achse sind auf Langzeitbehandlungen fokussiert. In einer Zusammenfassung von Medikamentennebenwirkungen an die FDA (Federal Drug Administration) sowie einigen veröffentlichten Fallberichten, berichteten Mann *et al.* über fünf Fälle von Cushing-Syndrom, zwölf Fälle eines neu aufgetretenen Diabetes und sechzehn Fälle einer Nebenniereninsuffizienz in Verbindung mit einer Behandlung mit Megestrol in der Zeit von 1984 bis 1996 [Mann *et al.*, 1997]. Während das Cushing Syndrom frühestens nach neunmonatiger Behandlung mit Megestrol auftrat, wurde eine hyperglykämische Stoffwechsellage bereits drei Wochen nach Beginn der Behandlung mit Megestrol beschrieben. Nebennierenrindeninsuffizienz war bereits sechs Wochen nach Behandlungsbeginn mit Megestrol nachweisbar [Mann *et al.*, 1997]. Zusammenfassend scheint das Risiko eines pharmakologisch induzierten Cushing-Syndroms bei Megestrol höher zu sein als unter einer Behandlung mit Medroxyprogesteron, einem anderen progestionalen Hormon [Siminoski *et al.*, 1989].

Neben diesen klinischen Beobachtungen wurde bei den Messungen der Hormonspiegel in den verschiedenen klinischen Arbeiten eine Suppression der Serumcortisolspiegel nach Langzeitbehandlung mit Megestrol beschrieben [Alexieva-Figusch *et al.*, 1984, Loprinzi *et al.*, 1992]. CRF- und ACTH-Stimulationstests können hilfreich sein, um frühe Veränderungen im Steroidsystem zu identifizieren. In verschiedenen Arbeiten wurde nach

Behandlung mit Megestrol eine veränderte ACTH- und CRH-Stimulation beschrieben.

2.-1.5 Bedeutung von Corticotropin-Releasing Hormone (CRH) bei der Stressantwort

Verschiedene Faktoren beeinflussen die Stressregulation und Immunantwort. Bei Säugetieren wird die endokrine Stressreaktion durch die HPA-Achse vermittelt. So führt Deprivation in der frühen Kindheit in Primaten zu anhaltenden Veränderungen in der HPA-Achsenaktivität [Sanchez, 2005]. Die Bedeutung des HPA-Systems für die Stressregulation und die Immunantwort ist seit vielen Jahren bekannt. Dennoch wurde CRH erst 1981 von Vale und seinen Mitarbeitern isoliert und beschrieben [Vale *et al.*, 1981]. Es handelt sich bei CRH um ein aus 41 Aminosäuren bestehendes Peptid, welches als hypothalamisches Releasinghormon durch seinen stimulierenden Einfluss die Ausschüttung von ACTH aus der Adenohypophyse (Hypophysenvorderlappen) reguliert. Dadurch steuert CRH die Biosynthese von Glucocorticoiden (sowie Androgenen und Mineralocorticoiden) in der Nebennierenrinde. Darüber hinaus wirken sowohl ACTH als auch Corticoide im Sinne einer negativen Rückkoppelung inhibierend auf die Ausschüttung von CRH. Das HPA-System ist schematisch in Abbildung 1 dargestellt.

Hypothalamus und Hypophyse bilden in ihrer funktionellen Einheit die zentrale Schaltstelle des endokrinen Systems. Im Hypothalamus werden in verschiedenen Kerngebieten unter dem Einfluss von Neurotransmittern die Releasing- und Inhibiting Hormone zur Regulation der Hypophysenvorderlappenfunktion sowie die beiden Hormone ADH (Adiuretin) und Oxytocin gebildet. Der Hypothalamus unterliegt hierbei Einflüssen des limbischen Systems, der Großhirnrinde und der Formatio reticularis. Die Releasing und Inhibiting Hormone werden von sekretorischen Neuronen an Kapillaren der A. hypophyse superior abgegeben. Diese Kapillaren sammeln

sich wieder zu den Portalgefäßen der Infundibulumregion, die sich im Hypophysenvorderlappen erneut zu Kapillaren aufzweigen (Pfortadersystem der Hypophyse).

CRH gilt als Schlüsselhormon der Stressantwort des Körpers, da es die für die Adaptation an Belastungssituationen wichtige Hypothalamisch-Hypophysär-Adrenale (HPA) Achse steuert. Über diese neuro-endokrinen Wirkungen übt CRH auch einen Einfluss auf das Emotionsverhalten aus. CRH wird pulsativ abgegeben. Eine noch nicht genau identifizierte „innere Uhr“ scheint die Koordination der einzelnen Neurone zu steuern. Eine wesentliche Erkenntnis der letzten Jahre war, dass CRH auch als Neuromodulator und -transmitter im ZNS wirksam ist. Über verschiedene Nachweismethoden gelang die Lokalisation von CRH im ZNS:

Die höchste Konzentration von CRH im Gehirn findet sich im Nucleus paraventricularis, von wo aus Bahnen in die Eminentia mediana ausstrahlen, welche in der Regelung des HPA-Systems eine wichtige Rolle spielen. CRH findet sich ebenso im Cortex und der Stria terminalis, was die Einbindung in das autonome Nervensystem erklärt.

Des weiteren kann man CRH im Corpus amygdaloideum nachweisen, welcher für angstmotiviertes Verhalten von besonderem Interesse ist [Aborelius *et al.*, 1999]. Eine andere Hirnregion mit einer hohen Dichte an CRH enthaltenden Interneuronen sind die Raphekerne und der Locus coeruleus, die zu den wichtigsten Ursprungsgebieten serotoninerger und noradrenerger Bahnen gehören [Curtis *et al.*, 1997].

Die Stressantwort wird über CRH-1 und CRH-2 Rezeptoren vermittelt. CRH-1 Rezeptoren finden sich vor allem in der Hypophyse und im Cortex, CRH-2 Rezeptoren kommen hauptsächlich in der Peripherie vor, werden aber auch in verschiedenen Hirnarealen wie dem Hypothalamus und den Raphekernen gefunden. Die Bindung von CRH an den CRH-Rezeptor führt zu einer

intrazellulären Stimulation der Adenylatzyklase [De Souza *et al.*, 1995]. CRH steigert über die Bindung an die beiden Rezeptortypen die Ausschüttung von ACTH und dadurch die Synthese von Glucocorticoiden und Mineralocorticoiden sowie die Ausschüttung von β -Endorphinen.

Stress führt zu Alarmreaktionen des Körpers. Die dabei freigesetzten Katecholamine (Adrenalin, Noradrenalin) erhöhen die Ausschüttung von ACTH und damit die von Glucocorticosteroiden. Die schematische Darstellung der endokrinen, autonomen und immunologischen Antworten auf Stress, vermittelt durch CRH-Neurone wird in Abbildung 2 gezeigt. Unter Stress steigert 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. Über ACTH wiederum wird die Synthese und Freisetzung von Glucocorticoiden aus der Nebennierenrinde induziert. ACTH wird in den corticotropen Zellen des Hypophysenvorderlappens produziert. Um die Produktion von Glucocorticoiden zu stimulieren, bindet ACTH auf der Zellmembran von Nebennierenzellen und stimuliert cAMP vermittelt das Schlüsselenzym der Steroidbiosynthese, die 20,22 Desmolase (Umwandlung von Cholesterin zu Pregnenolon). Die ACTH-Ausschüttung steht einerseits unter der (negativen Rückkoppelungs)-Kontrolle von Cortisol über CRH (siehe Abb.2) andererseits wird sie durch die Katecholamine des Nebennierenrindenmarks erhöht. Zudem existiert noch ein spontaner circadianer Rhythmus (siehe Abb.3), abhängig von der pulsatilen CRH-Ausschüttung.

Bisher sind zwei Typen von Glucocorticoidrezeptoren (der Mineralocorticoidrezeptor (MR, Typ 1) sowie der Glucocorticoidrezeptor (GR, Typ 2)) im Gehirn gefunden worden [Joëls & De Kloet, 1994]. MR finden sich hauptsächlich in limbischen Strukturen und regeln die basale HPA-Aktivität. GR sind im ganzen Gehirn nachweisbar, allerdings ebenfalls mit hohen Dichten im

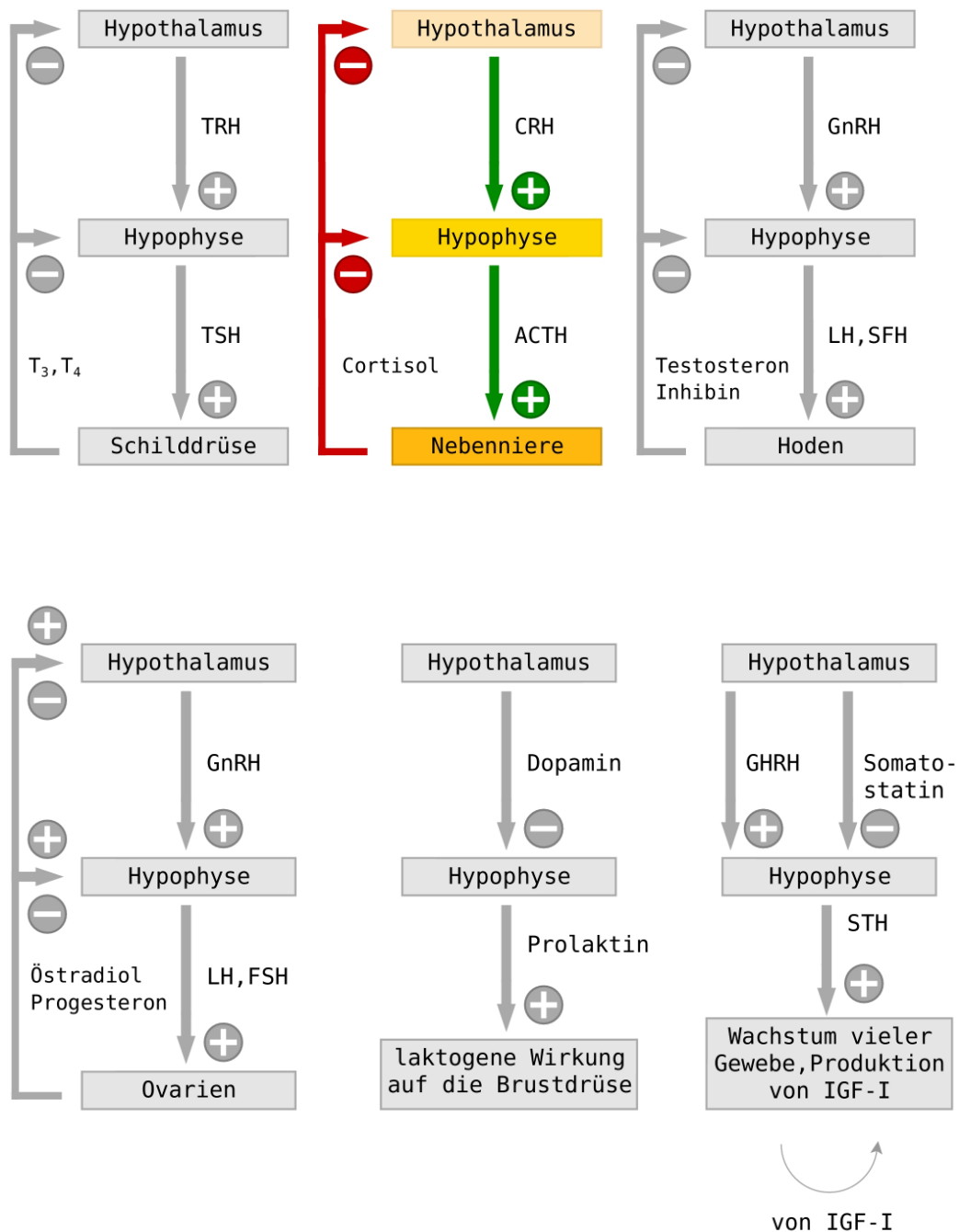
limbischen System (Hippocampus, Septum) und im Hypothalamus, sowie in den aufsteigenden monoaminergen Bahnen im Hirnstamm.

Unter Stress, wenn die Cortisol-Konzentration bis auf das Hundertfache des Ausgangswertes ansteigen kann, ist es die Hauptaufgabe der Glucocorticoidrezeptoren, die stress-induzierte Hyperaktivität der HPA-Achse herunterzuregeln [De Kloet, 1991]. Die Erhöhung des Cortisolspiegels wirkt inhibierend auf die ACTH und CRH Sekretion (siehe Abb. 1 u. 2).

Dies weist daraufhin, dass über GR vermittelte Feedback-Mechanismen die durch Stress hervorgerufene Aktivierung der HPA-Achse vermindert werden kann und weitere Glucocortikoidsekretion unterbunden wird. So entsteht bei gesunden Individuen ein dynamisches Gleichgewicht, welches durch Feedback-Mechanismen in einem Regelkreis aufrechterhalten wird.

Abb. 1

Regelkreis von hypothalamischen Releasing-Hormonen, glandotropen Hormonen der Hypophyse und glandulären Hormonen. Durch negative Rückkoppelung entsteht ein dynamisches Gleichgewicht.

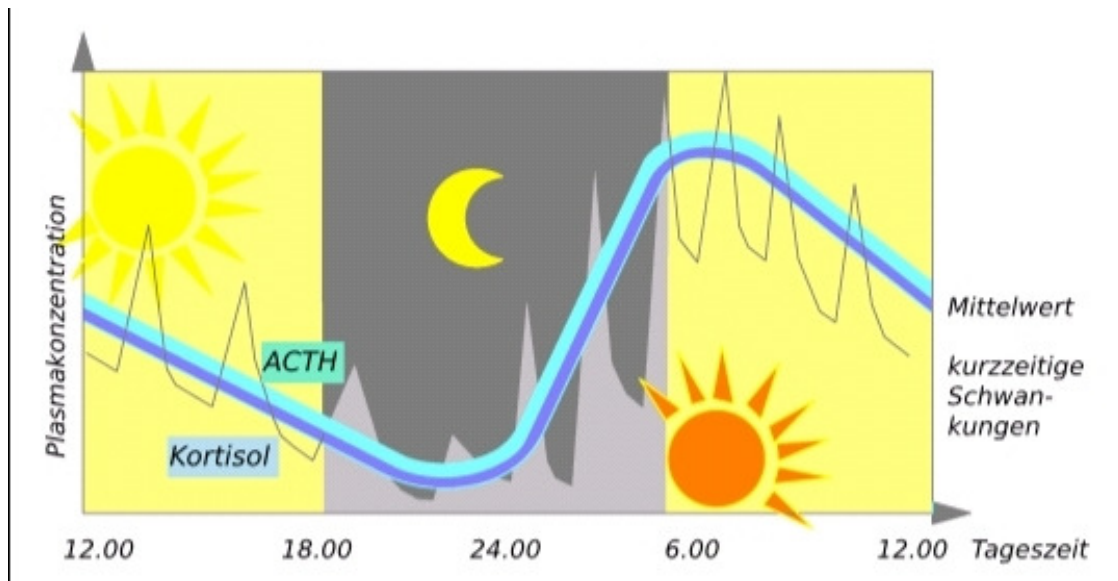


Schematische Darstellung der endokrinen, autonomen und immunologischen Antworten auf Stress (vermittelt durch CRH-Neurone).



Abb.3

Circadianer Rhythmus der ACTH-Sekretion



Das CRH-System im Gehirn spielt nicht nur eine Rolle in der Vermittlung neuroendokriner Prozesse, sondern auch bei der Vermittlung autonomer und Verhaltensprozesse. Verabreicht man CRH in das ZNS von Labortieren (Mäuse), so zeigen diese ein deutlich gesteigertes Angstverhalten (inklusive gesteigerter Herzfrequenz und erhöhtem mittleren arteriellen Druck im Sinne eines erhöhten Sympathicotonus, sowie eine Verminderung explorativen Verhaltens in einer unbekannten Umgebung, Übersprungshandlungen, vermehrtes Konfliktverhalten und Verminderung von Nahrungsaufnahme und sexueller Aktivität) [Dunn *et al.*, 1990]. Diese Verhaltenseffekte können unterbunden werden, wenn zusätzlich CRH-Antagonisten intrathekal appliziert werden und sind unabhängig von der Aktivierung der HPA-Achse [Heinrichs *et al.*, 1995]. Die Hemmung zentralnervöser CRH-Effekte mittels sogenannter Antisense- oder Knockout-Versuche bei Tieren resultiert daher in einer ausgeprägten Angsthemmung [Dunn *et al.*, 1990].

Auch beim Menschen gibt es indirekte Hinweise, dass der CRH-Haushalt bei Angst und affektiven Erkrankungen verändert ist und es zu einer zentralnervösen Übersekretion von CRH kommt. Patienten mit Angst-erkrankungen weisen im CRH-Stimulationstest eine verminderte ACTH-Sekretion auf, was auf eine chronisch gesteigerte CRH-Freisetzung schließen lässt [Wiedemann *et al.*, 2000].

Schon vor mehr als 40 Jahren fand Board *et al.*, (1956) bei Patienten mit Major Depression mehrheitlich eine Erhöhung des Plasmacortisolspiegels. Die Erhöhung des Plasmacortisolspiegels bei Patienten mit MDD (major depressive disorder) stellt einen der am besten replizierten Befunde der Depressionsforschung dar und normalisiert sich im Laufe der Behandlung [Rupprecht *et al.*, 1988, Joyce *et al.*, 1987, Arana *et al.*, 1985]. Veränderungen in der HPA-Achsenaktivität können bereits in depressiven Vorschulkindern nachgewiesen werden [Luby, 2003]. Die Veränderungen von CRH bei depressiven Störungen und Angsterkrankungen sind in Tabelle 2 und Tabelle 3 zusammengefaßt. Aufbauend auf diesen Befunden wird seit Jahren versucht, CRH-Antagonisten als neue Psychopharmaka mit antidepressiver und anxiolytischer Wirkung zu entwickeln.

Tab. 2

Hinweise auf Hyperaktivität des zentralen CRH-Systems bei Depression

[Aborelius *et al.*, 1999]

- Erhöhte Liquor-CRH-Werte bei depressiven Patienten ohne Medikation
 - Normalisierung der erhöhten CRH-Werte unter erfolgreicher antidepressiver Therapie
 - Verminderte CRH-Rezeptordichte im präfrontalen Cortex bei depressiven Suizidopfern
 - Hyperaktivität der HPA-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“)
 - Erhöhte Konzentration von hypothalamischem und extrahypothalamischem CRH bei erwachsenen Ratten, die early life stress ausgesetzt waren
-

Tab. 3**Hinweise auf Beteiligung des zentralen CRH-Systems bei Angst-
erkrankungen****[Aborelius *et al.*, 1999]**

- Zentrale Applikation von CRH erzeugt bei 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 life stress)
 - Benzodiazepin-Behandlung verringert die CRH-Konzentration im Locus coeruleus
 - Liquor-CRH-Konzentrationen sind bei bestimmten Angsterkrankungen (z.B. Obsessive-Compulsive Disorder (Zwangskrankheit), Posttraumatische Belastungsstörung, Tourette-Syndrom) und während des Alkoholentzuges erhöht
-

Zusammenfassend lassen sich eine Vielzahl von Hinweisen darauf finden, dass CRH nicht nur an den neuroendokrinen Veränderungen im Rahmen von Angsterkrankungen beteiligt ist, sondern gleichzeitig auch eine Rolle bei pathologischem Emotionsverhalten sowie bei der Panikstörung spielt [Holsboer 1992, 1995; Aborelius *et al.*, 1999]. Beim Menschen kann durch intravenöse Bolusinjektion von CCK-4 ein zwei- bis drei-minütiger, panikartiger Angstzustand induziert werden; Patienten mit Panikstörung zeigen hierbei im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen eine erhöhte Sensitivität [Bradwejn *et al.*, 1993]. Außerdem aktiviert CCK-4 beim Menschen das Hypothalamisch-Hypophysär-Adrenerge System [Kozycki *et al.*, 1996; Kellner *et al.*, 1997]. Die panikogene Wirkung von CCK-4 kann durch akute Vorbehandlung mit Benzodiazepinen, CCK-4-Antagonisten sowie durch chronische Vorbehandlung mit Antidepressiva wie Imipramin reduziert werden [Kellner *et al.*, 1997]. Vorbehandlungen mit dem Benzodiazepinantagonisten Flumazenil, dem μ -Opioidrezeptorantagonisten Naloxon und dem präsynaptisch wirksamen alpha-2-adrenergen Agonisten Clonidin führen zu keiner Reduktion der CCK-4 induzierten Angstsymptomatik [Kellner *et al.*, 1997]. Substanzen, die die anxiogene Wirkung von CCK-4 verstärken, sind bislang nicht beschrieben.

In diesem Zusammenhang ist ungeklärt, weshalb bei einer vermutlich zentralnervösen CRH-Freisetzung - als wichtiger Auslöser für Angst - das Stress-Hormon-System, welches ebenfalls durch hypothalamisches CRH gesteuert wird, unter bestimmten Auslösebedingungen unbeeinflusst erscheint [Cameron *et al.*, 1987; Woods *et al.*, 1987; Kellner *et al.*, 1995]. Physische Stressoren wie eine schwere körperliche Belastung, führen sowohl bei Patienten mit Panikstörung, als auch bei gesunden Probanden, zu einer Freisetzung von Cortisol. Psychologische Stressoren wie z.B. das Lösen von Rechenaufgaben unter Zeitdruck, zeigen unterschiedliche Reaktionen. Bei Patienten mit einer Panikstörung ist eine sehr häufige Beobachtung, dass das HPA-System bei einer Panikattacke überhaupt nicht aktiviert, z.T. sogar inhibiert wird. [Liebowitz *et al.*, 1985, Wiedemann *et al.*, 2000] Diese Untersuchungen stehen in scheinbarem Gegensatz zu der erhöhten

Basalsekretion an Cortisol, die eine Aktivierung des Stresshormonsystems anzeigt. Der Grund für den ausgeprägten Gegensatz der psychischen Wahrnehmung zu den auftretenden vegetativen und endokrinen Reaktionen ist bisher ungeklärt. Möglicherweise ist ANP der Faktor, der die Reaktion sowohl des autonomen Nervensystems als auch des HPA-Systems bei einer Panikattacke inhibiert [Wiedemann *et al.*, 2000]. Da nachgewiesen wurde, dass ANP auch eine anxiolytische Wirkung bei CCK-vermittelten Panikattacken besitzt, könnte die hemmende Wirkung von ANP auf CCK-Effekte über eine Hemmung der nachfolgenden CRH-Freisetzung zu erklären sein (siehe 2.-1.3 Die natriuretischen Peptide). Nachdem einzelne Peptidhormone wie ANP bei der Beeinflussung von Angst eine wichtige Rolle spielen, fehlen zur weiteren Klärung dieser Beobachtungen bisher insbesondere Untersuchungen zur Rolle der Steroidrezeptoren bei der Auslösung und Ausprägung von Panikattacken in Abhängigkeit von der HPA-Achsen-Aktivität und den zentralen CRH-Spiegeln.

Die Tatsache, dass Panikstörungen häufiger bei Frauen als bei Männern auftreten, legt eine mögliche Rolle der weiblichen Geschlechtshormone nahe. Klinische Studien über die Effekte von Progesteron auf Panikstörungen führten bisher nicht zu einheitlichen Ergebnissen. Klinische Beobachtungen lassen vermuten, dass bei Frauen mit Panikstörungen während Phasen mit erhöhtem Progesteronspiegel, wie z.B. in der Schwangerschaft, eine bessere Symptomkontrolle besteht [Cohen *et al.*, 1994]. Gleichzeitig führt ein abrupter Abfall des Progesteronspiegels, wie z.B. während der prämenstruellen oder der postpartalen Phase, regelmäßig zu einer Verschlechterung der Panikstörung [Cook *et al.*, 1990; Kaspi *et al.*, 1994; Übersichtsartikel Yonkers, 1997; Cohen *et al.*, 1994, Northcott und Stein, 1994]. Bei Frauen mit Panikstörung führte eine Vorbehandlung mit Medroxyprogesteron zu einer Abschwächung einer CCK-4 induzierten Panikattacke [Le Melledo *et al.*, 2001].

Um die akuten Effekte einer Stimulation von Progesteronrezeptoren auf Panikattacken besser zu charakterisieren, führten wir eine doppelblinde randomisierte Studie durch, in der wir die Effekte einer Vorbehandlung mit

Megestrol, einem synthetischen Derivat von Progesteron mit agonistischer Aktivität auf CCK-4 induzierte Panikattacken, bei gesunden männlichen Probanden untersuchten.

Wie bereits erwähnt, lässt sich eine Suppression des gesamten HPA-Systems mit reduzierter Sekretion von Cortisol, ACTH und CRH auch mit dem nicht metabolisierbaren Progesteronderivat Megestrolacetat in einer Dosierung von 320 mg erreichen.

Aufgrund dieser Befunde wäre nach Gabe von Megestrolacetat eine Abschwächung der Panikattacke nach CCK-4 zu erwarten. Durch die Studie sollten weitere Erkenntnisse über die einer Panikstörung zugrundeliegenden Pathomechanismen und mögliche neue therapeutische Ansatzpunkte gewonnen werden.

Wir beschränkten unsere Untersuchungsgruppe auf gesunde Männer um potenzielle modulatorische Effekte des weiblichen Reproduktionszyklus sowohl auf die Regulation der Hypothalamisch-Hypophysär-Adrenalen-Achse als auch auf die Antwort auf CCK-4 auszuschließen.

3. Material und Methoden

3.-1 Voruntersuchung

Für diese Studie wurden zehn gesunde männliche Probanden rekrutiert. Bei allen Probanden waren weder psychiatrische noch internistische Erkrankungen oder ein regelmäßiger Substanzgebrauch bekannt. Alle Probanden waren Nichtraucher. Die Rekrutierung erfolgte über Aushänge sowie Mund-zu-Mund-Propaganda. Die Probanden durften nicht jünger als 18 Jahre und nicht älter als 42 Jahre alt sein. Insgesamt wurden 14 Männer gescreent. Vier Probanden wurden wegen eines positiven Urin-Drogentests (1), psychiatrischer (1) und internistischer (2) Erkrankungen ausgeschlossen.

Zum Zeitpunkt der Studie wurde von den Probanden weder verschreibungspflichtige noch andere Medikamente eingenommen, außerdem waren sie abstinente im Bezug auf Zigaretten und übermäßige Mengen an Alkohol. Probanden, bei denen im letzten Monat vor der Studie ein belastendes Lebensereignis (major life event) aufgetreten war, wurden von der Studie ausgeschlossen. Gleichzeitig wurden Probanden von der Studienteilnahme ausgeschlossen, bei denen es im letzten Monat zu erheblichen Veränderungen im Schlaf-Wach-Rhythmus gekommen war.

Alle Probanden erhielten eine klinische Untersuchung, ein Elektrokardiogramm, eine Routine-Blutuntersuchung (T3, T4, TSH, Na, Cl, CRP, CK, Glucose, Leberenzyme und normales Blutbild) und ein toxikologisches Urinscreening.

Die deutsche Version des Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI; Sheehan *et al.*, 1998), einem standardisierten psychiatrischen screening Interview, wurde durch einen erfahrenen Psychiater (T.J. Raedler) durchgeführt, um psychiatrische Störungen auszuschließen.

3.-2 Ethische Genehmigung

Die Studie wurde durch die Ethik-Kommission der Ärztekammer Hamburg genehmigt. Alle Probanden wurden ausführlich über die Studie aufgeklärt und erklärten vor Einschluss in die Studie ihr schriftliches Einverständnis.

3.-3 Studienaufbau

Diese Studie wurde als balancierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie durchgeführt. Die Randomisierung der Vorbehandlung (Megestrol vs. Placebo) wurde durch einen der Untersucher (K. Wiedemann) durchgeführt. Alle übrigen Studienteilnehmer wurden erst entblindet, nachdem auch der letzte Proband beide Studienarme vollendet hatte.

Die Studie erfolgte an zwei Terminen, die durch mindestens eine Woche getrennt waren. Am Tag vor der Untersuchung, erhielten die Probanden zwei Tabletten der Studienmedikation und wurden darauf hingewiesen, eine Tablette um 23.00h am Vorabend der Untersuchung und eine am nächsten Morgen um 08.00h einzunehmen.

In Bezug auf vorherige Dosierungserfahrungen [Wiedemann *et al.*, 1998], wurde als Prä-Medikation entweder Megestrol (160 mg um 23.00h und 08.00h; Megestat* 160, Bristol Pharmaceuticals, München, Germany) oder Placebo (um 23.00h und 08.00h) verabreicht. Die Probanden wurden darauf hingewiesen, während der Studie keinen Alkohol zu trinken und ihre normalen Aktivitäten, inklusive ihres Schlafverhaltens beizubehalten.

Nach einem leichten Frühstück wurden die Probanden um 8.45h im Labor empfangen und in eine komfortable Rückenlage gebracht, in der sie bis zum Abschluss der Untersuchung verblieben. Um 9.00h wurde den Patienten ein venöser Zugang gelegt und eine kontinuierliche Infusion mit physiologischer Kochsalzlösung (0.9% NaCl, Infusionsgeschwindigkeit 50 ml/h) begonnen. Atmungsfrequenz und Pulsfrequenz wurden automatisch bei jeder

Blutentnahme gemessen. Die Probanden durften bis zur Beendigung der Untersuchung weder essen noch trinken. Die Probanden durften während der Durchführung der Untersuchung nur wenig stimulierendes Material lesen oder schreiben und wurden instruiert, während der gesamten Untersuchung aufmerksam zu bleiben. Der Aufmerksamkeitslevel wurde kontinuierlich durch die Untersucherin (B. Goedeken) überprüft.

Für die Blutentnahmen wurden Probenröhrchen verwendet, die 1 mg EDTA zur Antikoagulation enthielten (Tritplex III, Merck; Darmstadt). Nach einer Stunde Ausruhen in Rückenlage wurden um 10.00h zwei Blutröhrchen (je 10 ml) aus dem intravenösen Zugang entnommen. Das zuerst gefüllte Blutröhrchen wurde wegen potenzieller Kontamination durch die Infusionsflüssigkeit verworfen. Aus der zweiten Probe wurden die Spiegel von Cortisol und ACTH bestimmt. Weitere Blutproben (20 ml) wurden um 10.30h, 10.45h, 11.00h, 11.05h, 11.10h, 11.15h, 11.30h, 11.45h, 12.00h, 12.30h und 13.00h entnommen.

Die Blutproben wurden sofort in sterile Behälter überführt und in Trockeneis gelagert. Nach Beendigung der gesamten Untersuchung um 13.00 Uhr wurden die Blutproben bei 4000 g zentrifugiert. Das Plasma wurde anschließend bis zur weiteren Analyse bei – 80 °C gelagert.

CCK-4 (Clinalfa, Läufelfingen, Schweiz) wurde bei – 80 °C gelagert und vor jeder Injektion frisch vorbereitet. Fünzig Microgramm CCK-4 wurden in 5 ml steriler NaCl-Lösung aufgelöst. Um 11.00 Uhr erhielten die Probanden die gelösten 50µg CCK-4 als Bolusinjektion über 5 Sekunden. Dies entspricht einer durchschnittlichen Dosis von 0,62 µg CCK-4/kg (Spektrum von 0,52 µg/kg – 0,71 µg/kg). Die Injektion von CCK-4 wurde von einem approbierten Arzt durchgeführt.

Vor der Injektion von CCK-4 wurden die Probanden instruiert, alle subjektiven Veränderungen im Körper zu schildern. Im Anschluss an die Injektion von CCK-4 wurden die Probanden engmaschig überwacht und dazu angehalten,

eventuelle körperliche Beschwerden zu beschreiben. Die Dauer der Symptomatik nach der Injektion von CCK-4 wurde als der Zeitabschnitt definiert, bis alle Symptome, die durch die CCK-4-Injektion hervorgerufen wurden, wieder vollständig verschwunden waren.

Eine erste psychopathologische Untersuchung wurde um 10.45h durchgeführt. Dabei wurden das Acute Panic Inventory [API; Dillon et al., 1987], eine auf DSM basierende Panik Symptom Checkliste [International Diagnostic Checklist, IDCL; Hiller *et al.* 1990] und eine 100-mm Visuelle Analog Skala (VAS) für Angst und Anspannung eingesetzt. Die API, IDCL und VAS sind im Anhang beigefügt. Basierend auf vorherigen Studien wurde eine Panikattacke durch das Vorhandensein von mindestens vier Paniksymptomen der DSM basierten Panik Symptom Checkliste und einer 40 mm Zunahme in der Visuellen Analog Skala [Wiedeman *et al.*, 2001] definiert. Die psychopathologische Untersuchung wurde um 11.10h wiederholt. Für die zweite Auswertung, wurden die Probanden instruiert, ihre Angaben auf die schwerste Ausprägung der Symptome infolge der Injektion von CCK-4 zu beziehen. Während aller Experimente war den Auswertern (T.J. Rädler und D.M. Gescher) die Vormedikation (Megestrol versus Placebo) unbekannt.

3.-4 Messung der ACTH- und Cortisol-Spiegel

Die ACTH- und Cortisol-Spiegel wurden mit kommerziell erhältlichen immunoradiometrischen Assays und Radioimmunoassays (Nichols Institute, San Juan Capistrano, CA; ICN Biomedicals, Carsons, CA) bestimmt. Die in einem Assay und zwischen den Assays vorkommenden Standardabweichungen lagen unter 8%.

3.-5 Statistische Analysen

Wir benutzten den X^2 Test für dichotome Variablen. Der Mann-Whitney U-Test wurde zum Vergleich der psychopathologischen Messungen verwendet. Eine Multivarianzanalyse (MANOVA) wurde bezüglich der hormonellen Daten mittels *mean location* ML (mittlere Verlaufslage der Hormonkonzentration in einem Zeitfenster) und einer *area under the curve* AUC (Fläche unter der Konzentrationsverlaufskurve in einem Zeitfenster) errechnet.

Für die MANOVA wurden die Messungen vor der CCK-4 Injektion (Basisphase) mit den Messungen nach der CCK-4 Injektion (Stimulationsphase) verglichen.

4. Ergebnisse

Zehn gesunde männliche Probanden mit einem Durchschnittsalter von 32.6 ± 6.9 Jahren (Abschnitt 21- 41 Jahre) nahmen an dieser Studie teil. Alle Probanden konnten beide Arme der Studie beenden. Ein Proband berichtete nach Einnahme der Prämedikation über Juckreiz, der ihn aber nicht an seiner normalen täglichen Aktivität hinderte. Diese Prämedikation wurde nach Abschluß der Studie als Megestrol identifiziert. Keiner der anderen Probanden berichtete über Nebenwirkungen durch die Prämedikation. Alle Teilnehmer fühlten sich während der Studie gut versorgt und verneinten stress-erzeugende Vorkommnisse vor Beginn der Studie. Des weiteren verneinten die Probanden Änderungen in ihren täglichen Aktivitäten während der Tage vor Beginn der Studie.

4.-1 Psychopathologische Daten

Zum Zeitpunkt der psychopathologischen Erstuntersuchung (10.45 Uhr) waren alle Probanden frei von Angstsymptomen. Alle Probanden berichteten im Anschluß an die CCK-4 Injektion über subjektive Beeinträchtigung. Am häufigsten wurden von den Probanden die folgenden Symptome nach CCK-4 Injektion genannt: Palpitationen, Schwitzen, Tachypnoe, Beklemmungsgefühl, Übelkeit, Oberbauchschmerzen, Kribbelparästhesien.

Die CCK-4 Injektion führte nach den Kriterien der DSM Panik-Symptom-Checkliste (IDCL) in 15 von 20 Fällen (75%) zu einer Panik-Attacke mit einer durchschnittlichen Dauer von 128 ± 35.1 s. Basierend auf der IDCL wies die Häufigkeit der Panik-Attacken keinen signifikanten Unterschied zwischen der Vorbehandlung mit Megestrol (7/10) und mit Placebo (8/10) ($X^2 = 0.27$; $df = 1$; $P < 0.61$) auf. Die Dauer von CCK-4-induzierten Panik-Attacken unterschied sich nicht nach einer Vorbehandlung mit Megestrol (123.5 ± 29.7 s) oder einem Placebo (134.0 ± 40.7 s; $Z = -0.26$; $P < .80$).

Tabelle 4. Visuelle Analog-Skala (VAS) für Angst

	Vor CCK4	Nach CCK4
Vollständige Stichprobe	2.3 ± 3.8	33.8 ± 28.2
Megestrol	3.0 ± 4.2	29.5 ± 28.3
Placebo	1.5 ± 3.4	38.0 ± 28.9

Tabelle 5. Visuelle Analog-Skala (VAS) für Anspannung

	Vor CCK4	Nach CCK4
Vollständige Stichprobe	5.8 ± 6.5	54.5 ± 28.6
Megestrol	6.0 ± 6.6	55.0 ± 28.8
Placebo	5.5 ± 6.9	54.0 ± 30.0

Auch in der API waren nach der CCK-4 Injektion keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Vorbehandlungs-Armen (9.8 ± 6.8 vs. 10.0 ± 8.0 ; $Z = 0.11$; $P < 0.91$) aufgetreten. Nach Injektion von CCK-4 stiegen auf der VAS die Einschätzung von Angst (2.3 ± 3.8 vs. 33.8 ± 28.2 ; $P < 0.001$) und Anspannung (5.8 ± 6.5 vs. 54.5 ± 28.6 ; $P < 0.001$) signifikant an. In der VAS ergab sich im Vergleich zwischen Megestrol und dem Placebo keine statistisch signifikanten Unterschiede ($P > 0.63$). Die Selbsteinschätzung auf der VAS in Bezug auf Angst oder Anspannung werden in Tabelle 4 und 5 gezeigt.

Der Einsatz eines kombinierten Kriteriums für die Anwesenheit einer Panikattacke (Präsenz einer Panik-Attacke auf der DSM basierten Symptom-Checkliste (IDCL) plus ein Anstieg von mindestens 40 mm auf der VAS für Angst) führte bei 2 von 10 Probanden mit Megestrol-Vorbehandlung sowie 6 von 10 Probanden, die mit einem Placebo vorbehandelt wurden, zu einer Panik-Attacke ($\chi^2 = 3.3$; $P < 0.07$).

4.-2 Hormon-Daten

ACTH- und Cortisol bei Baseline:

Nach einer Stunde Ruhe (10.00h) war der mittlere ACTH-Basissspiegel nach der Vorbehandlung mit Placebo 18.9 ± 9.1 pg/ml. Um 10.30h war der durchschnittliche ACTH-Spiegel unverändert bei 19.2 ± 7.6 pg/ml. Der jeweilige ACTH-Spiegel nach Vorbehandlung mit Megestrol war 11.3 ± 4.1 pg/ml (10.00h) und 9.6 ± 4.5 pg/ml um 10.30h.

Die Multivarianzanalyse (MANOVA) mit „Vorbehandlung“ als einem Eingruppierungsfaktor und „Zeit“ (10.00h+10.30h) als einem abhängigen Faktor zeigte einen signifikanten Effekt in Bezug auf die Vorbehandlung ($df=2, F=13.4, P<0.001$). Aber weder gab es einen signifikanten Effekt bzgl. der Zeit ($df=1,$

$t=3.0, P<0.10$), noch war die Wechselwirkung zwischen Vorbehandlung und Zeit ($df=2, F=1.3, P<0.30$) signifikant.

Der Vergleich der ACTH-Spiegel zwischen den Probanden, die mit Megestrol und solchen, die mit Placebo vorbehandelt waren, zeigte einen signifikant geringeren ACTH-Spiegel nach Megestrol-Vorbehandlung für beide Messungen (10.00h: $df=9, t=-2.68, P<0.03$ und 10.30h: $df=9, t=-3.4, P<0.001$).

Nach einer Stunde Ruhe (10.00h) war der mittlere Cortisol-Basissspiegel nach der Vorbehandlung mit Placebo 122.9 ± 42.8 ng/ml. Um 10.30h war der durchschnittliche Cortisol-Spiegel auf 95.9 ± 35.3 ng/ml abgesunken. Der jeweilige Cortisol-Spiegel nach Vorbehandlung mit Megestrol war 76.2 ± 27.0 ng/ml (10.00h) und 63.3 ± 27.7 ng/ml um 10.30h.

MANOVA, wiederum mit „Vorbehandlung“ als einem Eingruppierungsfaktor und „Zeit“ (10.00h+10.30h) als einem abhängigen Faktor, zeigte einen signifikanten Effekt in Bezug auf die Vorbehandlung ($df=2, F=28.1, P<0.001$) und einen signifikanten Effekt bzgl. der Zeit ($df=1, t=33.4, P<0.001$), aber nicht für die Wechselwirkung zwischen Vorbehandlung und Zeit ($df=2, F=2.9, P<0.08$).

Der Vergleich der Cortisol-Spiegel zwischen den Probanden, die mit Megestrol und solchen, die mit Placebo vorbehandelt waren, zeigte signifikante Unterschiede jeweils für beide Messungen (10.00h: $df=9, t=-2.90, P<0.02$ und 10.30h: $df=9, t=-2.48, P<0.05$).

ACTH und Cortisol nach CCK-4 Injektion:

Sowohl nach Vorbehandlung mit Megestrol als auch mit Placebo stiegen die ACTH und Cortisolspiegel nach Injektion von CCK-4 rasch an. Den höchsten Wert erreichte der ACTH-Spiegel in der 11.05h-Messung. Der Cortisolspiegel zeigte einen langsameren Anstieg als Antwort auf das CCK-4 und erreichte den höchsten Wert bei der Messung um 11.15h. Beide Hormonspiegel fielen

Abb. 4

ACTH-Spiegel (Mittelwert $\pm$ SEM) nach Vorbehandlung mit Megestrol versus Placebo.

Die CCK-4 Infusion wurde um 11.00 h verabreicht.

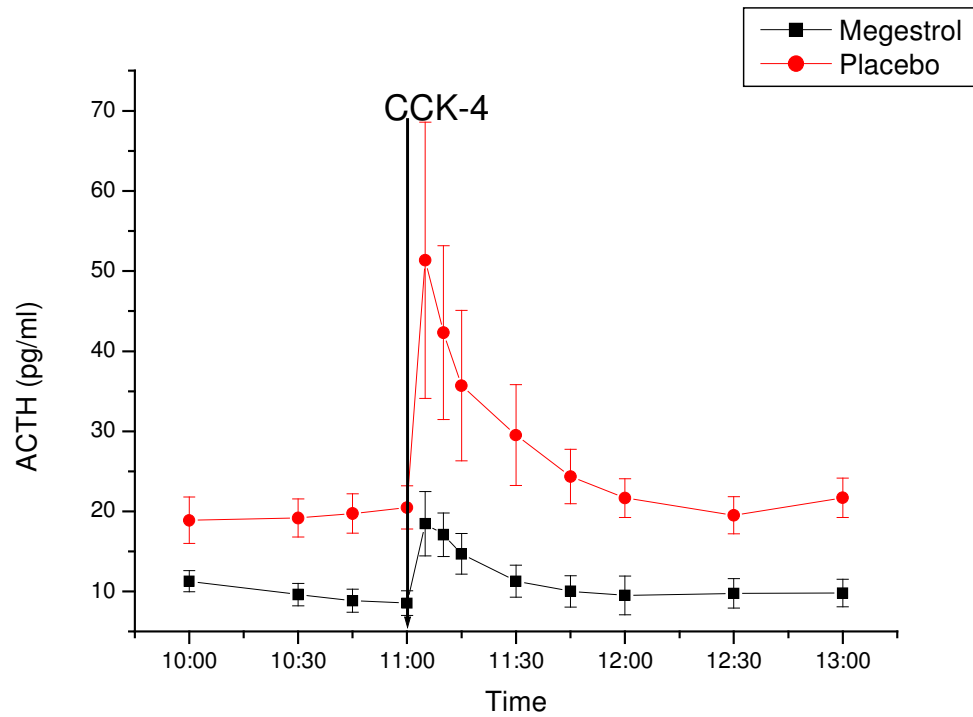
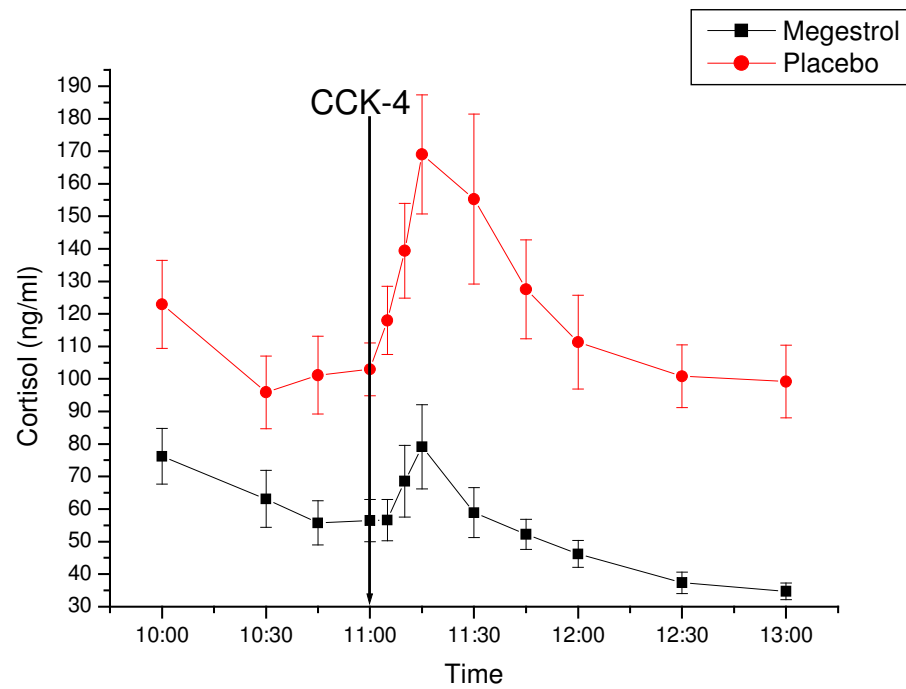


Abb. 5

Cortisolspiegel (Mittelwert $\pm$ SEM) nach Vorbehandlung mit Megestrol versus Placebo.

Die CCK-4 Infusion wurde um 11.00 h verabreicht.



allmählich bis zur Abschlussuntersuchung bis in den Basisspiegelbereich ab. Der Zeitverlauf der ACTH- und Cortisolspiegel ist in den Abbildungen 4 und 5 gezeigt

Unter Verwendung der ML Analyse fanden wir signifikante Haupteffekte sowie signifikante Interaktionseffekte zwischen Art der Behandlung und Zeit [Wilks's mult. Test of significance: effect of treatment: $F(2, 8) = 20.79$, $P = 0.001$; effect of phase: $F(2, 8) = 14.42$, $P = 0.002$; effect of treatment x time: $F(2, 8) = 6.17$, $P = 0.02$]. Sowohl die Basisspiegel von ACTH und Cortisol als auch die Spiegel nach Stimulation mit CCK-4 wichen je nach Vorbehandlung mit Megestrol oder Placebo voneinander ab (test with contrasts, $P < 0.05$).

Nach CCK-4 waren signifikante Unterschiede zum Basisspiegel lediglich für ACTH nach der Vorbehandlung mit Megestrol nachweisbar (test with contrasts, $P < 0.05$).

Des weiteren sahen wir einen signifikanten Haupteffekt sowie einen signifikanten Interaktionseffekt zwischen Behandlung und Zeit unter Verwendung der AUC Analyse [Wilks's mult. Test of significance: effect of treatment: $F(2, 8) = 21.36$, $P = 0.001$; effect of time: $F(2, 8) = 14.62$, $P = 0.002$; effect of treatment x time: $F(2, 8) = 25.53$, $P = 0.0001$]. Diese Effekte waren sowohl für ACTH als auch für Cortisol nachweisbar (univariate F tests, $P < 0.5$). Die Vorbehandlung mit Megestrol führte zu einer signifikanten Verminderung im Vergleich zu Placebo sowohl für die Basissekretion von ACTH und Cortisol als auch für die Sekretion nach Verabreichung von CCK-4 (test with contrasts, $P < 0.05$). Die Sekretion nach CCK-4 wich sowohl bei Megestrol als auch bei Placebo signifikant von der Baseline ab. Diese Unterschiede zwischen Basissekretion und der Sekretion nach CCK-4 waren bei der Vormedikation mit Megestrol wesentlich geringer als bei Placebo (test with contrasts, $P < 0.05$).

5. Diskussion

CCK-4 ist ein exogenes Panikogen, das verlässlich, dosisabhängig Panikattacken sowohl bei gesunden Probanden als auch bei Patienten mit Panikstörungen auslöst [Bradwejn *et al.*, 1991; de Montigny, 1989; Wiedemann *et al.*, 2001].

In dieser Studie wurde CCK-4 eingesetzt, um den Einfluss des Progesterons Megestrol auf CCK-4 induzierte Panikattacken zu untersuchen. Die wesentlichen Ergebnisse unserer Untersuchung lassen sich wie folgt zusammenfassen:

1. Die Vorbehandlung mit Megestrol führt zu einer signifikanten Reduktion der ACTH- und Cortisolspiegel
2. Die Vorbehandlung (Megestrol vs. Placebo) führte nicht zu signifikanten Unterschieden in der Häufigkeit von Panikattacken
3. Die Kombination von verschiedenen Kriterien für die Anwesenheit einer Panikattacke führte zu einem nichtsignifikanten Vorteil für Megestrol

Die CCK-4 Dosis, die in dieser Studie appliziert wurde (50 µg), war ausreichend, um eine Panikattacke bei 75% der männlichen Probanden zu provozieren. Diese Daten entsprechen vorherigen Untersuchungen [Bradwejn und Koszycki, 2001]. In dieser Studie wurde gezeigt, dass die Prämedikation mit Megestrol zu einer signifikanten Reduktion der ACTH- und Cortisol-Spiegel führte [Raedler *et al.*, 2003]. Gleichzeitig führte die Prämedikation mit Megestrol aber nicht zu einer signifikanten Reduktion der Symptome der durch CCK-4-induzierten Panikattacken [Raedler *et al.*, 2006].

Verschiedene Faktoren könnten für den fehlenden Unterschied bezüglich der Symptomkontrolle bei CCK-4-induzierten Panikattacken verantwortlich sein. Diese Studie wurde bei gesunden männlichen Probanden durchgeführt. Weibliche Probanden wurden von der Studie ausgeschlossen, um potenzielle modulatorische Effekte durch den weiblichen Reproduktionszyklus auf die

Regulation der hypothalamisch-hypophysär-adrenalen Achse und auf die Antwort auf die CCK-4-Stimulation auszuschließen. Des Weiteren wurden keine Patienten mit Panikstörungen untersucht. Für die Prävalenz und die Art und Ausprägung der Symptome bei Panikstörungen wurden geschlechtsspezifische Unterschiede beschrieben. So hatten in einer Studie von Sheikh und Mitarbeitern weibliche Probanden während einer Panikattacke öfter das Gefühl von Kurzatmigkeit, Atemnot oder Erstickungsgefühle als die männlichen Probanden [Sheikh *et al.*, 2002]. Dies könnte eine Erklärung für einige Unterschiede zwischen unseren Resultaten und vergleichbaren Studien darstellen [Le Melleo *et al.*, 2001].

Ein weiterer zu berücksichtigender Faktor ist, dass wir das Megestrol lediglich zu zwei Zeitpunkten verabreichten. Obwohl dieses Verabreichungsschema ausreichend war um eine signifikante Veränderung der Hormonspiegel herbeizuführen, ist für signifikante antipanische Effekte durch Megestrol möglicherweise eine längere Vorbehandlung erforderlich [Raedler *et al.*, 2006].

Außerdem ist zu berücksichtigen, dass wir eine relativ hohe Dosis von CCK-4 (50 µg) verwendet haben, welche zu einer starken Ausprägung der Panikstörung nach Gabe des CCK-4 führte. Diese hohe Dosis könnte modulatorische Effekte des Megestrols verdeckt haben, die bei einer geringeren Dosis von CCK-4 (z.B. 25 µg) messbar gewesen wären [Raedler *et al.*, 2006].

Klinische Beobachtungen lassen einen modulatorischen Effekt von Progesteron auf Panikstörungen vermuten. Die luteale Phase des weiblichen Zyklus ist initial durch hohe Spiegel an endogenem Progesteron mit anschließendem raschen Abfall des Progesteronspiegels während der prämenstruellen Phase gekennzeichnet. Frauen, die an Panikstörungen leiden, berichten regelmäßig über eine Verstärkung der Paniksymptome während der prämenstruellen Phase [Cook *et al.*, 1990; Kaspi *et al.*, 1994]. Die vorhandenen Daten zum Verlauf von Panikstörungen während der Schwangerschaft und der postpartalen Phase

sind nicht einheitlich [Altshuler *et al.*, 1998; Hertzberg und Wahlbeck, 1999; Northcott und Stein, 1994].

Die Schwangerschaft als eine Phase mit hohem Progesteronspiegel ist häufig durch eine Abschwächung der Paniksymptome gekennzeichnet [Cohen *et al.*, 1994a; Northcott und Stein, 1994; Villeponteaux *et al.*, 1992]. Die postpartale Phase ist durch einen raschen Abfall des Progesteronspiegels gekennzeichnet und ist durch eine Verstärkung oder Exazerbation der Panikstörung charakterisiert [Altshuler *et al.*, 1998; Cohen *et al.*, 1994b; Hertzberg und Wahlbeck 1999].

Le Melledo und Mitarbeiter [1999] verwendeten CCK-4, um die Effekte von Hormonen auf Panikstörungen bei Frauen zu untersuchen. In einer ersten Studie verglichen sie die Antwort auf CCK-4 während der Follikelphase, einer Phase mit niedrigem Progesteronspiegel mit der späten Lutealphase, einer Phase, die durch einen raschen Abfall des Progesteronspiegels gekennzeichnet ist. Sowohl gesunde weibliche Probanden als auch Patientinnen mit prämenstrueller dysphorischer Störung (PMDD) hatten eine höhere Frequenz und eine stärkere Ausprägung der Panikstörungen nach CCK-4 Gabe während der lutealen Phase.

Le Melledo und Mitarbeiter [2001] untersuchten des weiteren die Effekte von Progesteron in einer Gruppe von weiblichen Probanden mit bekannter Panikstörung. Alle Probanden wurden in der frühen follikulären Phase untersucht. Die Probanden wurden in einer doppelblinden Studie entweder mit Medroxyprogesteron oder mit Placebo für drei Tage vorbehandelt und anschließend einem Pentagastrin-Test (vergleichbar mit einer CCK-4-Injektion) unterzogen. Die Vorbehandlung mit Medroxyprogesteron resultiert in einer signifikanten Verminderung der Paniksymptome [Le Melledo *et al.*, 2001]. Während Medroxyprogesteron und Megestrol sich in ihren Effekten auf die hypothalamisch-hypophysär-adrenale Achse unterscheiden [Siminoski *et al.*, 1989], sind beide Substanzen Agonisten im Progesteronsystem. Diese Studien unterstützen das Konzept, dass Progesteronderivate einen protektiven Effekt

gegen Panikstörungen besitzen [Raedler *et al.*, 2006]. Die Mechanismen, die für die potentiellen anxiolytischen Effekte von Megestrol verantwortlich sind, bleiben unklar. Es wird angenommen, dass die anxiolytischen Effekte von neuroaktiven Steroiden (einschließlich Progesteron und Derivaten) durch eine Modulation des γ -Aminobuttersäure (GABA_A -) Rezeptors vermittelt werden [Bitran *et al.*, 1991,1995; Lambert *et al.*, 1995].

Die Behandlung mit Progesteron oder der Entzug von Progesteron hat einen nachweisbaren Effekt auf die pharmakologischen Eigenschaften des GABA_A -Rezeptors [Gulinello und Smith, 2003], und zwar im besonderen auf die Expression seiner alpha-4 Untereinheit [Gulinello *et al.*, 2001]. Bis jetzt ist es jedoch unbekannt, ob Megestrol auf den GABA_A -Rezeptor vergleichbare Effekte wie Progesteron oder andere Progesteronderivate besitzt.

Vorherige Studien beschrieben eine Zunahme des ACTH- und Cortisolspiegels nach CCK-4-Behandlung [de Montigny, 1989; Koszycki *et al.*, 1998; Wiedemann *et al.*, 2001; Zwanzger *et al.*, 2001]. Übereinstimmend mit diesen Beschreibungen fanden wir einen frühen maximalen Anstieg von ACTH 5 Minuten nach der Injektion von CCK-4. Andererseits stiegen die Cortisolspiegel erst ca. 15 Minuten nach Injektion von CCK-4 auf das Maximum an. Der Zeitpunkt des maximalen Anstiegs der ACTH- und Cortisolspiegel war unabhängig von der Vorbehandlung mit Megestrol oder Placebo [Raedler *et al.*, 2006] .

In unserer Studie hatte die Prämedikation mit Megestrol einen signifikanten Effekt auf die ACTH- und Cortisolspiegel und zwar sowohl auf die Basisspiegel als auch auf die Spiegel nach Stimulation mit CCK-4 [Raedler *et al.*, 2003, 2006]. Während die relativen Effekte der CCK-4-Stimulation auf die ACTH- und Cortisolspiegel unverändert blieben, führte die Vorbehandlung mit Megestrol zu einem signifikanten Absinken des Cortisol- und ACTH-Spiegels während der Untersuchung. Wiedemann und Mitarbeiter [1997] hatten bereits zuvor die Effekte von Progesteronagonisten und -antagonisten auf die

nächtlichen ACTH- und Cortisolspiegel untersucht. Mifepriston, ein Progesteronantagonist, führte zu erhöhten frühmorgendlichen ACTH- und Cortisolspiegeln. Auf der anderen Seite führte Megestrol zu einer Suppression des physiologischen, früh- morgendlichen Anstiegs des ACTH- und Cortisolspiegels [Wiedemann *et al.*, 1997].

Das Absenken der frühmorgendlichen ACTH- und Cortisolspiegel nach Vorbehandlung mit Megestrol wurde in einer zweiten Studie bestätigt [Wiedemann *et al.*, 1998]. *In vitro* zeigt Megestrol eine erwähnenswerte Affinität zum Glucocorticoidrezeptor [Kontula *et al.*, 1983]. Unter Verwendung von mit dem humanen Steroidrezeptor transfizierten Zellen, zeigte Megestrol einen starken agonistischen Effekt auf den Glucocorticoidrezeptor, während kein Effekt auf den Mineralcorticoidrezeptor nachweisbar war [Wiedemann *et al.*, 1998]. Diese Studie lässt vermuten, dass Megestrol zusätzlich zu seinen bekannten Effekten auf den Progesteronrezeptor auch agonistische Effekte auf den Glucocorticoidrezeptor besitzt. Deshalb sollte in der klinischen Anwendung von hohen Dosen von Megestrol ein Nebenwirkungsprofil wie bei einer systemischen Cortisonlangzeitbehandlung in Erwägung gezogen werden. Fälle von Cushing-Syndrom, Megestrol induziertem Diabetes mellitus und das Auftreten einer Nebennierenrindeninsuffizienz wurden in mehreren Fallberichten beschrieben [Mann *et al.*, 1997, Naing *et al.*, 1999]. Außerdem könnte eine Langzeitbehandlung mit hoher Dosis eine katabole Stoffwechsellage mit erhöhter Harnstoffausscheidung, eine Verstärkung der Katecholamineffekte durch periphere Vasokonstriktion und ein Ungleichgewicht im Na/K-Haushalt bewirken. CRF- und ACTH-Stimulationstests können hilfreich sein, um frühe Veränderungen im Steroidsystem zu identifizieren.

6. Schlussfolgerung

Megestrol ist ein synthetisches Progesteronderivat mit agonistischer Aktivität. Unsere hier vorgestellten Daten zeigen, dass Megestrol einen deutlichen Effekt auf die hypothalamisch-hypophysär-adrenale Achse hat. Megestrol hat sowohl einen Einfluss auf die Basisspiegel von ACTH und Cortisol als auch auf die Spiegel von ACTH und Cortisol nach Stimulation mit CCK-4. Im Gegensatz zu unseren Erwartungen führte die Vorbehandlung mit Megestrol lediglich zu einem Trend einer reduzierten Frequenz von Panikattacken nach CCK-4 Stimulation. Dies stellt am ehesten eine Folge der kleinen Untersuchungsgruppe von gesunden männlichen Probanden dar.

Da Panikstörungen häufiger bei Frauen auftreten, können geschlechtsspezifische Effekte nicht ausgeschlossen werden. Zudem könnte die relativ hohe Dosis von CCK-4 zu einem Ceiling-Effekt (Gewöhnungseffekt) in der Schwere der Symptome geführt haben, der mögliche Unterschiede in Abhängigkeit zu der Vorbehandlung verdeckt hat. Basierend auf unseren Ergebnissen scheinen weitere Studien zur Untersuchung des Effektes der Vorbehandlung mit Megestrol auf CCK-4-induzierte Panikattacken in einer größeren Studienpopulation unter Einschluss von Frauen und Patienten, die an Panikstörungen leiden, angezeigt.

7. Zusammenfassung

Megestrol vermindert die hormonelle Antwort auf CCK-4 induzierte Panikattacken.

Progestionale Hormone können anxiolytische Eigenschaften besitzen.

CCK-4 (Cholezystokinintetrapeptid) kann pharmakologisch benutzt werden, um Panikattacken sowohl in Normalpersonen als auch in Patienten, die an einer Panikstörung leiden, zu induzieren.

In dieser Arbeit verglichen wir die Effekte der Vorbehandlung mit dem progestionalen Hormon versus Placebo auf CCK-4 induzierte Panikstörungen und die Freisetzung von Stresshormonen bei gesunden männlichen Probanden. In einer doppelblinden balancierten Studie wurden zehn internistisch und psychiatrisch gesunde Probanden mit Placebo oder Megestrol 160 mg um 23.00h und 8.00h (□ 320 mg) vor Beginn des Experimentes vorbehandelt. Nach einer Stunde Ruhepause wurden zwischen 10.00h und 13.00h 12 Blutproben abgenommen und die ACTH- und Cortisolspiegel analysiert.

Um 11.00h wurde den Probanden 50 µg CCK4 intravenös injiziert. Klinische Kontrollen unter Einschluss der Acute Panic Inventory (API), der internationalen diagnostischen Checkliste (IDCL) sowie der visuellen Analogskala (VAS) für Angst und Anspannung wurden um 10.45h und um 11.10h durchgeführt.

CCK-4 führte zu einer signifikanten Steigerung von Angst und Anspannung. Die Vorbehandlung mit Megestrol zeigt keine signifikanten Effekte auf die klinischen Kontrolluntersuchungen. Sowohl die Basisspiegel von ACTH und Cortisol, sowie die nach Gabe von CCK-4 gemessenen ACTH- und Cortisolspiegel waren nach der Vorbehandlung mit Megestrol signifikant reduziert.

In einer Gruppe von gesunden männlichen Probanden hatte die Vorbehandlung mit Megestrol einen deutlichen Effekt auf die hypothalamisch - hypophysär-

adrenale Achse, während der klinische Effekt auf die Panikattacken schwach war.

Aufgrund unserer Ergebnisse erscheinen weitere Studien mit einer größeren Anzahl an Probanden, unter Einschluss sowohl von Frauen als auch von Patienten, die unter Panikstörungen leiden, gerechtfertigt.

8. Literaturverzeichnis

- Aborelius L, Owens MJ, Plotsky PM, Nemeroff CB (1999) The role of corticotropin-releasing factor in depression and anxiety disorders. *J. Endocrinol*; 160:1-12.
- Alexieva-Figusch J, Blankenstein MA, Hop WC, et al. (1984) Treatment of metastatic breast cancer patients with different dosages of megestrol acetate; dose relations, metabolic and endocrine effects. *Eur J Cancer Clin Oncol.*;20:33-40.
- Altshuler LL, Hendrick V, Cohen LS (1998) Course of mood and anxiety disorders during pregnancy and the postpartum period. *J Clin Psychiatry* 59(Suppl 2):29-33.
- Antoni FA, Hunter EFM, Lowry PJ, Noble JM, Seckl JR (1992) Atriopeptin: An endogenous corticotropin-release inhibiting hormone. *Endocrinology* ; 130:1753-1755.
- Arana GW, Baldessarini RJ, Ornstein M (1985) The dexamethasone suppression test for diagnosis and prognosis in psychiatry. Commentary and review. *Archives of general psychiatry* 42:1193-204.
- Biró É, Sarnyai Z, Penke B, Szabo G, Telegdy G (1993) Role of endogenous corticotropin-releasing factor in mediation of neuroendocrine and behavioral responses to cholecystokinin octapeptide sulfate ester in rats. *Neuroendocrinology* 57:340-345.
- Biró E, Gardi J, Vecsernyés M, Julesz J, Tóth G, Telegdy G (1996) The effect of atrial natriuretic peptide (ANP) on corticotropin releasing factor in brain of rats. *Life Sci*; 59:1351-1356.
- Bitran D, Hilvers RJ, Kellog CK (1991) Anxiolytic effects of 3 alpha-hydroxy-5 alpha(beta)-pregnan-20-one: Endogenous metabolites of progesterone that are active at the GABAA receptor. *Brain Res* 561:157-161.
- Bitran D, Shiekh M, McLeod M (1995) Anxiolytic effect of progesterone is mediated by the neurosteroid allopregnanolone at brain GABA A receptors. *J Neuroendocrinol* 7:171-177.

- Board F, Persky H, Hamburg DA (1956) Psychological stress and endocrine functions. *Psychosomatic Medicine*; 18:324-33.
- Bradwejn J, Koszycki D (2001) Cholecystokinin and panic disorder: Past and future clinical research strategies. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 234:19-27.
- Bradwejn J (1995) Cholecystokinin in panic disorder. In: Bradwejn J, Vasar E, editors. *Cholecystokinin and anxiety: from neuron to behavior*, Heidelberg: Springer; 73-86.
- Bradwejn J (1993) Neurobiological investigation into the role of cholecystonikinin in panic disorder. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*; 18:178-188.
- Bradwejn J, Koszycki D, Shriqui C (1991) Enhanced sensitivity to cholecystokinin tetrapeptide in panic disorder. Clinical and behavioral findings. *Arch Gen Psychiatry* ; 48:603-610.
- Cameron, O.G., M.A. Lee, G.C. Curtiss, D.S. McCann (1987) Endocrine and physiological changes during "spontaneous" panic attacks. *Psychoneuroendocrinology* 12: 321-331.
- Cohen LS, Sichel DA, Dimmock JA, Rosenbaum JF (1994a) Impact of pregnancy on panic disorder: A case series. *J Clin Psychiatry* 55:284-288.
- Cohen LS, Sichel DA, Dimmock JA, Rosenbaum JF (1994b) Postpartum course in women with preexisting panic disorder. *J Clin Psychiatry* 55:289-292.
- Colao A, Pivonello R, Ferone D, Faggiano A, Faccioli G, Di Somma C, Boudouresque F, Oliver C, Lombardi G (1998) Effect of corticotropin-releasing hormone on arginine vasopressin and atrial natriuretic factor in patients with Cushing's disease. *Clin. Endocrinol*;49:77-84.
- Cook BL, Noyes R Jr, Garvey MJ, Beach V, Sobotka J, Chaudhry D (1990) Anxiety and the menstrual cycle in panic disorder. *J Affect Disord* 19:221-226.
- Curtis AL, Lechner SM, Pavcovich LA, Valentino RJ (1997) Activation of the locus coeruleus noradrenergic system by intracoeular microinfusion

- of corticotropin-releasing factor: effects on discharge rate, cortical norepinephrine levels and cortical electroencephalographic activity. *J. Pharmacol Exp Ther*; 281:163-172.
- De Bold AJ (1985) Atrial natriuretic factor: A hormone produced by the heart. *Science*; 230:767-769.
 - De Kloet ER (1991) Brain corticosteroid receptor balance and homeostatic control. *Frontiers in Neuroendocrinology*; 12:95-164.
 - De Montigny C (1989) Cholecystokinin tetrapeptide induces panic-like attacks in healthy volunteers. *Archives of General Psychiatry*; 46:511-517.
 - De Souza EB & Grigoriadis DE (1995) Corticotropin-releasing factor: physiology, pharmacology, and role in central nervous system and immune disorders. *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*, pp 505-517. Eds FE Bloom & DJ Kupfer. New York: Raven Press
 - Dillon DJ, Gorman JM, Liebowitz MR, Fyer A, Klein DF (1987) Measurement of lactate-induced panic and anxiety. *Psychiatry Res* 20:97-105.
 - Dunn AJ, Berridge CW (1990) Physiological and behavioral responses to corticotropin-releasing factor administration: is CRF a mediator of anxiety or stress response? *Brain Res Rev*; 15:71-100.
 - Gardener DG, Gertz BJ, Deschepper CF, Kim DY (1988) Gene for the rat atrial natriuretic peptide is regulated by glucocorticoids in vitro. *J. Clin. Invest.*; 89:1275-1281.
 - Gorman JM, Kent JM, Sullivan GM, Coplan JD (2000) Neuroanatomical hypothesis of panic disorder, revised. *Am J Psychiatry* 157:493-505.
 - Gulinello M, Gong QH, Li X, Smith SS (2001) Short-term exposure to a neuroactive steroid increases $\alpha 4$ GABA(A) receptor subunit levels in association with increased anxiety in the female rat. *Brain Res* 910:55-66.

- Gulinello M, Smith SS (2003) Anxiogenic effects of neurosteroid exposure: Sex differences and altered GABA A receptor pharmacology in adult rats. *J. Pharmacol Exp Ther* 305:541-548.
- Harro J, Vasar E, Bradwejn J (1993) CCK in animal and human research on anxiety. *TIPS* ; 14:244-249.
- Heinrichs SC, Menzaghi F, Merlo Pich E, Britton KT, Koob GF (1995) The role of CRF in behavioral aspects of stress. *Annals of the New York Academy of Sciences*; 771:92-104.
- Herman JP, Dolgas CM, Marcinek R, Langub JR (1996) Expression and glucocorticoid regulation of natriuretic peptide clearance receptor (NPR-C) mRNA in rat brain and choroid plexus. *J. Chem. Neuroanat.*; 11:257-265.
- Hertzberg T, Wahlbeck K (1999) The impact of pregnancy and puerperium on panic disorder: A review . *J Psychosom Obstet Gynaecol* 20:59-64.
- Hettema JM, Neale MC, Kendler KS (2001) A review and metaanalysis of the genetic epidemiology of anxiety disorders. *Am J Psychiatry* 158:1568-1578.
- Hiller W, von Bose M, Dichtl G, Agerer D (1990) Reliability of checklist-guided diagnoses for DSM-III-R affective and anxiety disorders. *J Affect Disord* 0:235-247.
- Holsboer F. Neuroendocrinology of mood disorders (1995) In: *Psychopharmacology -The Fourth Generation of Progress* .Bloom FE, Kupfer DJ (Hrsg). New York : Raven Press, 957-70.
- Holsboer F, Sprengler D, Heuser I (1992) The role of corticotropin-releasing hormone in the pathogenesis of Cushing's disease, anorexia nervosa, alcoholism, affective disorders and dementia. *Prog. Brain Res.*; 93:385-417.
- Hedges J, Smith TW, Kosterlitz HW, Fothergill LA, Morgan BA, Morris HR (1975) Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. *Nature*; 264:568-70.

- Jahn H, Montkowski A, Knaudt K, Ströhle A, Kiefer F, Schick M, Wiedemann K (2001) α -Helical-corticotropin-releasing hormone reverses anxiogenic effects of C-type natriuretic peptide in rats. *Brain Research*; 893:21-28.
- Joels M, De Kloet E (1994) Mineralocorticoid and glucocorticoid receptors in the brain. Implications for ion permeability and transmitter systems. *Progress in Neurobiology*; 42:1-36.
- Johnson DE, Babaian RJ, Swanson DA, von Eschenbach AC, Wishnow KI, Tenney D (1988) Medical castration using megestrol acetate and minidose estrogen. *Urology*; 31:371-374.
- Joyce PR, Brindet PJ, Sellmann D, Donald RA, Elder PA (1987) The dexamethasone suppression test in psychiatry. *New Zealand medical journal* 100:173-175.
- Kaspi SP, Otto MW, Pollack MH, Eppinger S, Rosenbaum JF (1994) Premenstrual exacerbation of symptoms in women with panic disorder. *J Anxiety Disord* 8:131-138.
- Kellner M, Yassouridis A, Hua Y, Wendrich M, Jahn H, Wiedemann K (2002) Intravenous C-type peptide augments behavioral and endocrine effects of cholecystokinin tetrapeptide in healthy men. *Journal of Psychiatric Research*; 36:1-6.
- Kellner M, Diehl I, Knaudt K, Schöle C, Jahn H, Wiedemann K (1997) C-type natriuretic peptide exerts stimulatory effects on the corticotropin-releasing hormone-induced secretion of hormone in normal man. *European Journal of Endocrinology*; 136:388-93.
- Kellner M, Yassouridis A, Jahn H, Wiedemann K (1997) Influence of Clonidine on psychopathological, endocrine and respiratory effects of cholecystokinin tetrapeptide in patients with panic disorder. *Psychopharmacology*; 133:55-61.
- Kellner M, Herzog L, Yassouridis A, Holsboer F, Wiedemann K (1995) Possible role of natriuretic hormone in pituitary-adrenocortical unresponsiveness in lactate-induced panic. *Am. J. Psychiatry*; 152:1365-1367.

- Klein DF (1993) False suffocation alarms, spontaneous panics, and related conditions: An integrative hypothesis . Arch Gen Psychiatry 50:306-317.
- Kontula K, Paavonen T, Luukkainen T, Andersson LC (1983) Binding of progestins to the glucocorticoid receptor: Correlation to their glucocorticoid-like effects on *in vitro* functions of human mononuclear leukocytes. Biochem Pharmacol 32:1511-1518.
- Koszycki D, Zacharko RM, Le Mello JM, Bradwejn J (1998) Behavioral, cardiovascular, and neuroendocrine profiles following CCK-4 challenge in healthy volunteers: A comparison of panickers and nonpanickers. Depress Anxiety 8:1-7.
- Koszycki D, Zacharko RM, Le Mello JM, Young SN, Bradwejn J (1996) Effect of acute tryptophan depletion on behavioral, cardiovascular, and hormonal sensitivity to cholecystikinin-tetrapeptide challenge in healthy volunteers. Biological Psychiatry; 40:648-655.
- Lambert JJ, Belelli D, Hill-Venning C, Peters JA (1995) Neurosteroids and GABA_A receptor function. Trends Pharmacol Sci 16: 295-303.
- Le Mello JM, Jhangri GS, Lott P, Tait GR, McManus K, Geddes M, Chrapko W, Lara N (2001) Effect of medroxyprogesterone pretreatment on pentagastrin-induced panic symptoms in females with panic disorder. Psychiatry Res 101:237-242.
- Le Mello JM, Merani S, Koszycki D, Bellavance F, Palmour R, Gutkowska J, Steinberg S, Bichet DG, Bradwejn J (1999) Sensitivity to CCK-4 in women with and without premenstrual dysphoric disorder (PMDD) during their follicular and luteal phases. Neuropsychopharmacology 20:81-91.
- Leonard KN, Telch JM, Harrington PJ (1999) Dissociation in the laboratory: a comparison of strategies. Behavioral Research and Therapy; 37:49-61.
- Liebowitz ML, Gorman JM, Fyer AJ, Levitt M, Dillon D, Levy G, Appleby IL, Anderson S, Palij M, Davies SO, Klein DF (1985) Lactate provocation

of panic attacks: II: Biochemical and physiological findings. Arch Gen Psychiatry 42: 709-719.

- Loprinzi CL, Jensen MD, Jiang NS, Schaid DJ (1992) Effect of megestrol acetate on the human pituitary-adrenal axis. Mayo Clin Proc.;67:1160-1162.
- Lowe DG, Klisak I, Sparkes RS, Mohandas T, Goeddel DV (1990) Chromosomal distribution of three members of the human natriuretic peptide receptor/guanylyl cyclase gene family. Genomics; 8:304-312.
- Luby JL, Heffelfinger A, Mrakotsky C, Brown K, Hessler M, Spitznaagel E (2003) Alterations in stress cortisol reactivity in depressed preschoolers relative to psychiatric and no-disorder comparison groups. Arch Gen Psychiatry 60: 1248-1255.
- Mann M, Koller E, Murgo A, Malozowski S, Bacsanyi J, Leinung M (1997) Glucocorticoidlike activity of megestrol. A summary of Food and Drug Administration experience and a review of the literature. Arch Intern Med.;157:1651-1656.
- Naing KK, Dewar JA, Leese GP (1999) Megestrol acetate therapy and secondary adrenal suppression. Cancer; 86:1044-1049.
- Northcott CJ, Stein MB (1994) Panic disorder in pregnancy. J Clin Psychiatry 55:539-542.
- Nutt DJ, Lawson C (1992) Panic attacks - a neurochemical overview of models and mechanisms. Br J Psychiatr 144:1317-1319.
- Pigott TA (1999) Gender differences in the epidemiology and treatment of anxiety disorders. J Clin Psychiatry 60 (Suppl 18): 4-15.
- Plonsky PM (1991) Pathways to the secretion of adrenocorticotropin: A view from the portal. J Neuroendol; 3:1-9.
- Raedler TJ, Jahn H, Goedeken B, Gescher DM, Kellner M, Wiedemann K (2006) Megestrol attenuates the hormone response to CCK-4-induced panic attacks. Depress Anxiety 23:139-144
- Raedler TJ, Jahn H, Goedeken B, Gescher DM, Kellner M, Wiedemann K (2003) Acute effects of megestrol on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. Cancer Chemother Pharmacol 52: 482-486

- Rehfeld JF (1992) Cholecystokinin and anxiety, an overview. In: Dourish CT, Cooper SJ, Iverson SD, Iversen LL, editors. Multiple cholecystokinin receptors in CNS. Oxford University Press, pp. 117-20.
- Rehfeld JF, Hansen HF (1986) Characterization of procholecystokinin products in the porcine cerebral cortex: evidence of different processing pathways. *J Biol Chem*; 261:5832-40.
- Rehfeld JF (1978) Immonochemical studies on cholecystokinin. II. Distribution and molekular heterogenity in the central nervous system and small intestine of man and hog. *J Biol Chem*; 253: 4022-30.
- Rehfeld JF (1977) Gastrins und cholecystokinins in brain and gut. *Acta Pharmacol Tox*; 24:44.
- Rupprecht R (2003) Neuroactive steroids: Mechanisms of action and neuropsychopharmacological properties. *Psychoneuroendocrinology* 28:139-168.
- Rupprecht R, Barocka A, Pichl J (1988) Zusammenhänge zwischen klinisch-psychiatrischen Befunden und dem Dexamethson-Suppressionstest (DST) bei Depressionen. *Psychiatr Praxis* 15:142-145
- Samson WK (1992) Natriaretic peptides. A family of hormones. *Trends Endocrinol. Metab.*; 3:86-90.
- Sanchez MM, Noble PM, Lyon CK, Plotsky PM, Davis M, Nemeroff CB, Winslow JT (2005) Alterations in diurnal cortisol rhythm and acoustic startle response in nonhuman primates with adverse rearing. *Biol Psychiatry*. 57:373-381.
- Schreiber W, Lauer CJ, Krumrey K, Holsboer F, Krieg JC (1997) Dysregulation of the hypothalamic-adrenocortical system in panic disorder. *Neuropsychopharmacology*.
- Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorium P, Janavs J, Weiller E, Hergueta T, Baker R, Dunbar GC (1998) The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): The development and validation of structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clins Psychiatry* 59(Suppl 20):22-33.

- Sheikh JI, Leskin GA, Klein DF (2002) Gender differences in panic disorder : Findings from the National Comorbidity Survey. *Am J Psychiatry* 159: 55-58.
- Shlik J, Aluoja A, Vasar V, Vasar E, Podar T, Brandwejn J (1997) Effects of citalopram on behavioral, cardiovascular and neuroendocrine response to cholecystokinin tetrapeptide challenge in patients with panic disorder. *J. Psychiatry Neurosci*; 22:332-340.
- Sikic BI, Scudder SA, Ballon SC, et al. (1986). High-dose megestrol acetate therapy of ovarian carcinoma: a phase II study by the Northern California Oncology Group. *Semin Oncol*; 13(4 Suppl 4):26-32.
- Siminoski K, Goss P, Drucker DJ (1989) The Cushing syndrome induced by medroxyprogesterone acetate. *Ann Intern Med* 111: 758-760.
- Stuart NS, Warwick J, Blackledge GR, et al. (1996) A randomised phase III cross-over study of tamoxifen versus megestrol acetate in advanced and recurrent breast cancer. *Eur J Cancer*; 32A:1888-1892.
- Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H (1990) C-type natriuretic peptide (CNP): A new member of the natriuretic peptide family identified in porcine brain. *Biochem. Biophys. Res. Comm*; 168:863-870.
- Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H (1988) A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature*; 332:78-81.
- Tanaka I, Inagami T (1986) Release of immunoreactive natrial natriuretic factor from rat hypothalamus in vitro. *Eur. J. Pharmacol*; 122:353-355.
- Timpl P, Spanagel R, Sillaber I, Kresse A, Reul JMHM, Stalla GK, Blanquet V, Steckler T, Holsboer F, Wurst W (1998) Impaired stress response and reduced anxiety in mice lacking a functional corticotropin-releasing hormone receptor. *Nature Genetics* 19:162-166.
- Vale W, Spiess J, Rivier C, Rivier J (1981) Characterization of a 41-residue ovine hypothalamic peptide that stimulates secretion of corticotropin and β -endorphine. *Science*; 213:1394-7.
- Vanderhaeghen JJ, Signeau JC, Gepts W (1975) New peptide in the vertebrate CNS reacting with gastrin antibodies. *Nature*; 257:604-5.

- Villeponteaux VA, Lydiard RB, Laraia MT, Stuart GW, Ballenger JC (1992) The effects of pregnancy on preexisting panic disorder. *J Clin Psychiatry* 53:201-203.
- Wank S (1995) Cholecystokinin receptors. *Am J Physiol*; 269:G628-46.
- Wank SA, Pisegna JR, de Weerth A (1992) Brain and gastrointestinal cholecystokinin receptor family Structure and functional expression. *Proc Natl Acad Sci USA* 89:8691-8695.
- Weissmann MM, Bland RC, Canino GJ, Faravelli C, Greenwald S, Hwu HG, Joyce PR, Karam EG, Lee CK, Lellouch J, Lepine JP, Newman SC, Oakley-Browne MA, Rubio-Stipec M, Wells JF, Wickramaratne PJ, Wittchen HU, Yeh EK (1997) The cross-national epidemiology of panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 54:305-309.
- Wiedemann K, Jahn H, Yassouridis A, Kellner M (2001) Anxiolyticlike effects of natriuretic Peptide on Cholecystokinin Tetrapeptide-Induced Panic Attacks. *Arch Gen Psychiatry*; 58:371-377.
- Wiedemann K, Jahn H, Kellner M (2000) Beeinflussung der Angst durch Neuropeptide: Wirkungen von Corticotropin-Releasing Hormone, Cholecystokinin-Tetrapeptid und Natriuretischen Peptiden. *Nervenheilkunde*; 19:151-5.
- Wiedemann K, Jahn H, Kellner M (2000) Effects of natriuretic peptides upon HPA system activity and anxiety behaviour. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes (Review)*; 108:5-13.
- Wiedemann K, Hirschmann, Knaudt K, Rupprecht R, Seier FE, Holsboer F (1998) Sleep endocrine effects of megestrol acetate in healthy men. *J Neuroendocrinol* 10:719-727.
- Wiedemann K (1998) Effects of peptidergic factors in anxiety and stress. *Eur. Arch. Psychiat. Clin. Neuroscience*; 248:7.
- Wiedemann K, Lauer CJ, Hirschmann M, Knaudt K, Holsboer F (1997) Sleep-endocrine effects of mifepristone and megestrol acetate in healthy men. *Am J Physiol* 274:E 139-E 145.

- Wiedemann K, Herzog L, Kellner M (1995) Atrial natriuretic hormone inhibits corticotropin-releasing-hormone-induced prolactin release in man. *J Psychiat Res*; 29 :51-58.
- Woods SW, Charney DS, McPherson CA, Gradman AH, Heninger GR (1987) Situational panic attacks. *Arch Gen Psychiatry* 44:365-375.
- Wunderlich GR, Raymond R, DeSousa NJ, Nobrega JN, Vaccarino FJ (2002) Decreased CCK-B receptor binding in rat amygdala in animals demonstrating greater anxiety-like behavior. *Psychopharmacology*; 164:193-199.
- Yonkers KA (1997) Anxiety symptoms and anxiety disorders: How are they related to premenstrual disorders. *J Clin Psychiatry* 58(Suppl 3):62-67.
- Zwanzger P, Baghai TC, Schuele C, Strohle A, Padberg F, Kathmann N, Schwarz M, Moller HJ, Rupprecht R (2001) Vigabatrin decreases cholecystokinin-tetrapeptide (CCK-4) induced panic in healthy volunteers. *Neuropsychopharmacology* 25:699-703.

9. Anhang

Abkürzungen:

ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ANP	Atriales Natriuretisches Peptid
API	Acute Panic Inventory
BNP	Brain Natriuretic Peptide
CCK	Cholezystokinin
CCK-4	Cholezystokinintetrapeptid
CNP	C-type Natriuretic Peptide
CRH	Corticotropin-Releasing Hormon
GH	Wachstumshormon
HPA	Hypothalamisch-Hypophysär-Adrenales-System
IDCL	International Diagnostic Checklist
mCCP	Meta-Chloro-Phenyl-Piperazine
VAS	Visuelle Analog Skala
ZNS	Zentrales Nervensystem

Proband # _____

Initialen _____

Datum _____

Acute Panic Inventory (API)

Vor ____ / nach ____ CCK-4

	<i>Überhaupt nicht</i>	<i>leicht</i>	<i>mäßig</i>	<i>stark</i>
1. Verspüren Sie ein Ohnmachtsgefühl?	0	1	2	3
2. Habe Sie Angst zu sterben?	0	1	2	3
3. Sind Sie insgesamt furchtsam?	0	1	2	3
4. Haben Sie Herzklopfen?	0	1	2	3
5. Haben Sie Atembeschwerden oder atmen Sie schnell?	0	1	2	3
6. Haben Sie Harndrang?	0	1	2	3
7. Haben Sie Stuhldrang?	0	1	2	3
8. Fühlen Sie sich benommen oder schwindelig?	0	1	2	3
9. Fühlen Sie sich verwirrt?	0	1	2	3
10. Kommt Ihnen etwas unwirklich vor?	0	1	2	3
11. Kommt Ihnen Ihr Körper oder ein Teil Ihres Körpers wie losgelöst vor?	0	1	2	3
12. Ist es schwierig für Sie, sich zu konzentrieren?	0	1	2	3
13. Schwitzen Sie?	0	1	2	3
14. Ist es schwierig für Sie zu sprechen?	0	1	2	3
15. Wäre jetzt Ihre Arbeitsfähigkeit herabgesetzt?	0	1	2	3
16. Empfinden Sie irgendein Beben, Zittern oder Zucken?	0	1	2	3
17. Ist Ihnen übel?	0	1	2	3

Summe (1-17): _____

Proband # _____ Initialen _____ Datum _____

Panic Symptom Scale (PSS) / Vor ____ / nach ____ CCK-4
(IDCL)

Kodierungsmöglichkeiten:	0	überhaupt nicht
	1	leicht
	2	mäßig
	3	stark
	4	sehr stark

1. Herzklopfen oder beschleunigter Herzschlag_____
2. Schwitzen_____
3. Zittern oder Beben_____
4. Gefühl der Kurzatmigkeit oder Atemnot_____
5. Erstickungsgefühle_____
6. Schmerzen oder Beklemmungsgefühle in der Brust_____
7. Übelkeit oder Magen-Darm-Beschwerden_____
8. Schwindel, Unsicherheit, Benommenheit oder der Ohnmacht nahe sein_____
9. Gefühl der Unwirklichkeit oder sich losgelöst fühlen_____
10. Angst, die Kontrolle zu verlieren oder verrückt zu werden_____
11. Angst zu sterben_____
12. Taubheits- oder Kribbelgefühle_____
13. Hitzewallungen oder Kälteschauer_____
14. Angst, Furcht oder Besorgnis_____

Summen-Score (der Items # 1-13):_____

Summe der Items # 1-13 mit Scores ≥ 1 : _____

Panikattacke j/n (≥ 4 Items (# 1-13) ≥ 1 und Item # 14 ≥ 2): _____

Proband # _____ Initialen _____ Datum _____

Vor ____ / nach ____ CCK-4

Visuell-Analog-Skala (VAS) „Angst“

Bitte markieren Sie auf der Linie mit einem senkrechten Strich,
wie stark ist in diesem Moment Ihre **Angst** ist:

0 100

Gar keine Angst Stärkste vorstellbare Angst

Visuell-Analog-Skala (VAS) „Anspannung“

Bitte markieren Sie auf der Linie mit einem senkrechten Strich,
wie stark in diesem Moment Ihre **Anspannung** ist:

0 100

Gar keine Anspannung Stärkste vorstellbare Anspannung

Danksagung

Ich danke meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. Klaus Wiedemann für die wissenschaftliche Betreuung und die Möglichkeit zur Erstellung dieser Dissertation.

Insbesondere danke ich meinem Betreuer Herrn Dr. Thomas Raedler für seine wissenschaftliche Anleitung und große Unterstützung.

Ich danke Herrn Dr. Holger Jahn für die Formulierung und Einreichung des Ethikantrages.

Ich danke allen freiwilligen Probanden, die an dieser Studie teilgenommen haben. Mein Dank gilt zudem Frau Kloss, Frau Remmlinger-Martin und Frau Vergien für ihre sachkundige Assistenz bei der Analyse der Hormonspiegel und Herrn Alexander Yasouridis für seine Hilfe bei den statistischen Analysen.

Ich danke Herrn Dr. Helge Otto, Herrn Dr. Andreas Seidensticker, Frau Ilse Goedeken, Frau Regina und Herrn Michael Meyer für ihre Unterstützung bei den Übersetzungen, Korrekturlesungen und Erstellung der Abbildungen.

Lebenslauf

Name Birgit Goedeken

Anschrift Behringstr. 64
22763 Hamburg
Telefon 040/88 11 372

Geburtsdatum 13.Dezember 1963

Geburtsort Hamburg

Familienstand Ledig

Schulbildung 1970 – 1974 Grundschule Hamburg
1974 – 1983 Gymnasium Allee Altona
Juni 1983 Abitur

Studium 1983 – 1987 **Theologie und Journalistik**
Universität Hamburg; Zwischenprüfung April 1987

Stipendium 1983 – 1987 Förderung durch das Evangelische Studienwerk
Villigst

Berufsausbildung Juni 1987 – Juni 1989 **Ausbildung zur Kauffrau im Einzelhandel**

Berufstätigkeit Juli 1989 – März 2001 selbständig mit eigenem Geschäft für Tee und Naturspeisewaren.
April 2001 bis November 2003 Pflegehelferin im Alten- und Pflegeheim

Studium April 1997- Oktober 2003
Studium der Human-Medizin in Hamburg

Dissertation Bei Prof. Dr. Wiedemann, **Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie** UK Eppendorf;
Thema: Modulation der anxiogenen Wirkung von CCK-4 (Cholezystokinin-Tetrapeptid) durch Progesteron.

Ärztliche Tätigkeit Seit November 2003 Assistenzärztin in der
1. Medizinischen Abteilung, Gastroenterologie, CA Prof. Dr. Hagenmüller, AK Altona und
3. Medizinischen Abteilung, Zentrale Notaufnahme, CA Prof. Dr. v. Olshausen, AK Altona

Eidesstattliche Versicherung:

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 den benutzten Werken 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 einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Birgit Goedeken