

**Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
des Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Direktor Prof. Dr. Dieter Naber**

**Blockade humaner Mineralocorticoidrezeptoren:
Einfluss auf experimentell ausgelöste Panikattacken und
Stresshormonsekretion**

Dissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der medizinischen Fakultät der Universität Hamburg vorgelegt von

Maike Berit Koop
aus Hamburg

Hamburg, 2007

Angenommen vom Fachbereich Medizin
der Universität Hamburg am : 28.05.2008

Veröffentlicht mit Genehmigung des Fachbereiches
Medizin der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss; der die Vorsitzende: Prof. Dr. M. Kellner
Prüfungsausschuss: 2. Gutachter: Prof. Dr. C. Bamberger
Prüfungsausschuss: 3. Gutachter: Prof. Dr. K. Wiedemann

Inhaltsangabe

1. Einleitung	3-20
1.1. Die Neurobiologie der Angst	4
1.2. Limbisch-Hypothalamisch-Hypophysär-Adrenale-(LHPA)-Achse	9
1.3. Mineralocorticoidrezeptoren und Glucocorticoidrezeptoren	13
1.4. Angst und Mineralocorticoidrezeptoren	15
1.5. Experimentelle Panikprovokation	17
1.6. Ziel und Fragestellung	20
2. Probanden, Material und Methoden	21-30
2.1. Die Probanden	21
2.2. Ethik und Datenschutz	22
2.3. Versuchsaufbau	22
2.4. Medikation	24
2.5. Hormone	26
2.6. Skalen	28
2.7. Kreislaufparameter	29
2.8. Statistische Auswertung	30
3. Ergebnisse	31-37
3.1. Nebenwirkungen	31
3.2. Angst	31
3.3. Hormone	33
3.4. Kreislaufparameter	37

4. Diskussion	39-43
4.1. Angst	40
4.2. Hormone	42
4.3. Ausblick	43
5. Zusammenfassung	44
6. Anhang	45-65
6.1. Literaturverzeichnis	45
6.2. Abkürzungsverzeichnis	59
6.3. Danksagung	62
6.4. Curriculum vitae	64
6.5. Eidesstattliche Versicherung	65

1. Einleitung

Mehr als ein Viertel der Europäer leiden nach neuesten Erkenntnissen des European Brain Council (Andlin-Sobocki et al. 2005) unter psychischen Krankheiten. Das häufigste psychopathologische Syndrom mit der höchsten Lebenszeitprävalenz von 15 % umfasst die Gruppe der Angst- und Panikstörungen. Etwa 20 % der Betroffenen geben subjektive Beschwerden in einem behandlungsbedürftigen Ausmaß an. Unter dieses Ausmaß fallen vor allem die Panikstörungen mit einer Lebenszeitprävalenz von 2,5 – 3,5 %.

Grundlage dieser Erkrankungen ist, dass sich aus der Realangst, die als Alarmfunktion für den Organismus fungiert und Aktivitäten in Gang setzt, um drohende oder bestehende Gefahren zu beseitigen, eine pathologische Form entwickelt: Diese führt zu bestimmten Symptomen, wie z. B. zu Tachykardie, Hitzewallungen, Beklemmungsgefühlen, Zittern, Benommenheit, abdominellen Beschwerden und der Angst zu sterben (Möller et al. 2005) sowie zu einem Übermaß an Lähmung in Situationen, denen keine exogene Ursache zugrunde liegt. In den psychosozialen Bereichen des menschlichen Individuums können sich deshalb durch Vermeidungsverhalten, soziale Isolation und verminderte Belastbarkeit Konsequenzen, wie z. B. Arbeitsplatzverlust ergeben, die zu weiteren Erkrankungen, wie z. B. Depressionen und Suizidalität führen.

Studien an Tieren und gesunden Testpersonen sowie an Patienten mit Angst- und posttraumatischen Belastungsstörungen ergaben, dass Störungen in der Limbisch-Hypothalamisch-Hypophysären-Achse und den damit verbundenen hormonellen und vegetativen Veränderungen einen Baustein in der Pathogenese dieser Erkrankungen darstellen.

1.1. Die Neurobiologie der Angst

Jeder Organismus strebt nach Ausgeglichenheit in Form eines dynamischen Systems. Dies auch als Homöostase bezeichnete System wird durch unterschiedliche psychische und physiologische Vorkommnisse beeinflusst. Ein Ergebnis davon ist, dass unser Verhalten auf destabilisierende Ereignisse, die neu und damit noch keine kognitive Repräsentation im Gedächtnis haben, mit einem Anstieg an Erregung, Alarmbereitschaft, Vigilanz, Aufmerksamkeit und kognitiven Anpassungsprozessen einhergeht. Die vermittelnde Struktur von eingehender Information und nachfolgenden Prozessen ist das limbische System, welche Hippocampus, Amygdala und präfrontalen Kortex umfasst (Gorman et al. 2000; de Kloet et al. 2005).

Dieses dynamische System und seine Auswirkungen auf andere Körpersysteme finden sich auch bei dem Empfinden von Emotionen, wie z. B. Furcht oder Angst.

Das heutige Modell über die Prozesse bei Angst ist durch zahlreiche Tierversuche und Studien an Menschen entstanden und befindet sich ständig in der Weiterentwicklung.

Beteiligt an den Prozessen sind mehrere Organsysteme im menschlichen Körper: das zentrale Nervensystem (ZNS), besonders das limbische System als verarbeitende Struktur der eingehenden Information, sowie die Limbisch-Hypothalamisch-Hypophysäre-Adrenale-Achse (LHPA) und das autonome Nervensystem als Vermittler zur Peripherie des Körpers.

Diese Systeme werden nicht nur durch psychologische Reize, wie z. B. Angst oder Freude aktiviert, sondern auch durch Nahrungsaufnahme, Verletzungen und Infektionen. Dabei mediiert neben dem autonomen Nervensystem die LHPA-Achse die Stressantwort, um eine schnelle und adäquate Reaktion des Körpers auf einen endogenen oder exogenen Reiz zu ermöglichen (Ströhle 2003; de Kloet et al. 2005). Über Afferenzen von den Sinnesorganen und aus der Peripherie gelangen Informationen in das Zentrale Nervensystem und dort als erstes in den Thalamus (s. Abbildung 1.1).

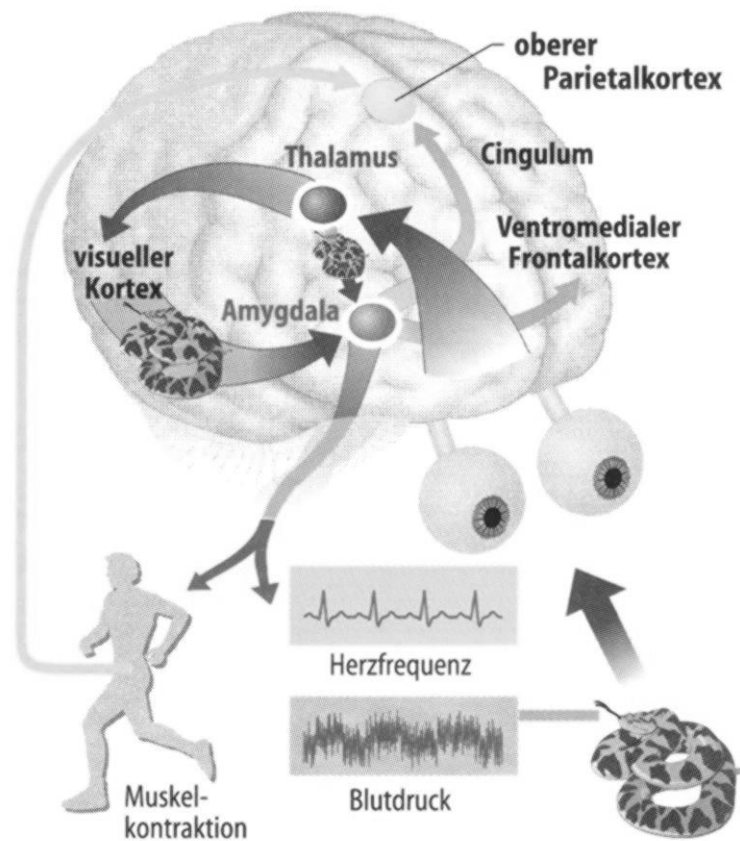


Abbildung 1.1: Unkonditionierte emotionale Furchtreaktionen mit motorischen, vegetativen und endokrinen Reaktionen. Die Reaktionen werden schnell und stereotyp über die thalamo-amygdalären Verbindungen und langsamer über die kortikalen Verbindungen zur Amygdala erzeugt. Die sensorische Information vom Thalamus zur Amygdala ist schemenhaft und auf den biologischen Sachverhalt reduziert (z. B. grobe Konturen einer Schlange), die vom Kortex ist präzise. Die Information gelangt von der Amygdala in den ventromedialen Frontalkortex, wo die Entscheidung über die Bewegung fällt. Exekutive Aufmerksamkeitsfunktionen werden über das Cingulum aktiviert.

aus (Birbaumer and Schmidt 2006)

Der Thalamus ist Teil des Diencephalon und der größte Kernkomplex des Zwischenhirns. Er bildet mit dem Kortex eine funktionelle Einheit, da fast alle sensorischen Afferenzen in den Nuclei thalami umgeschaltet werden, bevor sie weitergeleitet werden. Durch diese funktionelle Verbindung haben die thalamischen Kerne eine zentrale Rolle in der Steuerung von Aufmerksamkeitsverhalten und der rhythmischen elektrischen Aktivität des Telencephalons. Die ventralen Kerne erhalten aus den Basalganglien des Hirnstammes und aus dem Telencephalon Informationen, sie steuern die motorische Aufmerksamkeit und Planung. Der anteriore Teil des Thalamus ist Teil des limbischen Systems. Der Hippocampus

projiziert in die Kerne der Amygdala (Gorman et al. 2000). In einer Gefahrensituation, wie bei Angst, aktiviert der Thalamus zwei Schaltkreise: Die sensomotorischen Informationen werden zum Thalamus geleitet, dort umgeschaltet, gelangen sie u. a. zum Gyrus postcentralis im Cortex, der für die Verarbeitung der somatosensorischen Eindrücke zuständig ist. Hier findet ein Abgleich mit vorverarbeiteten, schon mit emotionalen und Gedächtnisinhalten verknüpften sensorischen Informationen statt, die dann direkt zum Hypothalamus übermittelt werden und Einfluss auf endokrine und autonome Prozesse nehmen. Dieser Weg der Verarbeitung, der die Anpassung der schnellen Reaktion (s. u.) vornimmt, dauert verhältnismäßig lange, zu lange, um bei Bedrohung eine adäquate und sofortige Reaktion auszulösen (s. Abbildung 1.2). Deswegen aktiviert der Thalamus zeitgleich eine schnellere Verbindung, welche Neurone im paraventriculären Kern und in der Amygdala sowie Neurone im Locus coeruleus und im Hirnstamm anspricht (de Kloet 2004). Dadurch werden die Amygdala, welche modulierend auf die LHPA-Achse wirkt und das autonome Nervensystem aktiviert und die peripheren Körpersysteme angeregt, um den Körper auf eine Flucht oder Verteidigung vorzubereiten (Gorman et al. 2000; de Kloet et al. 2005)(s. Abbildung 1.1 und 1.2).

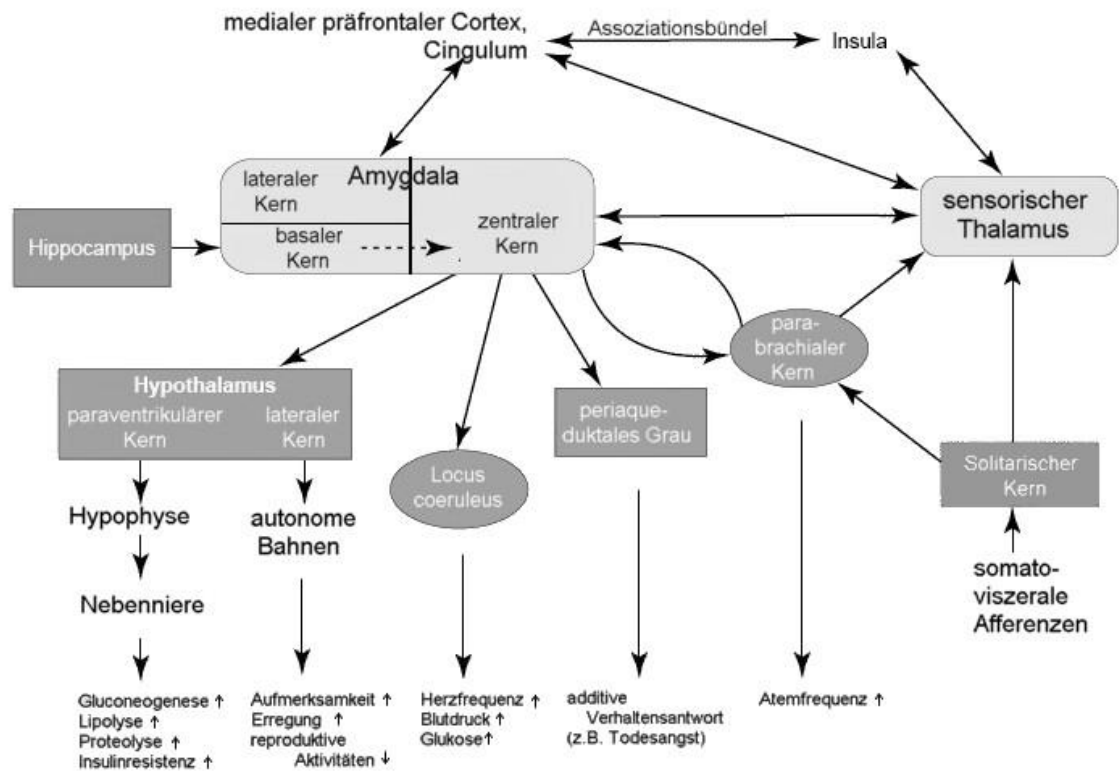


Abbildung 1.2: Neuroanatomische Verarbeitung eingehender somatoviszeraler Informationen

modifiziert (Gorman et al. 2000; Ströhle 2003)

Die Amygdala ist Bestandteil des limbischen Systems und sorgt durch ihre zahlreichen Verbindungen zu anderen Strukturen des limbischen Systems, des Hirnstamms und des primär somatosensorischen Kortex für die Integration von Gedächtnisinhalten, für die Anpassung von Emotionen sowie für die Anpassung an die innere Umwelt und beeinflusst somatomotorische, endokrine und autonome Prozesse. Die Vielzahl an Funktionen spiegelt sich auch in ihrer biochemischen Heterogenität wider: Es finden sich cholinerge, opioiderge, dopaminerge und adrenerge Transmitter und verschiedene Neuropeptide.

Die kortikomedialen Kerne der Amygdala haben Verbindungen zum Hirnstamm und regulieren das autonome Nervensystem. Über direkte Verbindungen zum Hypothalamus sowie über den Fornix, der via Hippocampus und Thalamus ebenfalls im Hypothalamus endet, gelangen die Informationen aus der Amygdala in den Hypothalamus, der das Hauptkoordinations- und Reflexzentrum für einige Empfindungen und ein Kontrollzentrum für das vegetative Nervensystem darstellt (s. Abbildung 1.2).

Der Hypothalamus erhält nicht nur Afferenzen aus dem limbischen System und dem Telencephalon, sondern auch aus einer Region in der Nähe des dritten Ventrikels, der die Blut-Hirn-Schranke fehlt. Die Neurone in dieser Region können dadurch verschiedene Parameter im Blut wahrnehmen. Darunter fallen z. B. die Osmolalität und Temperatur des Blutes sowie die Konzentrationen von Hormonen und pyrogenen Stoffen. Sie sind damit an der Regulation der hormonellen Synthesefunktion des Hypothalamus beteiligt, indem sie die Informationen aus dem Blutkreislauf weiterleiten.

Dieses ausgeprägte neuronale Kommunikationssystem des Hypothalamus ist für die Feinabstimmung einer Antwort auf emotionale und physische Stressoren zuständig. Die Sympathikusaktivierung über den lateralen Kern des Hypothalamus (Gorman et al. 2000) führt zu einer erhöhten Erregung und einer erhöhten Aufmerksamkeitsfokussierung, während reproduktive Aktivitäten, wie Schlaf gehemmt werden. Über den parabrachialen Kern und den Locus coeruleus im Hirnstamm werden Herzfrequenz, Blutdruck und Atmung erhöht und die nötigen Energien mittels Gluconeogenese bereitgestellt (Gorman et al. 2000; Ströhle 2003; de Kloet 2004) (s. Abbildung 1.2).

1.2. Limbisch-Hypothalamisch-Hypophysär-Adrenale-(LHPA)-Achse

Neben dem ausgeprägten neuronalen Kommunikationssystem des Hypothalamus findet sich auch eine humorale Kommunikation. Diese dient der raschen Aktivierung der Limbisch-Hypothalamisch-Hypophysär-Adrenalen (LHPA)-Achse und ermöglicht ebenso, wie die neuronale Kommunikation des Hypothalamus, die Bereitstellung von Energiereserven (s. Abbildung 1.2)(Gorman et al. 2000; Ströhle 2002).

Man unterscheidet im Hypothalamus zwei neuroendokrine Systeme: Das eine System ist für die Bildung des antidiuretischen Hormon ADH und Oxytocin zuständig; das andere System umfasst neuroendokrine Neurone, die Steuerhormone für den Hypophysenvorderlappen produzieren, u. a. das Corticotropin-Releasing-Hormone (CRH) (Rivier and Lee 1996), welches eine Rolle in der LHPA-Achse spielt. Die Axone dieser Neurone ziehen in das Infundibulum und enden in einem Kapillarplexus im distalen Teil der Neurohypophyse. Dort regulieren die Steuerhormone in hoher Konzentration die Synthese und Sekretion von Steuer- und Effektorhormonen in der Hypophyse.

In der Adenohypophyse wird durch das CRH die Synthese des Pro-Opio-Melano-Cortin (POMC) reguliert, welches ein Vorläufermolekül vom adrenocorticotropen Hormon (ACTH), vom α -Melanotropin und vom β -Endorphin ist. Die adenohypophysären Hormone gelangen dann über die Blutbahn zu ihren Effektororganen.

Im Falle eines Stressreizes kommt es durch die Aktivierung des Limbischen Systems zu einer Aktivierung des Hypothalamus mit vermehrter Ausschüttung von CRH aus den paraventriculären Neuronen (Rivier and Lee 1996). Dieses CRH bindet in der Adenohypophyse an die Rezeptoren seiner Zielzellen (Aguilera et al. 2001) und sorgt so für die Ausschüttung der aus POMC gebildeten Hormone.

ACTH gelangt über den Blutkreislauf in die Nebennieren und stimuliert dort die Steroidproduktion der Nebennierenrinde. Der wichtigste Vertreter der Steroide beim Menschen ist das Cortisol. ACTH führt innerhalb von Minuten zu einer Steigerung der Cortisolsynthese und – sekretion (beim Tier Cortiscosteron). Der Regelkreislauf der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden- (HPA) Achse ist in Abbildung 1.3 dargestellt.

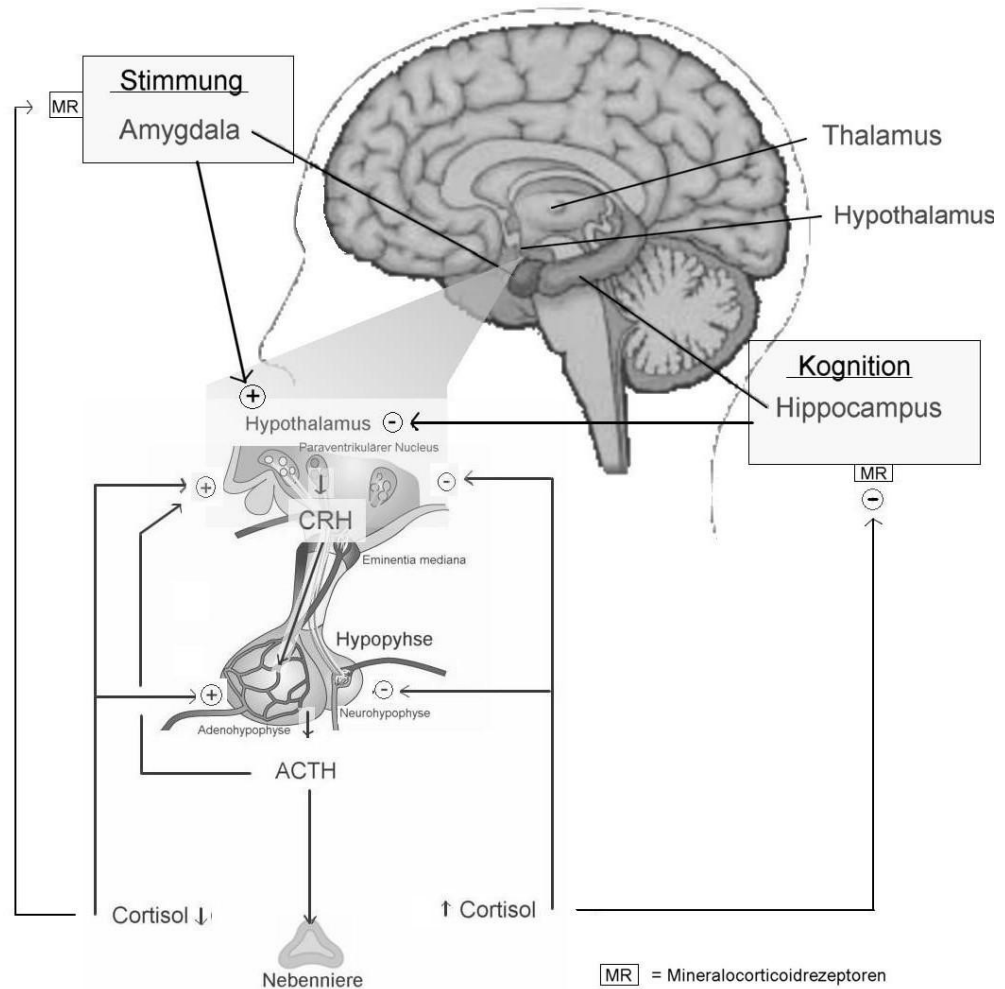


Abbildung 1.3: Schematische Darstellung der LHPA-Achse und des negativen Feedback-Mechanismus zur Regulation des peripheren Cortisol-Spiegels.

modifiziert aus (Internet a; Internet b; Internet c)

Cortisol steigert in der Leber Lipolyse und Gluconeogenese, die Proteolyse am Muskel sowie die Insulinresistenz der Zellen (antianabole Wirkung), um schnelle Energiereserven bereitzustellen und die Stress-Situation zu bewältigen (Sapolsky et al. 2000; Ströhle 2003). Zudem beeinflusst Cortisol kognitive Funktionen und ist an der Gedächtnisbildung beteiligt (Belanoff et al. 2001). Cortisol wirkt über zwei Rezeptoren, den Mineralocorticoidrezeptoren (MR) und den Glucocorticoidrezeptoren (GR) (de Kloet et al. 1998; de Kloet et al. 2005).

Das Zusammenspiel des Limbischen Systems, der HPA-Achse und des autonomen Nervensystems ermöglicht dem Lebewesen eine schnelle und effiziente Reaktion des

Organismus auf physische Reize, wie Nahrungsaufnahme, Verletzungen, Infektionen, aber auch auf psychosoziale Faktoren, wie Ärger, Furcht oder Freude.

Zu den bereits unter 1.1 beschriebenen funktionellen Strukturen des Limbischen Systems gehört auch der Hippocampus. Es wird ihm eine entscheidende Rolle bei der Regulation der LHPA-Achse in Form einer negativen Feedback-Hemmung über GR, besonders aber über MR zugeschrieben (de Kloet et al. 1998; Goldman and Wood 2000) (s. Abbildung 1.3).

Der Hippocampus stellt sich als Neuronenformation des Temporallappens auf den medialen Seiten beider Gehirnhemisphären dar. Er bildet ein großes Integrationsgebiet, das in zahlreichen Schaltkreisen die ihm zugeleiteten Informationen verarbeitet. Zahlreiche Interneurone unterschiedlicher Neuropeptide können durch Begrenzung ihres Axonterminationsgebietes auf spezifische Afferenzonen im Hippocampus gezielt die Entladung der Pyramidenzellen des dreischichtigen Allocortex kontrollieren.

Der Hippocampus stellt das Areal mit der höchsten Dichte an Glucocorticoid- und Mineralocorticoidrezeptoren im Gehirn dar (de Kloet et al. 1998; de Kloet et al. 2005) und gilt als besonders glucocorticoidempfindlich (McEwen 1999; McEwen 2002a; McEwen 2002b). MR finden sich fast ausschließlich im Hippocampus, während GR diffus in verschiedenen Hirnarealen verstreut exprimiert werden (de Kloet et al. 1998; Sanchez et al. 2000; de Kloet et al. 2005). Der Hippocampus moduliert die LHPA-Achse. Hippocampektomien bei Tieren zeigten eine vierfache Steigerung der mRNA-Expression von CRH und damit eine Aktivierung der LHPA-Achse (Herman et al. 1989).

Der Hippocampus kontrolliert den Hypothalamus, der gemeinsam mit der Hypophyse die zentrale Vermittlungsstelle zwischen ZNS und Endokrinium darstellt und im Dienst zahlreicher vegetativer Funktionen, wie Schlaf-Wach-Rhythmus, Erregung, Kreislauf, Stress und Aufmerksamkeit, tätig ist.

Die Aktivität der LHPA-Achse unterliegt mehreren Regulationsprinzipien. Ihre Aktivität wird gesteuert durch 1) endogene (Zirkadianik), 2) exogene (z. B. Stress, Nahrungsaufnahme, körperliche Aktivität) Einflüsse und 3) corticosteroidale Feedbackmechanismen (s. Abbildung 1.3).

Der zentrale zirkadiane Rhythmus steuert den Blutcortisolspiegel durch Modifikation von Amplitude und Anzahl der pulsatilen CRH- bzw. ACTH-Sekretion. Die Cortisolsekretion folgt daher einem stabilen zirkadianen Rhythmus mit sekretorischen Episoden, die in den frühen Morgenstunden eine höhere Frequenz und Amplitude haben, während sie über den Tag hinweg abnehmen und gegen ein Uhr nachts ihren maximalen Tiefpunkt erreichen. Der zirkadiane Rhythmus ist sehr stabil und wird nur langsam von äußeren Faktoren beeinflusst.

Unabhängig vom zirkadianen Rhythmus unterliegt der Cortisolspiegel intra- und interindividuellen Schwankungen, da Reize, wie Nahrungsaufnahme, körperliche Anstrengung, Krankheit, aber auch Ärger, Furcht oder Freude eine Aktivierung der LHPA-Achse hervorrufen können. Akute Stress-Situationen psychischer oder physischer Ursache können so innerhalb von Minuten eine gesteigerte Cortisolsekretion auslösen.

Als weiteres wichtiges Regulationsprinzip existiert ein Glucocorticoid-Feedbackmechanismus, der inhibierend auf Hypophyse, Hypothalamus und Hippocampus wirkt (Keller-Wood and Dallman 1984; Jacobson and Sapolsky 1991) (s. Abbildung 1.3).

Cortisol als körpereigenes Glucocorticoid und wichtigster Effektor der Stressachse spielt hier eine besondere Rolle. Es reguliert die Genexpression für Peptide im Hypothalamus, die Peptidausschüttung der Eminentia mediana und die corticotrope Aktivität der Hypophyse durch einen klassischen negativen Feedback-Mechanismus (de Kloet et al. 1998) und koppelt zusätzlich auf hippocampaler Ebene zurück (Herman et al. 1989).

Störungen in der LHPA-Achse und der Cortisolregulation kennzeichnen vor allem Angst- und Stimmungserkrankungen. So geht ein erhöhter Cortisolspiegel mit Defiziten hippocampal assoziierter Gedächtnisleistungen (Lupien et al. 1997; Newcomer et al. 1999; de Kloet et al. 2002) und mit depressiven Symptomen einher (de Kloet 1991; Holsboer and Barden 1996), während erniedrigte Cortisolspiegel bei Patienten mit Posttraumatischer Belastungsstörung (PTSD) gefunden werden (Kellner and Yehuda 1999).

1.3. Mineralocorticoidrezeptoren und Glucocorticoidrezeptoren

Steroidhormone vermitteln ihre Wirkung über intrazelluläre Rezeptoren. Im Falle der Corticosteroide sind dies der Mineralocorticoidrezeptor (MR) und der Glucocorticoidrezeptor (GR). Beide steigern oder hemmen die Transkriptionsrate von spezifischen Zielgenen (de Kloet et al. 2005).

MR - auch Typ-1-Rezeptoren genannt - werden überwiegend im Hippocampus (Arriza et al. 1987; de Kloet et al. 1998; Sanchez et al. 2000; de Kloet et al. 2005) exprimiert, zusätzlich finden sie sich auch in anderen Bereichen des limbischen Systems und im Hypothalamus (Arvat et al. 2001).

GR (Typ-2 Rezeptoren) zeigen eine viel diffusere Verbreitung in den Neuronen und Gliazellen des ZNS sowie in der Peripherie (Reul and de Kloet 1985; de Kloet et al. 2005): Sie werden zahlreich im limbischen System, in den paraventriculären und supraoptischen Kernen und im Hirnstamm exprimiert (de Kloet 1991).

MR sind besonders glucocorticoidempfindlich (McEwen 1999; McEwen 2002a; McEwen 2002b) und haben eine bis zu 10fach höhere Affinität zu Cortisol als GR unter basalen Bedingungen (de Kloet et al. 2005). Sie sind deswegen zu 80 % am circadianen Nadir besetzt (Arriza et al. 1987; de Kloet et al. 1998; Reul et al. 2000; de Kloet et al. 2005). Dagegen sind die GR nur zu 10 % besetzt. Tierversuche von Arvat et al. (2001) und de Kloet et al. (2005) lassen darauf schließen, dass MR eine proaktive Rolle in der Erhaltung basaler LHPA-Aktivität durch tonisch inhibierende Projektionen in dem paraventriculären Kern haben. MR stabilisieren die Erregbarkeit in der Zelle und im hippocampalen Kreislauf (de Kloet 2004).

GR soll für die stressinduzierte Aktivität zuständig sein: Ihre Expressierung wird durch einen excitatorischen Stimulus, wie gesteigerte Glucocorticoidkonzentrationen, erhöht. Das Monodimer des GR interagiert mit den Transkriptionsfaktoren, unterdrückt damit die stress-induzierte gesteigerte Peptidsynthese von CRH und beendet die Stressreaktion (de Kloet 2004). Damit fällt den GR nicht nur die Aufgabe zu, den Organismus auf eine Stress-Situation einzustellen, sondern auch mit den MR zusammen die Stressantwort des Körpers zu beenden (de Kloet et al. 1998; Arvat et al. 2001; Ströhle 2003).

Die hippocampalen MR fungieren als zentrale Vermittlungsstelle zur Regulation der basalen HPA-Achsen-Aktivität (Arvat et al. 2001; de Kloet et al. 2005). Eine chronische Stimulation mit Glucocorticoiden führt zu einer Herunterregulierung der GR bei gleichzeitig verstärkter Expression der MR und damit zu einer Hyperaktivität der basalen HPA-Achse bei gleichzeitig normaler Stressantwort (de Kloet 1991; Meyer et al. 2001).

Die Blockade hippocampaler MR bei Tieren führte nicht nur basal zu insgesamt erhöhten Corticosteron-Werten, sondern auch zu einer deutlich verstärkten und verlängerten Antwort auf Stressreize (de Kloet 1991).

Studien mit dem MR-Antagonisten Spironolacton führten zu einem erhöhten Anstieg von Cortisol (Deuschle et al. 1998; Young et al. 1998; Heuser et al. 2000a; Heuser et al. 2000b; Arvat et al. 2001; Kellner et al. 2002a), aber nur in wenigen Studien zu einer Erhöhung von ACTH (Young et al. 1998; Arvat et al. 2001; Kellner et al. 2002a). Anschließende Stressreize lösten während der Blockade hippocampaler MR deutlich verstärkte und verlängerte Glucocorticoidantworten aus (de Kloet 1991; Heuser et al. 2000a; Heuser et al. 2000b; Arvat et al. 2001; Kellner et al. 2002a; Kellner et al. 2002b; Wellhoener et al. 2004).

Diese Studien lassen darauf deuten, dass ein MR-Antagonist die basale Aktivität der LHPA-Achse erhöht. Dodt et al. (1993) sowie Born et al. (1997) konnten mit Canrenoat, dem 1. Metaboliten von Spironolacton, die inhibitorische Wirkung der hippocampalen MR in der frühen Schlafphase aufheben.

Studien mit dem MR-Agonisten Fludrocortison, welches MR stimuliert, führten zu einer Hemmung der Sekretion von ACTH und Cortisol (Steiger et al. 1993; Otte et al. 2003a) und damit zu einer verminderten Aktivität der LHPA-Achse.

Man schreibt deshalb den MR eine prominente Rolle in der Regulation der HPA-Achse während der zirkadianen Rhythmik zu (Reul et al. 1997; Arvat et al. 2001; Kalman and Spencer 2002; de Kloet 2004).

1.4. Angst und Mineralocorticoidrezeptoren

Angsterkrankungen, u. a. auch posttraumatische Belastungsstörungen (PTSD) sind durch Störungen der Cortisolregulation gekennzeichnet (Kellner and Yehuda 1999; Gorman et al. 2000; de Kloet et al. 2005).

Bei Patienten mit einer Panikstörung zeigen sich nur geringe Veränderungen in der basalen HPA-Aktivität, allerdings wurde ein Trend zu erhöhten nächtlichen Cortisolkonzentrationen und einer größeren Amplitude der ultradianen Sekretionspulse bei gleichbleibender Frequenz beobachtet (Abelson and Curtis 1996). Im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden unterscheiden sich die Cortisolkonzentrationen nicht, lediglich im Vergleich zu Depressionserkrankten fällt eine Hypocortisolämie auf (Curtis et al. 1982). Die Ergebnisse zu Cortisolkonzentrationen während einer Panikattacke sind sehr inkongruent: Es fanden sich bei spontan auftretenden Attacken außerhalb der Klinik erhöhte Werte, während spontane Attacken in der Klinik keine Veränderungen zeigten. Im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden haben Patienten mit einer Panikstörung eine abgeschwächte ACTH-Antwort auf CRH (Ströhle 2003). Zusätzlich ist die Anzahl der lymphozytären GR erhöht, und es wurde eine vermehrte Freisetzung von atrialem natriuretischen Peptid (ANP) nach laktatinduzierter Panikattacke gefunden (Kellner et al. 1995).

Patienten mit PTSD ähneln in ihrer Reaktion auf CRH den Patienten mit einer Panikstörung. Auch hier finden sich Hinweise auf eine GR-Überaktivität aufgrund vermehrter lymphozytärer GR. Allerdings zeigen PTSD-Erkrankte eine verminderte 24h-Cortisol-Sekretion und niedrigere basale Cortisolkonzentrationen (Kellner and Yehuda 1999; Ströhle 2003; de Kloet et al. 2005).

Bisher ist die Rolle des MR bei Angsterkrankungen und PTSD noch zu ungenügend charakterisiert, um einen Zusammenhang zwischen diesen Erkrankungen und einer Veränderung hippocampaler MR zu postulieren.

In Tierstudien hat man zeigen können, dass eine Blockade hippocampaler MR mittels Spironolacton eine anxiolytische Wirkung hat (Korte et al. 1995; Smythe et al. 1997; Bitran et al. 1998; Pace and Spencer 2005). Die Tiere wurden verschiedenen Vorbehandlungen ausgesetzt und anschließend entsprechend der jeweiligen

Fragestellung verschiedenen Stressreizen. Korte et al. (1995) konditionierten ihre Tiere zunächst auf einen elektronischen Stimulus, bevor sie der Immobilität bzw. der Undurchdringbarkeit eines Irrgarten ausgesetzt wurden. Bitran et al. (1998) setzten ihre Tiere ebenfalls nach einem Elektroschock in einen Irrgarten. Zusätzlich brachten sie die Tiere aber noch in das sogenannte „Offene Feld“. Bitran et al. (1998) konnten zeigen, dass der anxiolytische Effekt des MR-Antagonisten dosisabhängig ist. Dies bestätigte die Studie von Smythe et al. (1997), die ebenfalls einen dosisabhängigen Effekt zeigen konnten. Bei allen Tierstudien hatte die Gabe eines GR-Antagonisten keinen anxiolytischen Effekt. Die Verum-Gruppe unterschied sich nicht von der Placebo-Gruppe. Auch die Kombination von MR- und GR-Antagonisten hatte keinen anxiolytischen Effekt zur Folge (Smythe et al. 1997; Bitran et al. 1998).

Die verschiedenen Stressreize führten zu einer schnellen Hochregulation der MR, welches durch CRH mediiert wurde (Gesing et al. 2001; Muller et al. 2003; Ladd et al. 2004; Sandi and Touyarot 2006). Dadurch war die Aktivität der LHPA-Achse vermindert. Die These einer reziproken CRH/MR-Interaktion wird durch Ergebnisse von (Muller et al. 2003) gestützt, die bei Mäusen mit selektiv im limbischen System ausgeschalteten CRH-1-Rezeptor (CRHR-1) verminderte Angst, fehlende Hochregulation und erhöhte Cortisol-Konzentrationen nach Stress zeigten. Allerdings zeigte eine Studie, dass transgene Mäuse mit fehlendem MR ängstlicher als Wildtyp-Mäuse reagierten (Gass et al. 2000; Gass et al. 2001). Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass hippocampale MR eine neuronale Vermittlung in den physiologischen Prozessen einnehmen.

Nach unseren Kenntnissen existiert keine Studie, die sich mit der Blockade hippocampaler MR und den Auswirkungen bei experimentell induzierten Panik-Attacken beschäftigt. Dies soll in dieser Studie untersucht werden.

1.5. Experimentelle Panikprovokation

Eine Möglichkeit, um eine Panikattacke zu provozieren, ist die Verabreichung oder Konfrontation mit chemischen Substanzen, die eine körperliche Stressreaktion und das klinische Symptom einer Panikattacke auslösen können.

In unserer Studie an gesunden jungen Männern mussten wir einen exogenen Reizauslöser finden, der es uns ermöglichte ein kontrollierbares, reproduzierbares und einheitliches Modell anzuwenden, das bei allen Probanden eine ähnlich gleichartige Reaktion auslöst und mit den gleichen Tests erfasst werden kann (s. Kapitel 2. Material und Methoden).

Voraussetzung für die Anwendung von experimentellen Provokationsverfahren ist das Fehlen von Erkrankungen, damit nicht durch das experimentelle Auslösen der Panikattacke psychiatrische oder neurologische Erkrankungen auftreten oder gesteigert werden. Hierzu zählt auch eine negative Familienanamnese bezüglich einer Panikstörung, besonders bei der Kontrollgruppe.

Provokationsverfahren sind an sich nicht gefährlich, sollten aber unter ärztlicher Kontrolle verlaufen.

Neben den früheren klassischen Panikogenen Laktat und Kohlenstoffdioxid wird heute auch das Cholezystokinin-Tetrapeptid genutzt, das sehr zuverlässig auch bei gesunden Testpersonen Symptome der Angst produziert (de Montigny 1989; Bradwejn and Koszycki 1991; Bradwejn et al. 1991a; Bradwejn et al. 1991b) und die HPA-Achse aktiviert (Biro et al. 1993; Young et al. 1998; Kellner et al. 2000; Wiedemann et al. 2001; Ströhle 2002; Zwanzger et al. 2003).

1.5.1. Cholecystokinin-Tetrapeptid (CCK-4)

1928 wurde das erste Mal eine Substanz beschrieben, die aus dem oberen Magen-Darm-Trakt gewonnen wurde und die Kontraktionen der Gallenblase auslöste (Ivy and Oldberg 1928). Ivy und Oldberg (1928) nannten diese Substanz Cholezystokinin (CCK). In den 80er Jahren entdeckte man im Gehirn der Säugetiere eine Substanz, die eine ähnliche Immunreaktivität zeigte wie Gastrin, aber eben nicht Gastrin war. Es wurde 1982 eine CCK-ähnliche Immunreaktivität im cerebralen Cortex, im Bulbus olfactorius, Hypothalamus, Amygdala, Hippocampus, Striatum sowie im Rückenmark gefunden (Emson et al. 1982). Daraus lässt sich auch die Rolle der neuronalen CCK-Familienmitglieder ableiten. Man fand Hinweise auf eine Beteiligung bei Hunger und Sättigung, Schmerzwahrnehmung und bei psychiatrischen Erkrankungen, wie Schizophrenie und Angststörungen (van Megen et al. 1996). Zusätzlich fanden sich Interaktionen zwischen CCK und Dopamin, CCK und GABA, CCK und Serotonin, CCK und Noradrenalin sowie zwischen CCK und Opioidrezeptoren.

Die Familie der Cholezystokinine bindet an zwei Rezeptoren: der CCK-A Rezeptor (CCK_A) findet sich vor allem im Verdauungstrakt und nur in geringer Dichte in vereinzelt Gehirnregionen (Sankaran et al. 1980). Der CCK-B Rezeptor (CCK_B) findet sich dagegen fast ausschließlich im Gehirn von Säugern (Innis and Snyder 1980) und dort in den von Emson et al. (1982) beschriebenen (s. o.) aufgeführten Regionen. Cholezystokinin-Tetrapeptid (CCK-4) bindet mit hoher Affinität an den CCK_B -Rezeptor und kaum an den CCK_A -Rezeptor.

Bradwejn und Koszycki (1991), Bradwejn et al. (1991a) und Bradwejn et al. (1991b) entdeckten in ihren Forschungsarbeiten die panikogene Wirkung von Cholezystokinin-Tetrapeptid bei Ratten. De Montigny (1989) zeigte dieselbe Wirkung sowohl beim Patienten mit einer Angsterkrankung als auch beim gesunden Kontrollprobanden. Dabei entspricht der Ausprägungsgrad der Symptome denen, die bei 35 % CO₂-Inhalation entstehen (Bradwejn and Koszycki 1991; Noble et al. 1999).

Eine Dosis von 50 µg CCK-4 induziert bei 100 % der Patienten mit einer Panikstörung eine Panikattacke, während es beim gesunden Kontrollprobanden 50 % sind. Insgesamt fanden Bradwejn et al. (1991b) heraus, dass die Wirkung in vielfacher Weise dosisabhängig ist.

CCK-4 nimmt durch seine stimulierende Wirkung auf die Atmung und die HPA-Achse eine Sonderstellung unter den Panikogenen ein. Präklinische Studien von Biro et al. (1993) weisen darauf hin, dass der zugrundeliegende Mechanismus für die Wirkung des CCK-4 auf die HPA-Achse auf einer Stimulation des Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH) beruht, da CRH-Antagonisten die Wirkung von CCK-4 blockieren (Wiedemann et al. 2001).

Bei Patienten mit einer Panikstörung kommt es im Gegensatz zu gesunden Kontrollprobanden nur zu einer starken Aktivierung der hypophysären ACTH-Sekretion ohne eine vermehrte Freisetzung von ACTH (Ströhle 2002). Dagegen wurde sowohl bei gesunden Kontrollprobanden als auch bei Patienten mit PTSD ein CCK-4 induzierter Anstieg von ACTH und Cortisol im Blutplasma gefunden (Kellner et al. 1997; Koszycki et al. 1998; Eser et al. 2005).

Die experimentelle Panikprovokation mit 50 µg Cholecystokinin-Tetrapeptid löst beim gesunden Kontrollprobanden am zuverlässigsten Angst aus, sodass innerhalb von 30 sec erste Symptome auftreten, die nicht länger als 5 min dauern (Flint et al. 1998). Und da es regelhaft zu einer gesteigerten ACTH- und Cortisolsekretion kommt (Young et al. 1998; Kellner et al. 2000; Wiedemann et al. 2001; Ströhle 2002; Zwanzger et al. 2003), entschlossen wir uns, dieses Panikogen in unserer Studie zu verwenden. Außerdem wurden bereits in unserer Arbeitsgruppe Erfahrungen mit dieser Substanz im Zusammenhang mit experimenteller Panikprovokation gesammelt (Kellner et al. 2000; Wiedemann et al. 2001; Kellner et al. 2002b).

1.6. Ziel und Fragestellung

Die Blockade zentraler MR führte in Tierversuchen zu einer anxiolytischen Wirkung (Korte et al. 1995; Smythe et al. 1997; Bitran et al. 1998; Pace and Spencer 2005), aber keine Studie beschäftigte sich bislang mit den Auswirkungen einer MR-Blockade während einer experimentell ausgelösten Panikattacke beim Menschen.

Ziel dieser Studie ist es, während einer experimentell ausgelösten Panikattacke mittels Cholecystokinin-Tetrapeptid (CCK-4) den Einfluss einer Blockade hippocampaler Mineralocorticoidrezeptoren (MR) durch die Placebo kontrollierte Gabe des MR-Antagonisten Spironolacton genauer zu untersuchen.

Nach vorangegangener Blockierung der hippocampalen MR mittels Spironolacton an einem Tag bzw. dem kontrollierten Vergleich mit Placebo am anderen Tag soll die Gabe von CCK-4 an beiden Tagen folgen und die Auswirkungen auf das subjektive Angstempfinden untersucht werden.

Um zu gewährleisten, dass der endogene Glucocorticoideffekt auf die Stress-Achse minimiert wird, wurde der zirkadiane Nadir (14.00 bis 21.00 Uhr), der Tagesabschnitt mit der geringsten Cortisolsekretion, als Untersuchungsphase gewählt. Zu dieser Zeit sind die hochaffinen MR zu über 70 %, die minderaffinen GR lediglich zu 10 % besetzt (Spencer et al. 1993; Reul et al. 2000).

Wir wissen aufgrund der Forschungsergebnisse, dass die Gabe von 50 µg CCK-4 beim gesunden Kontrollprobanden am zuverlässigsten anxiogen wirkt.

Da in Tierversuchen die Folgen der Mineralocorticoidblockade bezogen auf Angst untersucht wurden, leiten sich folgende Fragen für den Menschen ab:

Mindert eine MR-Blockade durch Spironolacton im Vergleich zum Placebo die anxiogenen Effekte von 50 µg CCK-4?

Hypothese: Die MR-Blockade mit Spironolacton wirkt anxiolytisch.

Führt die MR-Blockade zu einer verstärkten ACTH und Cortisol-Antwort nach 50 µg CCK-4 im Vergleich zum Placebo?

Hypothese: Die MR-Blockade mit Spironolacton führt zu einer verstärkten ACTH- und Cortisol-Sekretion.

2. Probanden, Material und Methoden

2.1. Die Probanden

Es wurden sechzehn junge, gesunde, männliche Probanden im Alter von 20 bis 31 Jahren (Altersdurchschnitt: $25,1 \pm$ Standardabweichung [SD] 2,6 Jahre) in die Studie aufgenommen. Der Body Mass Index (BMI) der Probanden betrug im Mittel $23,3 \pm 2,5$ und lag damit im Normbereich. Um die Anzahl möglicher Störvariablen möglichst gering zu halten, wurden weibliche Probanden aufgrund ihres hormonellen Zyklus, der mit großen intra- und interindividuellen Schwankungen Einfluss auf die LHPA- Achse nimmt, von der Studie ausgeschlossen.

Die Eigen- und Fremdanamnese der Probanden musste frei von neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen sein. Zusätzlich wurde ein Mini International Neuropsychiatry Interview (MINI) (Sheehan et al. 1998) durchgeführt. Es durfte weder eine Behandlung mit psychotroper Medikation noch Substanzmittelabusus vorausgegangen sein oder vorliegen. Behandlungsbedürftige internistische Erkrankungen, wie Diabetes, Hypertonie, Nieren- oder Schilddrüsenerkrankungen, waren Ausschlusskriterien; zudem mussten die Teilnehmer mindestens 14 Tage medikamentenfrei sein. Schichtarbeiter und Probanden mit transkontinentalen Flugreisen innerhalb der letzten 4 Wochen oder schweren Traumata in der Lebensgeschichte wurden ebenfalls ausgeschlossen.

Neben einer ausführlichen internistischen und psychiatrischen Krankheitsanamnese beinhaltete die Voruntersuchung eine orientierende körperliche Untersuchung und weiterführende klinische Diagnostik: Puls- und Blutdruckmessung, Routinelabor (Differentialblutbild, BSG, Leber- sowie Nierenwerte, Gerinnungsfaktoren, Elektrolyte, Blutzucker, Schilddrüsenwerte und Entzündungsparameter), Urinstatus und ein Urindrogenscreening.

2.2. Ethik und Datenschutz

Die hiesige Studie wurde unter der Bearbeitungsnummer 2254 bei der Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg beantragt und genehmigt. Auch von der Behörde für Arbeit, Gesundheit und Soziales (BAGS) und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) wurden die Studienpläne überprüft und genehmigt.

Alle Probanden unterschrieben nach ausführlicher schriftlicher und mündlicher Aufklärung eine Einverständniserklärung. Versicherungsschutz gegen etwaige Risiken war allen Teilnehmern gegeben. Zur Wahrung des Datenschutzes wurden die Probandendaten durch fortlaufende Nummerierung anonymisiert.

2.3. Versuchsaufbau

Die Untersuchungen erstreckten sich pro Testperson über zwei Tage (jeweils von 11.00 Uhr bis 16.30 Uhr). Sie fanden doppel-blind, randomisiert und balanciert statt, wobei zwischen den zwei Untersuchungstagen wöchentliche Abstände lagen.

Die Randomisierung erfolgte mittels aleatorischer Zweierbindung. Die Probanden wurden entweder der Gruppe A oder B zugeteilt; mittels Untersuchung beider Bedingungen an einem Probanden wurde versucht, die intraindividuellen Schwankungen sowie Reihenfolgeeffekte gering zu halten.

Die Testpersonen erhielten an beiden Tagen, je nach Bedingung (s. Tabelle 2.1), um 11.00 Uhr 300 mg Spironolacton (Aldactone® 100, Roche) oder Placebo (P-Dragees rosa®, Lichtenstein) p.o. mit einem Glas Wasser. Anschließend hatten die Testpersonen die Möglichkeit, auf dem medizinischen Campus etwas zu essen oder sich anderweitig zu beschäftigen.

	Bedingung 1	Bedingung 2
11.00 Uhr	300 mg Spironolacton	3 Tbl. Placebo
13.30 Uhr	300 mg Spironolacton	3 Tbl. Placebo
15.00 Uhr	50 µg CCK-4	50 µg CCK-4

Tabelle 2.1: Medikamentöser Versuchsaufbau

Eigene Darstellung

Gegen 13.00 Uhr wurden die Testpersonen in den Untersuchungsraum gebracht, wo sie im Untersuchungsbett eine liegende und entspannte Position einnahmen. Lesen und Hören leiser Musik war während der gesamten Zeit erlaubt. Zudem war es den Testpersonen möglich, max. 500 ml Mineralwasser bis zum Ende der Beobachtung zu trinken. Rauchen, Essen und Schlafen war den Probanden untersagt. Toilettengänge waren begrenzt und nur direkt nach einer Blutentnahme erlaubt. Während der Untersuchung befanden sich die Testpersonen unter ständiger Aufsicht sowie in Erreichbarkeit des ärztlichen Personals.

Die Testpersonen erhielten anschließend einen intravenösen Zugang, welcher mit physiologischer Kochsalzlösung (NaCl 0.9 %) bei einem Fluss von 50 ml/h via Infusomat (Infusomat ® fm, Typ 871942/0, B/Braun Melsungen AG) offen gehalten wurde.

Je nach Bedingung erhielten die Testpersonen um 13.30 Uhr nochmalig 300 mg Spironolacton bzw. Placebo p.o., um eine optimale Sättigung der Mineralocorticoidrezeptoren zu gewährleisten. Zusätzlich wurde im Rahmen einer anderen Studie um 13.30 Uhr ein 12-Kanal-EKG-Gerät angeschlossen.

Anschließend hatten die Patienten ca. 1 Stunde Zeit, sich auszuruhen und zu adaptieren.

Um 14.30 Uhr erfolgte dann das Baseline-Rating für die Angstintensität mittels der Internationalen Diagnosen Checkliste für DSM-IV Panikstörungen (IDCL) und des Acute Panic-Inventory (API) sowie zweier visueller analoger Skalen (VAS) durch einen Rater, der blind im Bezug auf die Studienmedikation war.

Um Veränderungen der Hormonkonzentrationen im Plasma durch die Stress-Situation darstellen zu können, erfolgten um 14.45 Uhr und um 15.00 Uhr die basalen Blutentnahmen.

Im Anschluss wurde an beiden Tagen jeweils 50 µg Cholezystokinin-Tetrapeptid (CCK-4, Clinalfa, Läufelingen, Schweiz) als Bolusinjektion i. v. verabreicht, das regelhaft Angst und eine ACTH- und Cortisolantwort auslöst. Während dieser Medikamentengabe standen die Probanden unter ärztlicher Aufsicht; es erfolgte gegen 15.05 Uhr die retrospektive Messung der Angstintensität für den Zeitpunkt der stärksten Wirkung nach der Injektion.

Die Blutentnahmen von jeweils 10 ml Vollblut zur Bestimmung der ACTH- und Cortisolsekretion wurden zunächst alle 5 Minuten, später in größeren Abständen (s. Abbildung 2.4) durchgeführt. Parallel zu den Blutentnahmen wurden die Kreislaufparameter (Blutdruck und Puls) mit einem vollautomatischen Gerät (Dinamap® Compact T, Johnson & Johnson Medical Inc., United Kingdom) kontrolliert.

Im Anschluss an die letzte Blutentnahme um 16.30 Uhr wurde die Datenerhebung abgeschlossen.

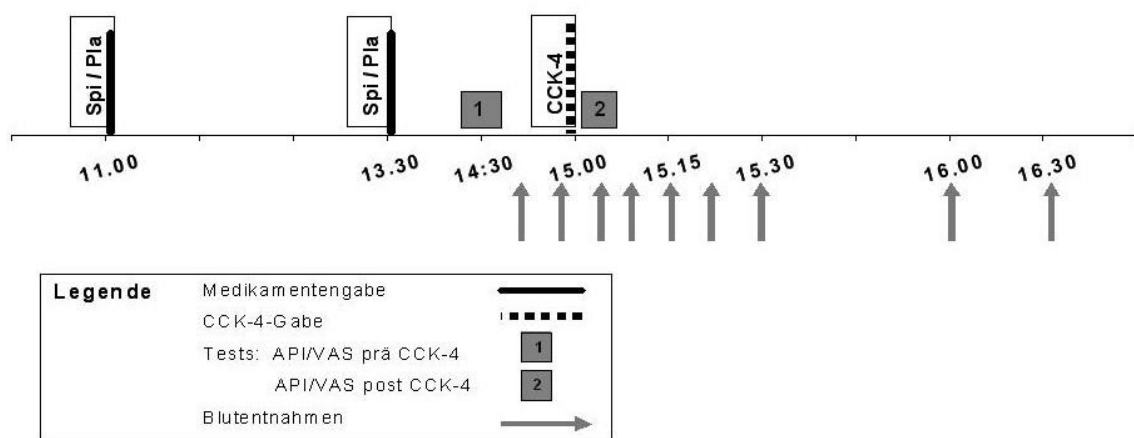


Abbildung 2.4: Übersicht des Versuchsablaufes

Eigene Darstellung

2.4. Medikation

2.4.1. Spironolacton

Spironolacton (Aldactone ®) verdrängt Aldosteron aufgrund seines analogen Steroidgrundgerüsts kompetitiv vom zytosolischen Mineralocorticoidrezeptor (Bindungsaffinität $KD = 1 \text{ nM}$).

Die Bioverfügbarkeit liegt beim Menschen nach oraler Substitution bei 80 %, eine Wirkung tritt nach ca. 48 Stunden ein, bereits präformierte Aldosteron-induzierte Proteine müssen zunächst abgebaut werden; zudem muss Aldosteron als Substrat im Blutkreislauf vorhanden sein. Die Halbwertszeit beträgt zusammen mit den Metaboliten 10 – 20 Stunden; anschließend wird es renal eliminiert.

2.4.2. Placebo

1 Tablette Placebo enthält verschiedene Isoformen der Saccharide, vor allem Lactose und Glukose. Es hat weder ein pharmakologisches Wirkprofil noch Nebenwirkungen.

2.4.3. Cholezystokinin-Tetrapeptid

Cholezystokinin-Tetrapeptid (CCK-4) gehört zur Familie der Cholezystokinine. Es bindet an die G- Protein- gekoppelten Rezeptoren CCK_A und CCK_B, welche zur Erhöhung des zytosolischen Kalziums und zur Exozytose der Speichervesikel führen. Die Bindung an den CCK_A vermittelt die Stimulation der Ausschüttung von Verdauungsenzymen und reguliert die Nahrungsaufnahme.

CCK-4 bindet mit hoher Affinität an den CCK_B, der vorwiegend im Gehirn exprimiert wird und löst regelhaft eine panikogene Wirkung sowohl beim Gesunden als auch beim psychiatrisch Kranken aus (de Montigny 1989). Dabei dauern die Symptome zwischen einer und drei Minuten; Komplikationen und Nebenwirkungen wurden bisher in der Literatur nicht beschrieben, so dass pharmakologisch hergestelltes CCK-4 sich in der experimentellen Auslösung von Panikattacken etabliert hat (siehe auch Kapitel 1.5. experimentelle Panikprovokation).

2.5. Hormone

Jede Blutprobe wurde sofort nach der Entnahme in ein auf Eis vorgekühltes, mit 150 µg Trasyol und 250 µl EDTA (Ethyldiamintetraacetat) versetztes Polyethylenröhrchen gegeben und bis zum Abschluss der Untersuchung auf Nasseis platziert. Im Anschluss an die Untersuchung fand das 10-minütige Zentrifugieren der Proben bei 4000 Umdrehungen (U)/min und 4 °C statt (Zentrifuge: Sigma 4K15, Schnakenberg Medizin & Labortechnik GmbH). Der Überstand wurde unter kontinuierlicher Kühlung abpipettiert und sofort bei -80 °C bis zur endgültigen Analyse gelagert.

2.5.1. ACTH

Das adrenokortikotrope Hormon (ACTH) ist ein aus 39 Aminosäuren bestehendes Peptidhormon. Es dient zur Steuerung der Produktion der Steroidhormone in der Nebennierenrinde und ist vor allem wesentlicher Modulator für die Ausschüttung von Cortisol, dem wichtigsten Glukokortikoid des Menschen.

Die ACTH-Messungen erfolgten durch einen Radioimmunoassay (RIA) des International Nicols Institute Diagnostics GmbH, Bad Nauheim. Jeweils 200 µl der Standardlösung bzw. des Plasmas wurden zur Bestimmung der ACTH-Konzentration in ein Röhrchen gefüllt und mit 100 µl radioaktivem Tracer versetzt. Die Tracer-Lösung enthält zwei Antikörper, welche je an die N-terminale bzw. C-terminale Region des ACTH binden und wovon lediglich einer mit J125 radioaktiv markiert ist. Es entsteht ein ACTH- Antikörper-Sandwich-Komplex. Nach Durchmischung auf dem Whirlmix wurde pro Röhrchen eine Avidin-beschichtete Kugel hinzugegeben, die den entstandenen Komplex bindet. Nach einer 20-stündigen Inkubation bei Raumtemperatur folgten zwei Waschgänge mit einem Gemisch aus 50 ml Waschlösung und 550 ml Aqua dest. Die Radioaktivität der an die Kügelchen gebundenen Komplexe ist der in der Probe vorhandenen Menge an intaktem ACTH direkt proportional und konnte anschließend im Gamma-Counter (Riastar®, Canberra Packard GmbH) gemessen werden. Die untere Nachweisgrenze lag bei 2 pg/ml.

2.5.2. Cortisol

Cortisol wird in der Nebennierenrinde (Zona fasciculata) aus Cholesterin gebildet. Es bindet im Blut an ein α -Globulin, wird in der Leber abgebaut und zum größten Teil über die Niere ausgeschieden. Cortisol spielt eine bedeutende Rolle als Regulator des Intermediärstoffwechsels und als Modulator der Immunantwort.

Die Bestimmung der Cortisolkonzentrationen erfolgte mit Hilfe eines RIA-Kits (DRG Instruments GmbH, Marburg), bei dem die Messröhrchen mit einem spezifischen Cortisol-Antikörper beschichtet sind. Es wurden 25 μ l der Probe in ein Messröhrchen gegeben, mit 1 ml J125-Tracer versetzt und durchmischt, danach 45 Minuten bei 37 °C im Wasserbad inkubiert, der Inhalt dekantiert und die Röhrchen im Gamma-Counter (Riastar®, Canberra Packard GmbH) gemessen. Die untere Nachweisgrenze lag bei 0.5 ng/ml.

Bei den zwei Verfahren wurde anhand von mitgelieferten Standards für jedes RIA-Kit eine Standardkurve gemessen. Durch rechnerischen Vergleich mit letzteren konnten die ACTH und Cortisol-Konzentrationen der Proben ermittelt werden. Die kontinuierliche Qualitätskontrolle ergab für alle Hormonbestimmungen eine Inter- und Intraassayvariabilität von jeweils weniger als 8 %.

2.6. Skalen

2.6.1. Messung der psychoparametrischen Variablen

Um die Auswirkungen des Cholezystokinins-Tetrapeptid zu messen, haben wir neben der Internationalen Diagnosen Checkliste für DSM-IV Panikstörungen (IDCL) (Hiller et al. 1993) das “Acute Panic-Inventory” (API) verwendet (Dillon et al. 1987).

Bei dem IDCL werden die Probanden gefragt, ob typische Symptome einer Panikattacke, wie z. B. Schwitzen, Herzklopfen und vermehrte Atmung, bei Ihnen bestehen. Eine Panikattacke wurde dann angenommen, wenn die Differenz der vor und nach CCK-4-Injektion erhobenen IDCL-Punkte (DeltaIDCL) größer oder gleich 4 Punktwerte ergab.

Bei dem API mussten die Probanden auf einer Skala von 0 bis 3 (Empfindung von „überhaupt nicht“ bis „sehr stark“) ihr Befinden in Bezug auf typische Symptome der Panikattacke bewerten.

Hiermit konnten detailliertere Aussagen bezüglich der erlebten Symptomatik während der CCK-4-Gabe erhoben werden.

2.6.2. Visuelle Analog Skala

Die Probanden sollten im Anschluss an die CCK-4-Gabe auf einer 100 mm-Skala ihr Befinden bezüglich ihrer Angst (VASA) und ihrer Anspannung (VASS) einschätzen. Es wurde an den zwei Messzeitpunkten darum gebeten, den aktuellen Zustand vor der CCK-4-Gabe (Zustand 1) und den Moment der stärksten psychischen und physischen Belastung während der CCK-4-Gabe zu bewerten (Zustand 2, s. Abbildung 2.5).

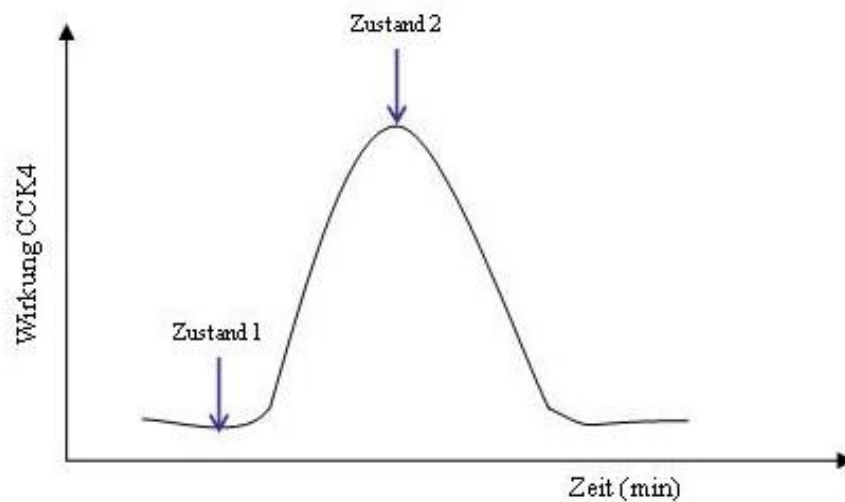


Abbildung 2.5: Zustandsbeschreibungen an den verschiedenen Zeitpunkten der Wirkung von CCK-4

Eigene Darstellung

2.7. Kreislaufparameter

Die Kreislaufparameter Herzfrequenz und Blutdruck wurden, wie oben im Versuchsaufbau angegeben, gemessen und anschließend mittels einer Grafik verglichen.

2.8. Statistische Auswertung

Zu Beginn der Auswertung wurden die Zeit- und Behandlungsunterschiede vor und nach der CCK-4 Gabe ermittelt und die Mittelwerte der Hormonkonzentrationen sowie die dazugehörigen Mittelwerte der Kreislaufparameter, die vor der CCK-4-Gabe erhoben wurden, als Baseline definiert. Für die Prüfung der Zeit- und Behandlungseffekte auf ACTH und Cortisol nach der CCK-4-Gabe wurden die Kurvenindikatoren „Mean Location“ (ML), „area under the curve“ (AUC) minus linearer Hintergrund und die Differenz von Maximum und Baseline (DELTA) über einen Zeitraum von 90 min angewendet.

Die unterschiedlichen Wirkungen auf die Kreislauf- und endokrinologischen Parameter, die entweder durch die Zeit- oder Behandlungsunterschiede hervorgerufen wurden, analysierten wir mittels multivariater Varianzanalyse (MANOVA). Ergaben sich signifikante Unterschiede, so folgten post-hoc (univariate) F-Tests, um die Variable herauszuarbeiten, die ausschlaggebend zu dem Ergebnis beigetragen hatte, z. B. um zu ermitteln, zwischen welchen Behandlungen signifikante Unterschiede bestanden.

Für Testentscheidungen wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0.05$ zweiseitig, festgelegt. Alle folgenden Tests (= univariate F-Tests) wurden unter Berücksichtigung eines herabgesetzten Signifikanzniveaus (nach Bonferroni) gerechnet, um den Fehler erster Art (Typ 1) kleiner bzw. gleich 0.05 zu halten.

Berechnet wurden die Ergebnisse mit dem Statistikprogramm SPSS Version 11.5.1.

3. Ergebnisse

3.1. Nebenwirkungen

Die Medikamentengabe wurde zu allen Zeitpunkten gut vertragen; es konnten keine Nebenwirkungen beobachtet werden.

Alle Probanden konnten in die Auswertung übernommen werden.

3.2. Angst

Die psychometrischen Parameter wiesen weder zur Baseline noch nach CCK-4-Gabe signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungen mit Spironolacton und Placebo auf.

3.2.1. Baseline

Als Baseline wurden die psychometrischen Werte definiert, die vor der intravenösen CCK-4-Gabe erhoben wurden (s. Tabelle 3.2). Dabei fanden sich keine signifikanten statistischen Unterschiede.

Psychometrischer Parameter	Behandlung mit Placebo		Behandlung mit Spironolacton	
	MW	SEM	MW	SEM
IDCL	0	0	0,19	0,14
API	0,69	0,27	0,69	0,27
VASA	5,0	1,29	5,94	1,53
VASS	10,31	2,07	11,25	1,91

Tabelle 3.2: Mittelwerte (MW) und Standardfehler (SEM) der psychometrischen Parameter vor CCK-4-Gabe

3.2.2. nach CCK-4-Gabe

Die psychometrischen Parameter stiegen erwartungsgemäß nach der experimentellen Panikprovokation mit CCK-4 an; sie wiesen aber bei der Durchführung des multivariaten Wilks Test keine signifikanten Unterschiede beim Vergleich der zwei unterschiedlichen Vorbehandlungen auf (Behandlungseffekt: $F(5,11) = 1,67$; sig of $F = 0,22$) (s. Abbildung 3.6)

Univariate F-Tests bestätigten dies für jeden einzelnen Test (s. Tabelle 3.3):

Psycho- metrischer Parameter	Behandlung mit Placebo		Δ MW prä-post Placebo		Behandlung mit Spironolacton		Δ MW prä-post Spironolacton		Univariater F-Test F(1,15)	
	MW	SEM	MW	SEM	MW	SEM	MW	SEM	F	p (F)
IDCL	6,31	0,43	6,31	0,43	6,0	0,63	5,81	0,67	0,46	0,51
API	13,38	1,55	12,69	1,41	14,0	1,60	13,31	1,58	0,15	0,71
VASA	39,06	6,7	34,06	6,26	35,94	6,26	30,0	5,83	0,27	0,61
VASS	65,63	5,02	55,31	5,09	61,56	5,91	50,31	6,01	0,72	0,41

Tabelle 3.3: Mittelwerte (MW), Standardfehler (SEM), DeltaMW der prä- und post-Mittelwerte und F der psychometrischen Parameter nach CCK-4-Gabe.

Die CCK-4-Gabe löste bei 13 von 16 Probanden, die Spironolacton bekamen, eine Panikattacke (Definition s. 2.6.1) aus, sowie bei 15 von 16 Probanden die Placebo erhielten. Univariate F-Tests bestätigten ($F(1,15) = 0,48$; $p = 0,497$) die fehlende Signifikanz zwischen den unterschiedlichen Behandlungsformen.

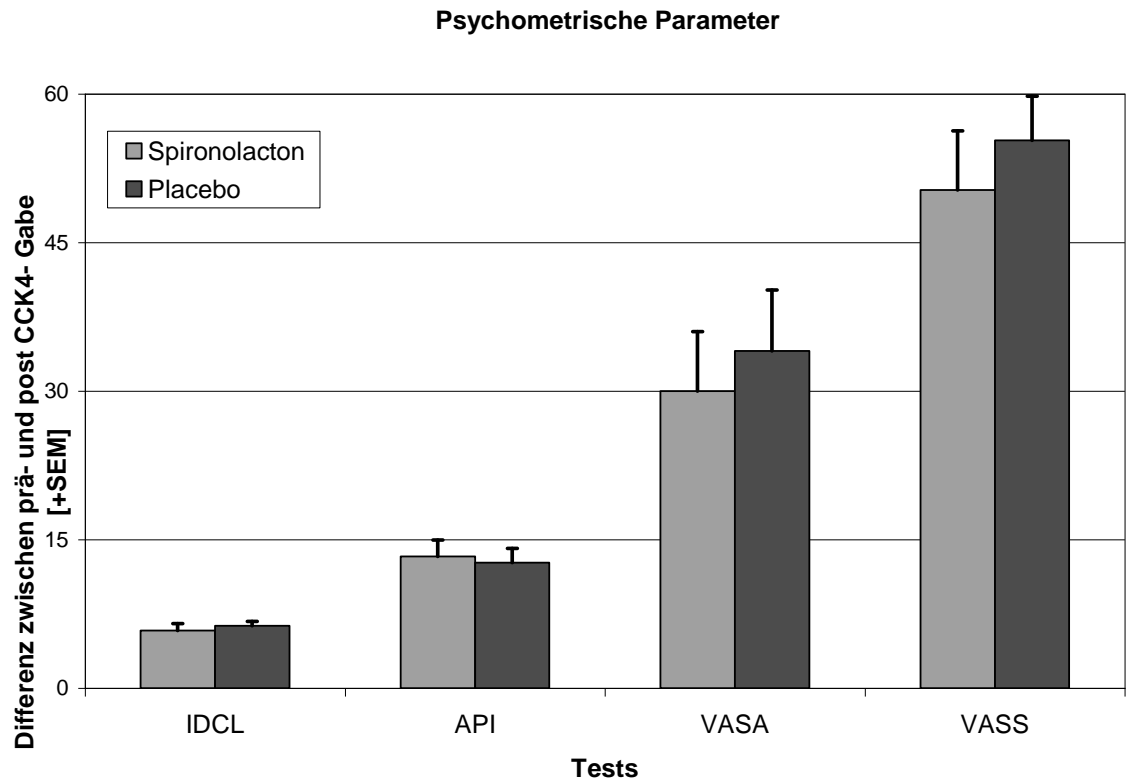


Abbildung 3.6: Mittelwerte (\pm SEM) der psychometrischen Parameter zwischen prä- und post-CCK-4-Gabe unter der Behandlung mit Placebo und Spironolacton.

3.3. Hormone

3.3.1. Baseline

3.3.1.1. ACTH

Nach Vorbehandlung mit Spironolacton oder Placebo unterschieden sich die Baseline-Werte von ACTH nicht signifikant voneinander (Mittelwert ACTH nach Placebo $18,83 \pm 2,96$ pg/ml, Mittelwert ACTH nach Spironolacton $23,69 \pm 2,73$ pg/ml; univariate F-Tests: $F(1,15) = 3,12$; $p = 0,58$) (s. Tabelle 3.4 und Abbildung 3.7).

3.3.1.2. Cortisol

Die Baseline-Werte von Cortisol unterschieden sich signifikant in Abhängigkeit von der Vorbehandlung. Spironolacton hatte einen erhöhten Anstieg der Cortisol-Konzentrationen zur Folge (Mittelwert Cortisol nach Placebo $96,35 \pm 7,74$ pg/ml,

Mittelwert Cortisol nach Spironolacton $150,8 \pm 9,92$ pg/ml; univariate F-Tests: $F(1,15) = 9,42$; $p = 0,008$) (s. Tabelle 3.4 und Abbildung 3.8).

3.3.2. nach CCK-4-Gabe

Die CCK-4-Gabe löste, wie erwartet, einen Anstieg der Konzentrationen von ACTH und Cortisol aus, die im Beobachtungszeitraum kontinuierlich wieder abnahmen.

3.3.2.1. ACTH

Die Gabe von CCK-4 um 15.00 Uhr ließ die ACTH-Konzentrationen unabhängig von der Vorbehandlung deutlich ansteigen. Die Maximal-Konzentration von ACTH wurde bereits bei der nächsten Blutentnahme um 15.05 Uhr sowohl unter Spironolacton (MW 15.05 Uhr = $87,37 \pm 22,12$ pg/ml) als auch unter Placebo (MW 15.05 Uhr = $92,04 \pm 21,05$ pg/ml) erreicht (s. Tabelle 3.4 und Abbildung 3.7). Anschließend fielen die Werte rasch wieder ab.

Dabei zeigte sich sowohl beim multivariaten Wilks-Test als auch bei anschließenden univariaten F-Tests ($p < 0,05$) kein signifikanter Behandlungseffekt auf die Kurvenindikatoren ML (Behandlungseffekt: $F(1,15) = 0,32$; $p = 0,58$), DELTA (Behandlungseffekt: $F(1,15) = 0,76$; $p = 0,398$) und AUC (Behandlungseffekt: $F(1,11) = 0,011$; $p = 0,92$).

3.3.2.2. Cortisol

Die Panikprovokation mittels CCK-4 ließ die Cortisol-Konzentrationen bei beiden Behandlungen im Vergleich deutlich zum Basiswert um 14.45 Uhr ansteigen. Die höchste Cortisol-Konzentration wurde im Mittel 15 min nach CCK-4-Gabe bei Spironolacton (MW 15.15 Uhr = $229,6 \pm 14,73$ pg/ml) und nach 20 min bei der Behandlung mit Placebo (MW 15.20 Uhr = $211,77 \pm 14,85$ pg/ml) erreicht (s. Tabelle 3.4 und Abbildung 3.8).

Ein Behandlungseffekt durch Spironolacton machte sich im multivariaten Wilks Test nur bei dem Kurvenindikator ML (Behandlungseffekt: $F(2,14) = 13,39$; $p = 0,001$) signifikant bemerkbar, während sich bei univariaten F-Tests ($p < 0,05$) sowohl bei dem Kurvenindikator ML (Behandlungseffekt M: $F(1,15) = 9,42$; $p = 0,008$) als auch bei dem Kurvenindikator DELTA (Behandlungseffekt DELTA: $F(1,15) = 5,16$; $p = 0,038$) ein signifikanter Behandlungseffekt feststellen ließ. Bei dem Kurvenindikator

AUC (Behandlungseffekt AUC: $F(1,11) = 3,93$; $p = 0,073$) fand sich ein Trend, der anscheinend durch die Behandlung entstand (s. Abbildung 3.8).

Behandlung	ACTH				Cortisol			
	Placebo		Spironolacton		Placebo		Spironolacton	
	MW	SEM	MW	SEM	MW	SEM	MW	SEM
Zeit								
14:45	18,83	2,95	23,69	2,73	96,35	7,74	150,80	9,29
15:00	21,05	2,76	27,95	3,78	95,54	10,34	153,42	13,38
15:05	92,04	21,05	87,37	22,12	106,98	9,73	164,45	15,19
15:10	81,96	21,37	67,54	10,73	160,31	14,58	200,43	13,75
15:15	66,78	17,86	64,33	12,09	199,71	13,26	229,60	14,73
15:20	53,88	12,29	51,16	9,44	211,77	14,85	228,21	14,28
15:30	41,62	7,32	39,39	6,33	195,64	14,33	215,66	14,33
16:00	36,42	14,26	23,12	2,51	148,60	13,02	186,10	12,66
16:30	44,98	25,47	22,09	1,93	119,14	10,54	174,84	13,01
Kurvenindikatoren								
ML	54,53	11,85	47,40	7,75	154,71	10,25	194,09	12,13
Delta	96,24	28,57	71,24	19,28	137,55	12,91	107,71	6,67
AUC	235,93	139,05	228,33	80,54	825,98	141,12	448,81	108,39

Tabelle 3.4: Mittelwerte (MW) und Standardfehler (SEM) der Hormonwerte von ACTH und Cortisol zu den verschiedenen Blutentnahmezeiten sowie die jeweiligen Kurvenindikatoren.

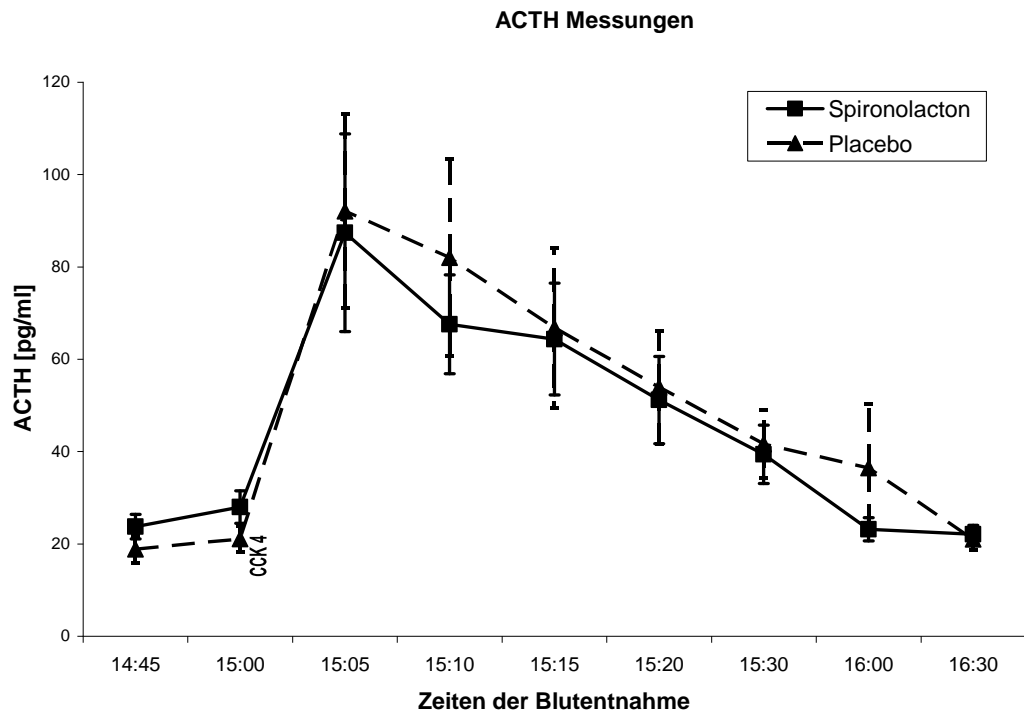


Abbildung 3.7: ACTH-Mittelwerte (\pm SEM) nach Prämedikation mit 600 mg Spironolacton p.o. oder Placebo und Gabe von 50 μ g CCK-4 um 15.00 Uhr

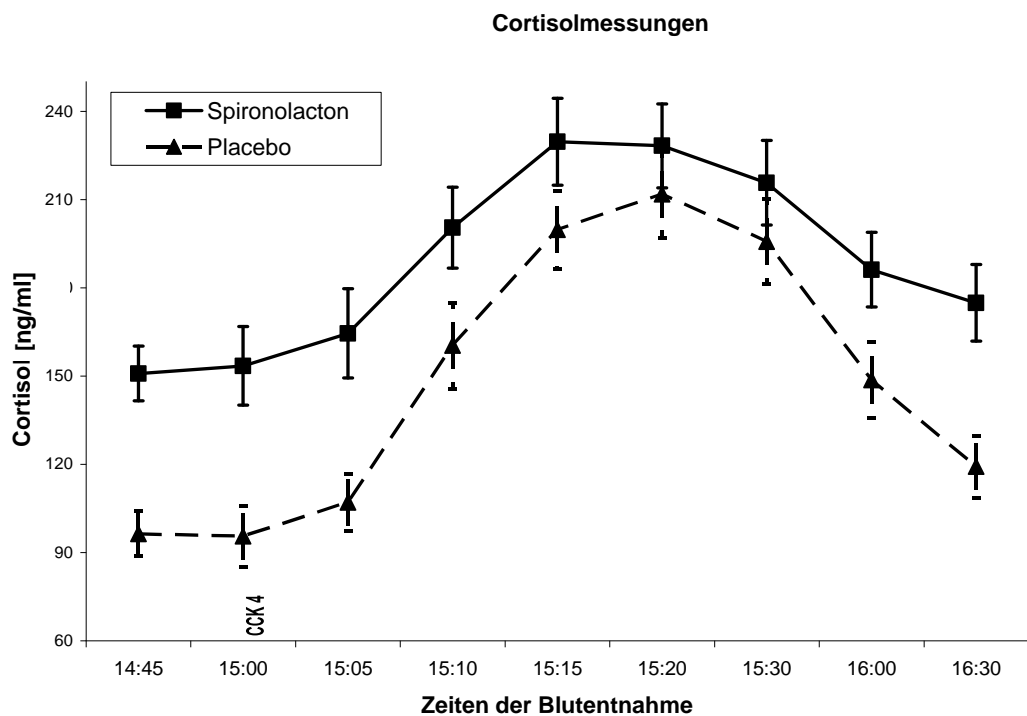


Abbildung 3.8: Cortisol-Mittelwerte (\pm SEM) nach Prämedikation mit 600 mg Spironolacton p.o. oder Placebo und Gabe von 50 μ g CCK-4 um 15.00 Uhr

3.4. Kreislaufparameter

3.4.1. Baseline

Die Werte von Herzfrequenz (HF) und Blutdruck (RR) nach der Behandlung mit Spironolacton (Spi) unterschieden sich nicht von denen, die nach der Behandlung mit Placebo (Pla) gemessen wurden, bevor CCK-4 gegeben wurde (s. Abbildung 3.9 und 3.10).

3.4.2. nach CCK-4-Gabe

Nach der CCK-4-Gabe stiegen die Werte leicht an, es fanden sich aber keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsbedingungen. Die Werte normalisierten sich sehr schnell (s. Abbildung 3.9 und 3.10).

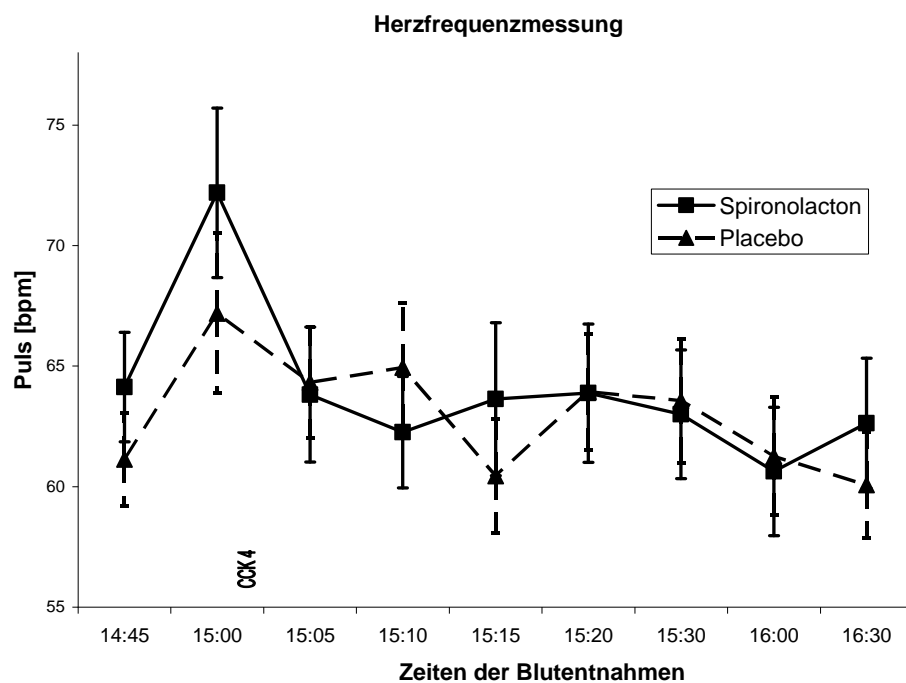


Abbildung 3.9: Entwicklung der Herzfrequenz (Mittelwerte und Standardfehler) unter den Bedingungen von 600 mg Spironolacton oder Placebo und Gabe von CCK-4 um 15 Uhr.

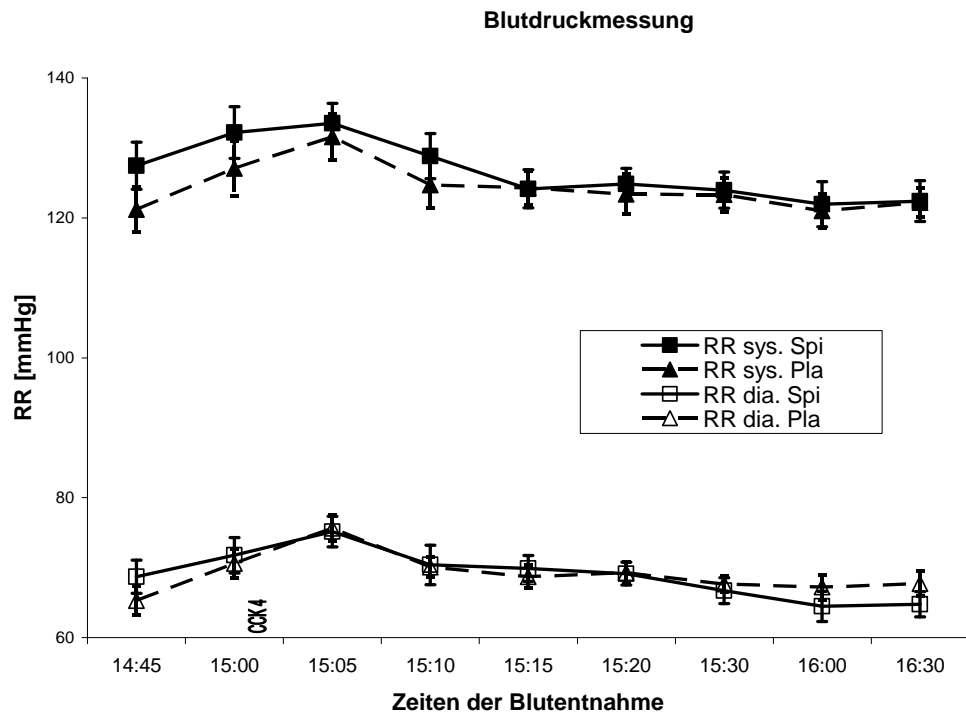


Abbildung 3.10: Entwicklung des Blutdrucks (Mittelwerte und Standardfehler) unter den Bedingungen von 600 mg Spironolacton oder Placebo und Gabe von CCK-4 um 15 Uhr.

4. Diskussion

Im Rahmen dieser Studie wurde die spezifische Wirkung eines MR-Antagonisten auf die Limbisch-Hypothalamisch-Hypophysäre-Nebennierenrinden (LHPA)-Achse und auf Symptome der Angst beim Menschen während einer experimentell ausgelösten Panikattacke mit CCK-4 erstmals untersucht.

Es konnte gezeigt werden, dass 600 mg des Mineralocorticoidantagonisten Spironolacton nicht anxiolytisch wirken und damit die Symptome einer Panikattacke, Angst und Anspannung nach Gabe von CCK-4 nicht beeinflusst werden.

Der Mineralocorticoidantagonist Spironolacton führte zu einem erhöhten basalen Cortisolspiegel; im Gegensatz dazu war das Ansteigen des Cortisolspiegels nach der experimentell ausgelösten Panikattacke mit Cholecystokin-Tetrapeptid (CCK-4) beim Vergleich der beiden Gruppen (Spironolacton versus Placebo) nicht signifikant. Desweiteren wurde eine Erhöhung des Plasmaspiegels von ACTH und Cortisol sowie der Skalen der psychoparametrischen Tests einschließlich einer Beeinflussung des Befindens von Angst und Anspannung durch CCK-4 nachgewiesen.

Der erhöhte basale Cortisolspiegel nach Gabe von Spironolacton steht im Einklang mit Studien, die gleichfalls erhöhte Cortisolspiegel nach Gabe von MR-Antagonisten nachweisen konnten (Dodt et al. 1993; Born et al. 1997; Deuschle et al. 1998; Young et al. 1998; Heuser et al. 2000a; Heuser et al. 2000b; Arvat et al. 2001; Kellner et al. 2002a).

Die intravenöse Injektion von CCK-4 aktivierte, wie auch in den Studien von Kellner et al. (1997), Koszycki et al. (1998) und Eser et al. (2005), die LHPA-Achse und erhöhte kurzzeitig den Blutdruck, die Herzfrequenz sowie den Score des Acute Panic Inventory.

Außerdem konnte gezeigt werden, dass die Medikation mit 600 mg Spironolacton beim Menschen keine anxiolytische Wirkung auf die Gabe von CCK-4 hat. Dieses Ergebnis steht damit im Gegensatz zu Korte et al. (1995), Smythe et al. (1997), Bitran et al. (1998) und Pace und Spencer (2005), die bei Tierstudien eine anxiolytische Eigenschaft von Spironolacton nachweisen konnten.

4.1. Angst

In den Tierstudien von Korte et al. (1995), Smythe et al. (1997), Bitran et al. (1998) und Pace und Spencer (2005) wurde ein anxiolytischer Effekt durch eine MR-Blockade mittels MR-Antagonisten belegt. Korte et al. (1995) wiesen darauf hin, dass in ihrer Studie die Anxiolyse lediglich bei konditionierten Angstreizen, nicht aber bei vorher fehlender Präexposition mit einem aversiven Reiz nachweisbar war. Da in unserer Studie kein Angst-konditioniertes Modell benutzt wurde, könnte das Ergebnis von Korte et al. (1995) erklären, warum in unserer Studie kein anxiolytischer Effekt gefunden werden konnte. Zudem sind die Mechanismen CCK-4 induzierter Panikattacken noch nicht genau differenziert, so dass es möglich ist, dass CCK-4 induzierte Panikattacken nicht über MR und GR vermittelt werden. Dies ist vereinbar mit präklinischen und klinischen Studien, die darauf hinweisen, dass im Hirnstamm lokalisierte CCK_B-Rezeptoren die panikogenen Effekte von CCK-4 durch direkte oder indirekte Interaktion mit anderen Neurotransmittern vermitteln (Rehfeld 2000).

Pace und Spencer (2005) fanden eine Beteiligung von MR nur bei mildem, nicht aber bei starkem Stress. Sie setzten Ratten unterschiedlichen Vorbehandlungen aus. Anschließend wurde eine Teilgruppe in einen Käfig gesetzt, der eine völlig neue Umgebung darstellte. Die andere Teilgruppe wurde in eine Plexiglasröhre gesetzt, die nur eine minimale Bewegungsfreiheit zuließ. Die Kontrollgruppe blieb in ihren normalen Käfigen. Anschließend wurde Blut gesammelt. Die einzelnen Gruppen wurden entweder mit dem MR-Antagonist RU 218318 systemisch oder intracerebral behandelt oder aber einer Adrenalektomie unterzogen.

Ratten in einer neuen Umgebung hatten erhöhte Corticosteronspiegel im Vergleich zu Ratten, die keinem Stress ausgesetzt waren. Behandlung mit dem MR-Antagonisten erhöhte den Plasmaspiegel. Im Gegensatz dazu fand sich kein Unterschied mehr zwischen der Vorbehandlung mit einem MR-Antagonisten und einem Placebo, wenn die Ratten in die Plexiglasröhre gesetzt wurden. Hier stiegen die Plasmaspiegel sogar noch höher an als bei den Ratten, die lediglich einer neuen Umgebung ausgesetzt wurden. Daraus schlossen Pace and Spencer, dass MR eine Rolle bei mildem Stress und gering erhöhten Corticosteronwerten spielt, während die Stressantwort auf starke Reize und hohe Glucocorticoidwerte über GR vermittelt

wird. Damit differenzieren sie die Hypothese von de Kloet (2004) über die Rolle von MR und GR in der Regulation von Stress.

Gesing et al. (2001) fanden ebenfalls einen stressorspezifischen Zusammenhang der MR-Expression im limbischen System und einer damit verbundenen gesteigerten MR-medierten Inhibition der HPA-Aktivität.

Es ist also möglich, dass eine MR-Blockade bei natürlich ausgelösten Panikattacken oder bei anderen exogenen Panikogenen (s. Kapitel 1.5. Experimentelle Panikprovokation), die einen anderen Signalweg als CCK-4 benutzen, anxiolytisch wirksam ist.

Bitran et al. (1998) fanden nicht nur einen dosisabhängigen anxiolytischen Effekt, sondern auch einen Einfluss auf den zeitlichen Abstand zwischen Gabe des MR-Antagonisten und dem Aussetzen des Stressreizes. Sie verabreichten den Mäusen unterschiedliche Dosierungen (0,2 ng bis 5 ng) des MR-Antagonisten RU 28318 und fanden eine U-förmige Abhängigkeit: Nur die Dosierungen 0,5 ng und 1 ng wirkten anxiolytisch. Zudem waren diese Dosierungen nur anxiolytisch wirksam, wenn die Mäuse 10 min nach Gabe des MR-Antagonisten dem Stressreiz ausgesetzt wurden, nicht aber drei Stunden später.

Diese dosisabhängige anxiolytische Wirkung könnte ein Grund für den fehlenden Effekt in unserer Studie darstellen, vor allem unter dem Aspekt, dass in allen Tierstudien der MR-Antagonist intracerebral und nicht systemisch gegeben wurde (Korte et al. 1995; Smythe et al. 1997; Bitran et al. 1998). Eine Ausnahme bilden hier Pace und Spencer (2005), die auch bei systemischer Gabe einen anxiolytischen Effekt fanden.

Die Dosis von 600 mg Spironolacton war evtl. zu hoch oder zu niedrig, um anxiolytisch zu wirken. Zudem erhielten die Testpersonen drei und eineinhalb Stunden vor der experimentellen Panikprovokation die Medikation. Weitere Studien an Testpersonen mit unterschiedlichen Dosierungen und in unterschiedlichen Zeitabständen zur Panikprovokation könnten einen evtl. dosisabhängigen anxiolytischen Effekt der MR-Blockade aufdecken.

Interessanterweise wurde bei transgenen Mäusen mit einem spezifischen MR-Defizit kein anxiolytischer Effekt auf einen Stressreiz gefunden (Berger et al. 2006),

während bei Gass et al. (2000, 2001) Mäuse mit fehlendem MR sogar ängstlicher waren. Das würde darauf hindeuten, dass MR nicht alleine eine Rolle in der Entstehung von Angst und Stress spielen. Dies würde die These einer reziproken CRH/MR-Interaktion von Muller et al. (2003) stützen, die bei CRHR-1-Knockout-Mäusen verminderte Angst nachweisen konnten. Da aber nicht ausgeschlossen werden kann, dass sich in der embryonalen Entwicklung Kompensationsmechanismen ausgebildet haben, ist die anxiolytische Wirkung vielleicht nicht auf die fehlenden CRHR-1-Rezeptoren zurückzuführen.

4.2. Hormone

Unsere Ergebnisse zu den erhöhten basalen Plasmaspiegeln von Cortisol stehen im Einklang mit früheren Studien (Deuschle et al. 1998; Young et al. 1998; Heuser et al. 2000a; Heuser et al. 2000b; Kellner et al. 2002a; Kellner et al. 2002b), die ebenfalls erhöhte Plasmacortisol-Konzentrationen nach Gabe von Spironolacton fanden. Auch nach Stressreizen, wie CRH-Stimulation (Arvat et al. 2001; Kellner et al. 2002a; Kellner et al. 2002b) und physischen Stress (Wellhoener et al. 2004) wurden signifikant erhöhte Plasmakonzentrationen von Cortisol nach vorheriger Behandlung mit einem MR-Antagonisten gemessen.

Trotz der erhöhten Cortisolkonzentrationen nach Behandlung mit Spironolacton unterschieden sich die Probandengruppen hinsichtlich der ACTH-Plasmakonzentration, besonders nach CCK-4-Gabe in unserer Studie nicht. Normalerweise würde man erwarten, dass steigende Cortisolkonzentrationen mit einer Abnahme der ACTH-Antwort auf CCK-4 einhergehen müssten. Unser Ergebnis könnte durch ein beeinträchtigtes negatives Feedback von ACTH durch die Blockade der hippocampalen MR erklärt werden, welche die ACTH-Sekretion inhibieren (de Kloet and Derijk 2004). Es kann aber auch sein, dass aufgrund der Entnahmezeiten ein kurzfristiger Abfall der ACTH-Plasmakonzentration nicht erfasst wird, denn zwischen Gabe des CCK-4 und der ersten Blutentnahme lagen fünf Minuten. Da die LHPA-Achse über den schnellen Weg mittels CRHR-1 aktiviert wird (de Kloet 2004), der nur wenige Sekunden dauert, könnte ein Abfall der ACTH-Konzentrationen in diesem Zeitrahmen nicht mehr erfasst worden sein. Hier könnten Studien, die in kürzeren Intervallen die Plasma-ACTH-Konzentration messen,

Aufklärung geben, ob die Hypothese eines gestörten negativen Feedbacks durch MR-Blockade bestätigt werden kann.

4.3. Ausblick

Unsere Studie ist, unserer Kenntnis nach, die erste, die sich mit einer MR-Blockade während einer experimentell ausgelösten Panikattacke beschäftigt. In Tierstudien hat man eine anxiolytische Wirkung nach Gabe eines MR-Antagonisten nachweisen können (Korte et al. 1995; Smythe et al. 1997; Bitran et al. 1998; Pace and Spencer 2005), aber in unserer Studie fand sich kein solcher anxiolytischer Effekt.

In weiteren Studien müssen nun mehrere Dinge eingehender untersucht werden: Zum einen muss eine erneute Studie die Reproduzierbarkeit unserer Ergebnisse nachweisen. Außerdem haben wir in unserer Studie nur männliche Testpersonen zugelassen, um mögliche hormonelle Effekte auszuschließen. Es sollte also untersucht werden, ob vielleicht Geschlechterunterschiede bestehen. Weiterhin könnten durch kürzlich charakterisierte Polymorphismen des MR Unterschiede in der Spironolacton-Wirkung bestehen (DeRijk et al. 2006).

Die von Bitran et al. (1998) in Tierversuchen gefundene, u-förmige dosisabhängige anxiolytische Wirkung von Spironolacton sowie die zeitliche Abhängigkeit zwischen Gabe des Verums und Messung der Angst, kann auch beim Menschen nicht ausgeschlossen werden und bedarf weiterer Arbeiten.

Zusammenfassend fanden wir keine experimentellen Hinweise, dass 600 mg Spironolacton eine anxiolytische Wirkung bei experimentell ausgelösten Panikattacken mit CCK-4 haben und damit die Mineralocorticoidrezeptoren eine wesentliche Rolle in dieser Art der Angstausslösung spielen.

5. Zusammenfassung

In Tierstudien führte die Blockade hippocampaler Mineralocorticoidrezeptoren (MR) zu einer verminderten Angst, zu beeinträchtigten kognitiven Funktionen und zu einem Anstieg der Plasmakonzentration von Cortisol nach Stress.

Nach unserer Kenntnis hat sich bislang keine Studie mit den Effekten einer MR-Blockade auf Angst und Stresshormone beim Menschen während einer experimentell ausgelösten Panikattacke beschäftigt.

In unserer placebokontrollierten doppelblinden Studie erhielten 16 junge gesunde Männer in einer randomisierten und balancierten Reihenfolge entweder 300 mg Spironolacton, einen MR-Antagonisten, oder Placebo um 11.00 Uhr und um 13.30 Uhr an insgesamt zwei Studientagen, die im Abstand von einer Woche stattfanden. Um 15.00 Uhr wurde an beiden Studientagen 50 µg Cholecystokin-Tetrapeptid (CCK-4) intravenös gegeben, dies produziert regelmäßig Paniksymptome. Es wurden in regelmäßigen Intervallen von 13.30 Uhr bis 16.30 Uhr Blutproben entnommen, um die Plasmakonzentrationen von adrenocorticotropen Hormon (ACTH) und Cortisol zu messen. Paniksymptome, Angstintensität und Erregung wurden vor und nach Gabe des CCK-4 mit dem Acute Panic Inventory von Dillon (API), der Internationalen DSM-IV-Checkliste von Hiller (IDCL) und zwei visuellen Analogskalen erhoben.

CCK-4 erhöhte unabhängig von der Vorbehandlung die Sekretion von Cortisol und ACTH ebenso wie die Werte des API, des IDCL und der visuellen Analogskalen. Verglichen mit Placebo, erhöhte Spironolacton signifikant die basale Plasmakonzentration von Cortisol; es fanden sich aber keine Effekte auf die basale ACTH-Sekretion und die Konzentrationen von ACTH und Cortisol nach der Stimulierung der Hypothalamisch-Hypophysär-Adrenale-Achse (HPA-Achse) durch CCK-4.

Aus den fehlenden Unterschieden zwischen den beiden Vorbehandlungen bezüglich der Paniksymptome, Angstintensität und Erregung können wir schließen, dass der MR-Antagonist Spironolacton keinen anxiolytischen Effekt auf experimentell ausgelöste Panikattacken mit CCK-4 hat und damit eine wesentliche Rolle der MR in dieser Art von Angstausslösung beim Menschen ausgeschlossen werden kann.

6. Anhang

6.1. Literaturverzeichnis

Abelson, J. L. and Curtis, G. C. (1996)

"Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in panic disorder. 24-hour secretion of corticotropin and cortisol."

Arch Gen Psychiatry 53(4): 323-31.

Aguilera, G., Rabadan-Diehl, C. and Nikodemova, M. (2001)

"Regulation of pituitary corticotropin releasing hormone receptors."

Peptides 22(5): 769-74.

Andlin-Sobocki, P., Jonsson, B., Wittchen, H. U. and Olesen, J. (2005)

"Cost of disorders of the brain in Europe."

Eur J Neurol 12 Suppl 1: 1-27.

Arriza, J. L., Weinberger, C., Cerelli, G., Glaser, T. M., Handelin, B. L., Housman, D. E. and Evans, R. M. (1987)

"Cloning of human mineralocorticoid receptor complementary DNA: structural and functional kinship with the glucocorticoid receptor."

Science 237(4812): 268-75.

Arvat, E., Maccagno, B., Giordano, R., Pellegrino, M., Broglio, F., Gianotti, L., Maccario, M., Camanni, F. and Ghigo, E. (2001)

"Mineralocorticoid receptor blockade by canrenoate increases both spontaneous and stimulated adrenal function in humans."

J Clin Endocrinol Metab 86(7): 3176-81.

Belanoff, J. K., Gross, K., Yager, A. and Schatzberg, A. F. (2001)

"Corticosteroids and cognition."

J Psychiatr Res 35(3): 127-45.

Berger, S., Wolfer, D. P., Selbach, O., Alter, H., Erdmann, G., Reichardt, H. M., Chepkova, A. N., Welzl, H., Haas, H. L., Lipp, H. P. and Schutz, G. (2006)
"Loss of the limbic mineralocorticoid receptor impairs behavioral plasticity."
Proc Natl Acad Sci U S A 103(1): 195-200.

Birbaumer, N. and Schmidt, R. (2006)
"Biologische Psychologie" 6. Auflage, Heidelberg, Springer Medizin Verlag.

Biro, E., Sarnyai, Z., Penke, B., Szabo, G. and 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(2): 340-5.

Bitran, D., Shiekh, M., Dowd, J. A., Dugan, M. M. and Renda, P. (1998)
"Corticosterone is permissive to the anxiolytic effect that results from the blockade of hippocampal mineralocorticoid receptors."
Pharmacol Biochem Behav 60(4): 879-87.

Born, J., Steinbach, D., Dodt, C. and Fehm, H. L. (1997)
"Blocking of central nervous mineralocorticoid receptors counteracts inhibition of pituitary-adrenal activity in human sleep."
J Clin Endocrinol Metab 82(4): 1106-10.

Bradwejn, J. and Koszycki, D. (1991)
"Comparison of the panicogenic effect of cholecystokinin 30-33 and carbon dioxide in panic disorder."
Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 15(2): 237-9.

Bradwejn, J., Koszycki, D. and Bourin, M. (1991b)
"Dose ranging study of the effects of cholecystokinin in healthy volunteers."
J Psychiatry Neurosci 16(2): 91-5.

- Bradwejn, J., Koszycki, D. and Shriqui, C. (1991a)
"Enhanced sensitivity to cholecystokinin tetrapeptide in panic disorder. Clinical and behavioral findings."
Arch Gen Psychiatry 48(7): 603-10.
- Curtis, G. C., Cameron, O. G. and Nesse, R. M. (1982)
"The dexamethasone suppression test in panic disorder and agoraphobia."
Am J Psychiatry 139(8): 1043-6.
- de Kloet, E. R. (1991)
"Brain corticosteroid receptor balance and homeostatic control."
Frontiers Neuroendocrinol(12): 95-164.
- de Kloet, E. R. (2004)
"Hormones and the stressed brain."
Ann N Y Acad Sci 1018: 1-15.
- de Kloet, E. R. and Derijk, R. (2004)
"Signaling pathways in brain involved in predisposition and pathogenesis of stress-related disease: genetic and kinetic factors affecting the MR/GR balance."
Ann N Y Acad Sci 1032: 14-34.
- de Kloet, E. R., Grootendorst, J., Karssen, A. M. and Oitzl, M. S. (2002)
"Gene x environment interaction and cognitive performance: animal studies on the role of corticosterone."
Neurobiol Learn Mem 78(3): 570-7.
- de Kloet, E. R., Joels, M. and Holsboer, F. (2005)
"Stress and the brain: from adaptation to disease."
Nat Rev Neurosci 6(6): 463-75.
- de Kloet, E. R., Vreugdenhil, E., Oitzl, M. S. and Joels, M. (1998)
"Brain corticosteroid receptor balance in health and disease."
Endocr Rev 19(3): 269-301.

de Montigny, C. (1989)

"Cholecystinin tetrapeptide induces panic-like attacks in healthy volunteers. Preliminary findings."

Arch Gen Psychiatry 46(6): 511-7.

DeRijk, R. H., Wust, S., Meijer, O. C., Zennaro, M. C., Federenko, I. S., Hellhammer, D. H., Giacchetti, G., Vreugdenhil, E., Zitman, F. G. and de Kloet, E. R. (2006)

"A common polymorphism in the mineralocorticoid receptor modulates stress responsiveness."

J Clin Endocrinol Metab 91(12): 5083-9.

Deuschle, M., Weber, B., Colla, M., Muller, M., Kniest, A. and Heuser, I. (1998)

"Mineralocorticoid receptor also modulates basal activity of hypothalamus-pituitary-adrenocortical system in humans."

Neuroendocrinology 68(5): 355-60.

Dillon, D. J., Gorman, J. M., Liebowitz, M. R., Fyer, A. J. and Klein, D. F. (1987)

"Measurement of lactate-induced panic and anxiety."

Psychiatry Res 20(2): 97-105.

Dotz, C., Kern, W., Fehm, H. L. and Born, J. (1993)

"Antimineralocorticoid canrenoate enhances secretory activity of the hypothalamus-pituitary-adrenocortical (HPA) axis in humans."

Neuroendocrinology 58(5): 570-4.

Emson, P. C., Rehfeld, J. F. and Rossor, M. N. (1982)

"Distribution of cholecystinin-like peptides in the human-brain."

J Neurochem 38(4): 1177-9.

Eser, D., di Michele, F., Zwanzger, P., Pasini, A., Baghai, T. C., Schule, C., Rupprecht, R. and Romeo, E. (2005)

"Panic induction with cholecystokinin-tetrapeptide (CCK-4) Increases plasma concentrations of the neuroactive steroid 3alpha, 5alpha tetrahydrodeoxycorticosterone (3alpha, 5alpha-THDOC) in healthy volunteers." *Neuropsychopharmacology* 30(1): 192-5.

Flint, A. J., Koszycki, D., Vaccarino, F. J., Cadieux, A., Boulenger, J. P. and Bradwejn, J. (1998)

"Effect of aging on cholecystokinin-induced panic." *Am J Psychiatry* 155(2): 283-5.

Gass, P., Kretz, O., Wolfer, D. P., Berger, S., Tronche, F., Reichardt, H. M., Kellendonk, C., Lipp, H. P., Schmid, W. and Schutz, G. (2000)

"Genetic disruption of mineralocorticoid receptor leads to impaired neurogenesis and granule cell degeneration in the hippocampus of adult mice." *EMBO Rep* 1(5): 447-51.

Gass, P., Reichardt, H. M., Strekalova, T., Henn, F. and Tronche, F. (2001)

"Mice with targeted mutations of glucocorticoid and mineralocorticoid receptors: models for depression and anxiety?" *Physiol Behav* 73(5): 811-25.

Gesing, A., Bilang-Bleuel, A., Droste, S. K., Linthorst, A. C., Holsboer, F. and Reul, J. M. (2001)

"Psychological stress increases hippocampal mineralocorticoid receptor levels: involvement of corticotropin-releasing hormone." *J Neurosci* 21(13): 4822-9.

Goldman, M. B. and Wood, G. J. (2000)

"Adrenocorticotropin inhibition by restoration of normal evening cortisol levels: a measure of putative hippocampus-mediated glucocorticoid feedback in humans." *Neuroendocrinology* 71(6): 396-401.

Gorman, J. M., Kent, J. M., Sullivan, G. M. and Coplan, J. D. (2000)

"Neuroanatomical hypothesis of panic disorder, revised."

Am J Psychiatry 157(4): 493-505.

Herman, J. P., Schafer, M. K., Young, E. A., Thompson, R., Douglass, J., Akil, H. and Watson, S. J. (1989)

"Evidence for hippocampal regulation of neuroendocrine neurons of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis."

J Neurosci 9(9): 3072-82.

Heuser, I., Deuschle, M., Weber, A., Kniest, A., Ziegler, C., Weber, B. and Colla, M. (2000a)

"The role of mineralocorticoid receptors in the circadian activity of the human hypothalamus-pituitary-adrenal system: effect of age."

Neurobiol Aging 21(4): 585-9.

Heuser, I., Deuschle, M., Weber, B., Stalla, G. K. and Holsboer, F. (2000b)

"Increased activity of the hypothalamus-pituitary-adrenal system after treatment with the mineralocorticoid receptor antagonist spironolactone."

Psychoneuroendocrinology 25(5): 513-8.

Hiller, W., Zaudig, M., Mombour, W. and Bronisch, T. (1993)

"Routine psychiatric examinations guided by ICD-10 diagnostic checklists (International Diagnostic Checklists)."

Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 242(4): 218-23.

Holsboer, F. and Barden, N. (1996)

"Antidepressants and hypothalamic-pituitary-adrenocortical regulation."

Endocr Rev 17(2): 187-205.

Innis, R. B. and Snyder, S. H. (1980)

"Distinct cholecystokinin receptors in brain and pancreas."

Proc Natl Acad Sci U S A 77(11): 6917-21.

Internet (a),

Bild Nebenniere

http://www.med4you.at/laborbefunde/lbef3/lbef_androstendion_frau.htm

Internet (b),

Bild Hypophyse

[http://www.unifr.ch/histologie/elearningfree/allemand/biochemie/endokrin/hypophys
e/d-hypophyse.php](http://www.unifr.ch/histologie/elearningfree/allemand/biochemie/endokrin/hypophys/e/d-hypophyse.php)

Internet (c),

Bild Großhirn und Hypophyse

http://www.humanillnesses.com/images/hdc_0000_0001_0_img0056.jpg

Ivy, A. and Oldberg, E. (1928)

"Hormone mechanism for gallbladder contraction and evacuation."

American Journal of Physiology 86: 599-613.

Jacobson, L. and Sapolsky, R. (1991)

"The role of the hippocampus in feedback regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis."

Endocr Rev 12(2): 118-34.

Kalman, B. A. and Spencer, R. L. (2002)

"Rapid corticosteroid-dependent regulation of mineralocorticoid receptor protein expression in rat brain."

Endocrinology 143(11): 4184-95.

Keller-Wood, M. E. and Dallman, M. F. (1984)

"Corticosteroid inhibition of ACTH secretion."

Endocr Rev 5(1): 1-24.

Kellner, M., Baker, D. G., Yassouridis, A., Bettinger, S., Otte, C., Naber, D. and Wiedemann, K. (2002a)

"Mineralocorticoid receptor function in patients with posttraumatic stress disorder."
Am J Psychiatry 159(11): 1938-40.

Kellner, M., Herzog, L., Yassouridis, A., Holsboer, F. and Wiedemann, K. (1995)

"Possible role of atrial natriuretic hormone in pituitary-adrenocortical unresponsiveness in lactate-induced panic."
Am J Psychiatry 152(9): 1365-7.

Kellner, M., Wiedemann, K., Yassouridis, A., Levengood, R., Guo, L. S., Holsboer, F. and Yehuda, R. (2000)

"Behavioral and endocrine response to cholecystokinin tetrapeptide in patients with posttraumatic stress disorder."
Biol Psychiatry 47(2): 107-11.

Kellner, M., Yassouridis, A., Hua, Y., Wendrich, M., Jahn, H. and Wiedemann, K. (2002b)

"Intravenous C-type natriuretic peptide augments behavioral and endocrine effects of cholecystokinin tetrapeptide in healthy men."
J Psychiatr Res 36(1): 1-6.

Kellner, M., Yassouridis, A., Jahn, H. and Wiedemann, K. (1997)

"Influence of clonidine on psychopathological, endocrine and respiratory effects of cholecystokinin tetrapeptide in patients with panic disorder."
Psychopharmacology (Berl) 133(1): 55-61.

Kellner, M. and Yehuda, R. (1999)

"Do panic disorder and posttraumatic stress disorder share a common psychoneuroendocrinology?"
Psychoneuroendocrinology 24(5): 485-504.

Korte, S. M., de Boer, S. F., de Kloet, E. R. and Bohus, B. (1995)

"Anxiolytic-like effects of selective mineralocorticoid and glucocorticoid antagonists on fear-enhanced behavior in the elevated plus-maze."

Psychoneuroendocrinology 20(4): 385-94.

Koszycki, D., Zacharko, R. M., Le Melledo, J. M. and 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): 1-7.

Ladd, C. O., Huot, R. L., Thirvikraman, K. V., Nemeroff, C. B. and Plotsky, P. M. (2004)

"Long-term adaptations in glucocorticoid receptor and mineralocorticoid receptor mRNA and negative feedback on the hypothalamo-pituitary-adrenal axis following neonatal maternal separation."

Biol Psychiatry 55(4): 367-75.

Lupien, S. J., Gaudreau, S., Tchiteya, B. M., Maheu, F., Sharma, S., Nair, N. P., Hauger, R. L., McEwen, B. S. and Meaney, M. J. (1997)

"Stress-induced declarative memory impairment in healthy elderly subjects: relationship to cortisol reactivity."

J Clin Endocrinol Metab 82(7): 2070-5.

McEwen, B. S. (1999)

"Stress and hippocampal plasticity."

Annu Rev Neurosci 22: 105-22.

McEwen, B. S. (2002a)

"Cortisol, Cushing's Syndrome, and a shrinking brain-new evidence for reversibility."

J Clin Endocrinol Metab 87(5): 1947-8.

McEwen, B. S. (2002b)

"Sex, stress and the hippocampus: allostasis, allostatic load and the aging process."

Neurobiol Aging 23(5): 921-39.

- Meyer, U., van Kampen, M., Isovich, E., Flugge, G. and Fuchs, E. (2001)
"Chronic psychosocial stress regulates the expression of both GR and MR mRNA in the hippocampal formation of tree shrews."
Hippocampus 11(3): 329-36.
- Möller, H., Laux, G. and Deister, A. (2005)
"Psychiatrie und Psychotherapie" 3. Auflage, Stuttgart, Thieme- Verlag.
- Muller, M. B., Zimmermann, S., Sillaber, I., Hagemeyer, T. P., Deussing, J. M., Timpl, P., Kormann, M. S., Droste, S. K., Kuhn, R., Reul, J. M., Holsboer, F. and Wurst, W. (2003)
"Limbic corticotropin-releasing hormone receptor 1 mediates anxiety-related behavior and hormonal adaptation to stress."
Nat Neurosci 6(10): 1100-7.
- Newcomer, J. W., Selke, G., Melson, A. K., Hershey, T., Craft, S., Richards, K. and Alderson, A. L. (1999)
"Decreased memory performance in healthy humans induced by stress-level cortisol treatment."
Arch Gen Psychiatry 56(6): 527-33.
- Noble, F., Wank, S. A., Crawley, J. N., Bradwejn, J., Seroogy, K. B., Hamon, M. and Roques, B. P. (1999)
"International Union of Pharmacology. XXI. Structure, distribution, and functions of cholecystokinin receptors."
Pharmacol Rev 51(4): 745-81.
- Otte, C., Jahn, H., Yassouridis, A., Arlt, J., Stober, N., Maass, P., Wiedemann, K. and Kellner, M. (2003a)
"The mineralocorticoid receptor agonist, fludrocortisone, inhibits pituitary-adrenal activity in humans after pre-treatment with metyrapone."
Life Sci 73(14): 1835-45.

Pace, T. W. and Spencer, R. L. (2005)

"Disruption of mineralocorticoid receptor function increases corticosterone responding to a mild, but not moderate, psychological stressor."

Am J Physiol Endocrinol Metab 288(6): E1082-8.

Rehfeld, J. F. (2000)

"Cholecystokinin and panic disorder--three unsettled questions."

Regul Pept 93(1-3): 79-83.

Reul, J. M. and de Kloet, E. R. (1985)

"Two receptor systems for corticosterone in rat brain: microdistribution and differential occupation."

Endocrinology 117(6): 2505-11.

Reul, J. M., Gesing, A., Droste, S., Stec, I. S., Weber, A., Bachmann, C., Bilang-Bleuel, A., Holsboer, F. and Linthorst, A. C. (2000)

"The brain mineralocorticoid receptor: greedy for ligand, mysterious in function."

Eur J Pharmacol 405(1-3): 235-49.

Reul, J. M., Probst, J. C., Skutella, T., Hirschmann, M., Stec, I. S., Montkowski, A., Landgraf, R. and Holsboer, F. (1997)

"Increased stress-induced adrenocorticotropin response after long-term intracerebroventricular treatment of rats with antisense mineralocorticoid receptor oligodeoxynucleotides."

Neuroendocrinology 65(3): 189-99.

Rivier, C. and Lee, S. (1996)

"Acute alcohol administration stimulates the activity of hypothalamic neurons that express corticotropin-releasing factor and vasopressin."

Brain Res 726(1-2): 1-10.

Sanchez, M. M., Young, L. J., Plotsky, P. M. and Insel, T. R. (2000)

"Distribution of corticosteroid receptors in the rhesus brain: relative absence of glucocorticoid receptors in the hippocampal formation."

J Neurosci 20(12): 4657-68.

Sandi, C. and Touyarot, K. (2006)

"Mid-life stress and cognitive deficits during early aging in rats: individual differences and hippocampal correlates."

Neurobiol Aging 27(1): 128-40.

Sankaran, H., Goldfine, I. D., Deveney, C. W., Wong, K. Y. and Williams, J. A. (1980)

"Binding of cholecystokinin to high affinity receptors on isolated rat pancreatic acini."

J Biol Chem 255(5): 1849-53.

Sapolsky, R. M., Romero, L. M. and Munck, A. U. (2000)

"How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions."

Endocr Rev 21(1): 55-89.

Sheehan, D. V., Lecrubier, Y., Sheehan, K. H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., Hergueta, T., Baker, R. and Dunbar, G. C. (1998)

"The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10."

J Clin Psychiatry 59 Suppl 20: 22-33;quiz 34-57.

Smythe, J. W., Murphy, D., Timothy, C. and Costall, B. (1997)

"Hippocampal mineralocorticoid, but not glucocorticoid, receptors modulate anxiety-like behavior in rats."

Pharmacol Biochem Behav 56(3): 507-13.

- Spencer, R. L., Miller, A. H., Moday, H., Stein, M. and McEwen, B. S. (1993)
"Diurnal differences in basal and acute stress levels of type I and type II adrenal steroid receptor activation in neural and immune tissues."
Endocrinology 133(5): 1941-50.
- Steiger, A., Rupprecht, R., Spengler, D., Guldner, J., Hemmeter, U., Rothe, B., Damm, K. and Holsboer, F. (1993)
"Functional properties of deoxycorticosterone and spironolactone: molecular characterization and effects on sleep-endocrine activity."
J Psychiatr Res 27(3): 275-84.
- Ströhle, A. (2002)
"Humanexperimentelle Angstmodelle: die experimentelle Provokation von Panikattacken."
Psychotherapie 7(2): 220-227.
- Ströhle, A. (2003)
"Die Neuroendokrinologie von Stress und die Pathophysiologie und Therapie von Depression und Angst."
Der Nervenarzt 74: 279-292.
- van Megen, H. J., Westenberg, H. G., den Boer, J. A. and Kahn, R. S. (1996)
"Cholecystokinin in anxiety."
Eur Neuropsychopharmacol 6(4): 263-80.
- Wellhoener, P., Born, J., Fehm, H. L. and Dodt, C. (2004)
"Elevated resting and exercise-induced cortisol levels after mineralocorticoid receptor blockade with canrenoate in healthy humans."
J Clin Endocrinol Metab 89(10): 5048-52.
- Wiedemann, K., Jahn, H., Yassouridis, A. and Kellner, M. (2001)
"Anxiolyticlike effects of atrial natriuretic peptide on cholecystokinin tetrapeptide-induced panic attacks: preliminary findings."
Arch Gen Psychiatry 58(4): 371-7.

Young, E. A., Lopez, J. F., Murphy-Weinberg, V., Watson, S. J. and Akil, H. (1998)
"The role of mineralocorticoid receptors in hypothalamic-pituitary-adrenal axis
regulation in humans."

J Clin Endocrinol Metab 83(9): 3339-45.

Zwanzger, P., Eser, D., Aicher, S., Schule, C., Baghai, T. C., Padberg, F., Ella, R.,
Moller, H. J. and Rupprecht, R. (2003)

"Effects of alprazolam on cholecystokinin-tetrapeptide-induced panic and
hypothalamic-pituitary-adrenal-axis activity: a placebo-controlled study."

Neuropsychopharmacology 28(5): 979-84.

6.2. Abkürzungsverzeichnis

°C	Grad Celcius
ACTH	adrenocorticotropes Hormon
Abb	Abbildung
ADH	antidiuretisches Hormon
ANP	atriales natriuretisches Peptid
API	Acute Panic Inventory
Aqua dest.	Destilliertes Wasser
AUC	„area under the curve“, Kurvenindikator
BAGS	Behörde für Arbeit und Soziales
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMI	Body mass index
bpm	„bits per minute“ Schläge pro Minute
BSG	Blutkörperseukungsgeschwindigkeit
bzw.	beziehungsweise
CCK	Cholecystokinin
CCK-4	Cholecystokinin-Tetrapeptid
CCK _A	Cholecystokinin-Rezeptor Typ A
CCK _B	Cholecystokinin-Rezeptor Typ B
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
CRH	Corticotropin-Releasing-Hormone
CRHR	Corticotropin-Releasing-Hormone-Rezeptor
DELTA	maximale Konzentration im Vergleich zum Basiswert
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
EGK	Elektrokardiogramm
GABA	Gammaaminobuttersäure
GR	Glucocorticoidrezeptoren

h	Stunde
HF	Herzfrequenz
HPA	Hypothalamisch-Hypophysär-Adrenale-Achse
IDCL	Internationale Diagnosen Checkliste für DSM-IV Panikstörung
i.v.	intravenös
J125	radioaktiv markiertes Jod
KD	Dissoziationskonstante
LHPA	Limbisch-Hypothalamisch-Hypophysär-Adrenale-Achse
MANOVA	multivariate Varianzanalyse
max.	maximal, Maximum
MW	Mittelwert
mg	Milligramm
µg	Mikrogramm
µl	Mikroliter
min	Minute
MINI	Mini International Neuropsychiatry Interview
ml	Milliliter
ML	„mean location“, Kurvenindikator
MR	Mineralocorticoidrezeptoren
mRNA	messenger-RNA (Ribonukleinsäure)
NaCl	Natriumchlorid
ng	Nanogramm
nM	nanoMol
p	Signifikanz
p.o.	per os
pg	Picogramm
Pla	Placebo

POMC	Proopiomelanocortin
PTSD	Posttraumatische Belastungsstörung („Posttraumatic stress disease“)
RIA	Radioimmunoassay
RR	Blutdruck
SD	Standardabweichung
sec	Sekunde
SEM	Standardfehler
Sig of F	Signifikanzniveau des F
Spi	Spirolacton
s.	siehe
s.u.	siehe unten
Tbl.	Tablette
u.a.	unter anderem
VAS	Visuelle Analogskala
VASA	Visuelle Analogskala bezüglich Angstepfinden
VASS	Visuelle Analogskala bezüglich Anspannungsempfinden
z.B.	zum Beispiel
ZNS	zentrales Nervensystem

6.3. Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. K. Wiedemann für die freundliche Aufnahme in seiner Abteilung und die Unterstützung, die ich von ihm im Rahmen meiner Dissertation erhalten habe.

Herrn Prof. Dr. med. M. Kellner danke ich besonders herzlich für die Vergabe dieses interessanten und sehr lehrreichen Dissertationsthemas sowie für die Unterstützung und Förderung während der gesamten experimentellen und schriftlichen Durchführung dieser Arbeit, insbesondere während der Vorbereitung und Präsentation der Ergebnisse auf dem 37ten Kongress der ISPNE.

Dr. med. Christian Otte danke ich für die bestmögliche Betreuung, Unterstützung und Förderung, die ich mir während meiner Doktorarbeit vorstellen und wünschen konnte. Seinen steten Bemühungen, auch während seiner Weiterbildungszeit in der Neurologie verdanke ich die rasche Durchführung der Experimente und Erstellung der schriftlichen Arbeit. Ganz besonders danken möchte ich ihm für die Ermöglichung der Teilnahme an dem 37ten Kongress der ISPNE in Leiden.

Herrn Dr. A. Yassouridis vom Max-Planck-Institut in München danke ich für die statistische Unterstützung bei dieser Arbeit.

Für die Unterstützung und Betreuung während der Durchführungsphase des Experimentes möchte ich mich bei den Mitarbeitern des Neurobiologischen Labors, insbesondere bei Iris Remmlinger-Martens und Kirsten Huwald bedanken, die mir neben der Analyse der Blutproben immer mit ihrer technischen Assistenz geholfen haben.

Danken möchte ich auch meinen Probanden, ohne deren Engagement und Offenheit gegenüber einer experimentell ausgelösten Panikattacke, diese Arbeit nicht zustande gekommen wäre.

Meiner Co-Doktorandin Ana Maria Madrischewski danke ich für die unvergessenen Stunden im Labor während der Durchführungsphase und während des Kongresses sowie für die exzellente gemeinsame Zusammenarbeit.

Besonders danke ich E. Meier-Brunckhorst für seine Unterstützung bei der sprachlich und grammatikalischen Korrektur dieser Arbeit. Ohne ihn wäre ich bezüglich der Irrungen und Wirrungen der deutschen Sprache und ihrer ständigen Änderungen verloren gewesen.

Daniel, Hendrik, Maik, Kalle, Kari, Michael, Dorothea und Philip danke ich für die Unterstützung in allen Bereichen, besonders dass ihr mir immer während meines Studiums und der Arbeit an dieser Dissertation zeigt, dass das Leben nicht nur aus Medizin besteht.

Der größte Dank gilt meinen Eltern und meinem Freund Patrick, die mich in allem, was ich anpacke ideell und finanziell unterstützen und ohne die ich heute nicht das wäre, was ich bin.

6.4. Curriculum vitae

Maike Berit Koop

geboren am 10.07. 1981

in Hamburg

1988 – 1992	Grundschule Tannenweg, 21509 Glinde, Schleswig-Holstein
1992 – 2001	Wichern-Schule, Besuch des gymnasialen Zweiges der Evangelischen Privatschule der Stiftung Das Rauhe Haus, Hamburg
2001	Erwerb der Allgemeinen Hochschulreife
seit 2001	Studium der Humanmedizin an der Universität Hamburg, z.Zt. im dritten Tertial des Praktischen Jahres
2004 – 2007	Dissertation unter der Leitung von Prof. Dr. med. K. Wiedemann und Prof. Dr. med. M. Kellner, Neurobiologisches Labor, Zentrum für Psychiatrie und Psychosoziale Medizin, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Hamburg Titel: Blockade humaner Mineralocorticoidrezeptoren: Einfluss auf experimentell ausgelöste Panikattacken und Stresshormonsekretion.
2006	Präsentation der Ergebnisse in Form eines Posters und eines Abstracts auf dem Kongress „Hormones and Brain, from cloning to clinic“ in Leiden, Holland im Rahmen des 37ten Jahrestreffens der International Society of Psychoneuroendocrinology (ISPNE). Titel: The influence of mineralocorticoid receptors on panic symptoms and stress hormones in healthy young men.
2007	Veröffentlichung des Artikels „Blockade of the Mineralocorticoid Receptor in Healthy Men: Effects on Experimentally Induced Panic Symptoms, Stress Hormones, and Cognition“ in Neuropsychopharmacology. (Epub. 2006)

6.5. 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 die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

.....