

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf
Direktor Prof. Dr. med. Dieter Naber

Der Einfluß der Neuropeptide Corticotropin-Releasing-Hormon,
Atriales-Natriuretisches-Peptid und Cholecystokinintetrapeptid
auf das autonome Nervensystem

D i s s e r t a t i o n

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

Josef Christian Arlt
aus Papenburg
Hamburg 2004

Angenommen vom Fachbereich Medizin
der Universität Hamburg am: 26.01.2005 (Datum der mündl. Prüfung)

Veröffentlichung mit Genehmigung des Fachbereichs
Medizin der Universität Hamburg

Prüfungsausschuß, der Vorsitzende: Herr Prof. Dr. med. Klaus Wiedemann

Prüfungsausschuß: 2. Gutachter: Herr Prof. Dr. med. Dieter Naber

Prüfungsausschuß: 3. Gutachter: Herr Prof. Dr. med. Friedrich-Wilhelm Deneke

Stellvertr. Mitglied für die mündl. Prüfung: Herr Prof. Dr. med. Thomas Meinertz

Externes Gutachten: Herr Prof. Dr. med. Axel Steiger,
Max-Planck-Inst. f. Psychiatrie,
Kraepelinstr. 2-10 in 80804 München

Abkürzungen

ACTH	Adrenocorticotropes Hormon, Corticotropin
ANP	Atriales natriuretisches Peptid
ANS	Autonomes Nervensystem
AUC	Area under the curve, Fläche unterhalb der Kurve
AVP	Arginin-Vasopressin
CCK	Cholecystokinin
CCK-4	Cholecystokinintetrapeptid
CeNA	Zentraler Nucleus der Amygdala
CF	Compact Flash-Speicherkarte
CO ₂	Kohlendioxyd
CRH	Corticotropin-Releasing-Hormone
DEL	Delta, Minimum-Maximum-Unterschied
EKG	Elektrokardiogramm
HF	Power im high frequency Bereich (0,15-0,40 Hz)
HF [nu]	High frequency in normalized units, $HF/(TP-VLF) \times 100$
HPA	Hypothalamisch-hypophysär-adrenokortikales System
HR	Herzrate, Puls
HRA	Herzratenauswertungs-Software
HRV	Herzratenvariabilität
HVL	Hypophysenvorderlappen
LF	Power im low frequency Bereich (0,04-0,15 Hz)
LF [nu]	Low frequency in normalized units, $LF/(TP-VLF) \times 100$
LF/HF-ratio	LF geteilt durch HF, sympathovagale Balance
ML	Mean location, Mittelwert
mRNA	Messenger-Ribonukleinsäure
NN	Normal-to-normal beats, normale RR-Intervalle
NS	Nodus sinusoidalis, Sinusknoten
pNN50	Prozentsatz der Intervalle mit mindestens 50 ms Abweichung vom vorausgehenden Intervall
POMC	Proopiomelanocortin
PVN	Nucleus paraventricularis
RMSSD	Quadratwurzel des quadratischen Mittelwertes der Summe aller Differenzen zwischen benachbarten normalen Intervallen (NN-Intervallen)
SD	Standardabweichung
SDANN	Standardabweichung des Mittelwertes der NN-Intervalle
SDNN	Standardabweichung aller normalen RR-Intervalle
SEM	Standardfehler des Mittelwertes
SSRI	Selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer
TP	Varianz aller NN-Intervalle, Gesamtenergie bzw. -leistung
ULF	Power im ultra low frequency Bereich (0,003 Hz)
VLF	Power im very low frequency Bereich (0,003-0,04 Hz)
ZNS	Zentralnervensystem

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1 Arbeitshypothese und Fragestellung	6
2 Einleitung	6
2.1 Geschichte der Herzfrequenzvariabilitätsanalyse	6
2.2 Das autonome Nervensystem	8
2.3 Physiologischer Hintergrund der HRV	9
2.4 Das HRV-Analyseverfahren	14
2.5 Hintergrund der Studien	16
2.5.1 Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH)	16
2.5.2 Atriales Natriuretisches Peptid (ANP)	19
2.5.3 Cholecystokinintetrapeptid (CCK-4).....	22
2.5.3.1 Experimentelle Provokation von Panikattacken	22
2.5.3.2 CCK-4-Provokation von Panikattacken.....	23
3 Material und Methoden	24
3.1 CRH/ANP – Studie	24
3.1.1 Probanden.....	24
3.1.2 Design.....	25
3.1.3 HRV-Analyse.....	26
3.1.4 Statistik.....	27
3.2 CCK-4 – Studie	28
3.2.1 Probanden.....	29
3.2.2 Design.....	29
3.2.3 HRV-Analyse.....	30
3.2.4 Statistik.....	31
4 Ergebnisse	32
4.1 CRH/ANP – Studie	32
4.1.1 Herzrate und “total power”	32
4.1.2 Parameter der Frequenzdomäne	34
4.1.3 Blutdruck	36
4.2 CCK-4 – Studie	37
4.2.1 Herzrate und “total power”	37
4.2.2 Parameter der Zeit- und Frequenzdomäne.....	38
4.2.3 Blutdruck	40
5 Diskussion	42
5.1 CRH/ANP – Studie	42
5.1.1 CRH und autonome Regulation	44
5.1.2 Physiologie und Pathophysiologie der CRH-Sekretion	46
5.1.3 Autonome Effekte von ANP	51
5.1.4 Physiologie und Pathophysiologie von ANP	52
5.2 CCK-4 – Studie	53
5.2.1 Verteilung von CCK-B-Rezeptoren	53
5.2.2 Autonome Effekte von CCK-4	55
5.2.3 Physiologie und Pathophysiologie der CCK-Sekretion	59
5.2.4 Panikattacken und kardiovaskuläre Funktion	67
5.2.5 Interaktion von CCK mit Noradrenalin und Serotonin	71
6 Zusammenfassung	74
7 Literaturverzeichnis	79
8 Anhang	86
8.1 Danksagung	86
8.2 Lebenslauf	87
8.3 Erklärung	88

1 Arbeitshypothese und Fragestellung

Die zu prüfenden Hypothesen waren a), ob peripher verabreichtes Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH) einen stimulierenden Effekt auf die Sympathikusaktivität ausübt, b), ob ein solcher Effekt durch simultane Gabe von Atrialelem-Natriuretischen Peptid (ANP) funktionell antagonisiert wird und c), ob Effekte von Cholecystokinintetrapetid (CCK-4) über die Freisetzung von CRH erklärt werden können, da ANP – wie aus Voruntersuchungen bekannt ist – einen hemmenden Einfluß auf die CCK-4-Effekte zu haben scheint (Wiedemann et al., 2000b, Wiedemann et al., 2001).

2 Einleitung

2.1 Geschichte der Herzfrequenzvariabilitätsanalyse

In den letzten zwei bis drei Jahrzehnten erkannte man mehr und mehr die wichtige Beziehung zwischen dem autonomen Nervensystem (ANS) und der sog. kardiovaskulären Sterblichkeit, insbesondere des plötzlichen Herztodes (Lown and Verrier, 1976, Corr et al., 1986, Schwartz and Priori, 1990, Levy and Schwartz, 1994). Hinweise für die Beziehung zwischen einer Neigung zu lebensgefährlichen Arrhythmien und Zeichen entweder der erhöhten sympathischen oder verringerten vagalen Aktivität haben dazu angeregt, quantitative Marker der autonomen Aktivität zu entwickeln. Dabei stellt die Herzratenvariabilität (HRV) einen der vielversprechendsten Marker des autonomen Nervensystems dar. Die relativ einfache Ableitung dieses Verfahrens hat seinen Gebrauch popularisiert. Viele kommerzielle Vorrichtungen liefern mittler-

weile die gängigsten Maße der HRV automatisiert. Da die Bedeutung und Interpretation der verschiedenen Parameter der HRV jedoch kompliziert ist und zu Fehleinschätzungen verleiten kann, hat die „Task Force of the European Society of Cardiology“ und „The North American Society of Pacing and Electrophysiology“, Richtlinien für die Durchführung und Interpretation von HRV-Analysen erstellt (Malik et al., 1996a).

Erste Beobachtungen zum Phänomen der HRV reichen wohl schon über 1.700 Jahre zurück, nämlich in das 3. Jahrhundert nach Christus. Seinerzeit analysierte der chinesische Arzt Wang Shuhe in seinen Schriften „Mai Ching“ („The Knowledge of Pulse Diagnosis“) verschiedene Puls-Typen und beschrieb ihre klinische Bedeutung. Eine seiner Feststellungen erinnert verblüffend an das Phänomen der HRV: „Wenn der Herzschlag so regelmäßig wie das Klopfen des Spechts oder das Tröpfeln des Regens auf dem Dach wird, wird der Patient innerhalb von vier Tagen sterben.“ Offenbar hatte der chinesische Gelehrte erkannt, dass ein variabler Herzschlag Zeichen von Gesundheit darstellt. In der modernen Wissenschaft wurde die HRV erstmals Mitte der sechziger Jahre als diagnostisch wichtiges Phänomen beschrieben. Im Jahr 1965 erkannten Hon und Lee (Hon and Lee, 1965) ihre Bedeutung im Rahmen des fötalen Distress Syndroms. In den siebziger und besonders achtziger Jahren setzte dann in der englischsprachigen Medizin lebhaftes Interesse an der HRV ein. Sayers und andere wurden darauf aufmerksam, dass physiologische Rhythmen in das „beat-to-beat“ (Schlag-zu-Schlag) Herzratensignal eingebettet waren (Penaz et al., 1968, Luczak and Laurig, 1973, Sayers, 1973, Hirsch and Bishop, 1981). Ewing et al. (Ewing et al., 1985) konnten bereits mittels Schlag-zu-Schlag-Veränderungen eine autonome Neuropathie bei zuckerkranken Patienten nachwei-

sen. Wolf et al. (Wolf et al., 1978) zeigten 1977 erstmals die Beziehung zwischen einem höheren Sterblichkeitsrisiko nach Myokardinfarkt und einer damit verbundenen reduzierten HRV. Im Jahr 1981 beschrieben Akselrod et al. (Akselrod et al., 1981) grundlegende physiologische Hintergründe der RR-Fluktuationen in Langzeit-EKG-Aufzeichnungen, die sehr zum Verständnis der Analyse, insbesondere der Frequenzdomäne beitrugen. Dies regte zu weiteren grundlegenden Arbeiten an, wobei die Arbeiten von Pomeranz (Pomeranz et al., 1985) und Pagani (Pagani et al., 1986) besonders hervorzuheben sind. Ende der achtziger Jahre wurde die klinische Bedeutung der HRV dadurch unterstrichen, dass man in der Größe der Herzratenvariabilität einen wichtigen und unabhängigen Mortalitäts-Prädiktor nach akutem myokardialen Infarkt fand (Kleiger et al., 1987, Malik et al., 1989, Bigger et al., 1992).

Bereits jetzt bieten neue digitale Aufzeichnungsgeräte mit hohen Auflösungen von 4096 Samples/s (z.B. Oxford Medilog AR-12, verwendet bei unserer CCK-4-Studie) weitere interessante Ansätze, welche potentiell bessere Einblicke in physiologische und pathologische Verhältnisse gestatten.

2.2 Das autonome Nervensystem

Das Nervensystem besteht aus dem somatischen Anteil, der für die willkürliche Bewegung und Hautempfindungen verantwortlich ist und dem autonomen Anteil, der bei der Steuerung viszeraler Vorgänge wie Atmung, Exkretion, Blutkreislauf und Verdauung maßgeblich ist. Der autonome Anteil wird weiter unterteilt in zwei häufig antagonistisch wirkende Komponenten, den Sympathikus, peripher vermittelt durch den

Transmitter Noradrenalin und den Parasympathikus, peripher vermittelt durch den Transmitter Azetylcholin.

Das Herz wird von beiden Schenkeln des autonomen Nervensystems reich mit Fasern versorgt. Die parasympathischen Fasern werden vom Vagusnerven gestellt, die sympathischen Fasern von den sympathischen Herznerven, den Nn. cardiaci, über das rechte und linke Ganglion Stellatum. Die Aktivität des Parasympathikus herrscht vor bei jungen und körperlich in guter Verfassung befindlichen Menschen sowie im Schlaf und bei Entspannung und führt zu Bradykardie. Dagegen führt die sympathische Stimulation bei Stress, Schmerz, Herzinsuffizienz oder anderen beängstigenden Einflüssen zu Tachykardie und gesteigerter Kontraktilität.

2.3 Physiologischer Hintergrund der HRV

Der Hypothalamus ist eine wichtige Schaltstelle zur Regulation und Aufrechterhaltung der Homöostase des Organismus. Das Gehirn kann jedoch nur einen winzigen Bruchteil aller im Organismus aufkommenden Reize u. Informationen erfassen (Pauli et al., 1991). Das Herz und sein Nervensystem folgen nicht einfach nur der Steuerung des Gehirns. Armour, einer der Pioniere der Neurokardiologie führte das Konzept des „Herzgehirns“ ein (Armour, 1991, Armour and Ardell, 1994). Das „Herzgehirn“ ist ein kompliziertes Netzwerk verschiedener Typen von Neuronen, Neurotransmittern, Proteinen und unterstützenden Zellen im Herzen selbst, ähnlich aufgebaut wie im Gehirn. Die rhythmischen Pulsationen des Herzens werden durch Erregungen ausgelöst, die im Herzen selbst entstehen. Ein aus dem Körper entnommenes Herz schlägt daher unter geeigneten Bedingungen mit konstanter Frequenz wei-

ter, was als Autorhythmie bezeichnet wird. Bei Durchtrennung oder pharmakologischer Blockierung eines Schenkels des ANS, überwiegt jeweils die Wirkung des Gegenspielers, d.h. bei Vagusausschaltung steigt die Ruhfrequenz an, während sie bei Sympathikusausschaltung absinkt. Da die Frequenz des komplett denervierten Herzens, also die autonome Frequenz, deutlich über der normalen Ruhfrequenz liegt, ist anzunehmen, daß in Ruhe der Vagustonus gegenüber dem Sympathikustonus überwiegt. Das gesunde Herz arbeitet wie ein „High-Tech-Instrument“ mit doppelter Funktion: Während es hochsensibel und ununterbrochen äußere und innere Signale registriert, reagiert es gleichzeitig und unmittelbar auf die „Meßergebnisse“ mit fein abgestimmten Veränderungen („Variationen“) der Herzschlagfolge. Man könnte die Herzratenvariabilität demnach auch als „Herzintelligenz“ auffassen. Die HRV ist ein Maß für die allgemeine Anpassungsfähigkeit des Organismus an innere und äußere Reize.

Die „intrinsische Herzrate“ (HR) ist die HR in Abwesenheit neuraler und hormoneller Einflüsse, sie wird vom Nodus sinusoidalis erzeugt und beträgt 100 bis 120 Schläge pro Minute. Die HR repräsentiert den Nettoeffekt des Parasympathikus (N. vagus) und des Sympathikus. Beide Teile des autonomen Nervensystems sind tonisch aktiv, der vagale Tonus jedoch ist wie bereits erwähnt dominant. Eine Steigerung der HR kann sympathischer Effekt sein, kann jedoch auch durch reduzierte parasympathische Aktivität hervorgerufen werden, z.B. durch einen Vagusblock. Pressosensitive Barorezeptoren senden afferente Impulse über den N. glossopharyngeus und N. vagus zur Medulla oblongata, wo die sympathische Efferenz zum Herzen und zu den Blutgefäßen moduliert wird (Vaso-, Venokonstriktion und Herzkontraktilität). Normalerweise ist der Sympathikus für Steigerungen der Herzrate (oberhalb der intrinsi-

schen Herzrate) maßgebend beteiligt und zwar mit einer Verzögerung von 5 Sekunden bis sich der Effekt zeigt („slowness of response“). In weiteren 20-30 Sekunden stellt sich ein „Steady State“ (Gleichgewicht) ein. Das Herz antwortet langsamer auf sympathische Reize („slowness of Response“) im Gegensatz zur unverzüglichen Antwort des Sinusknotens auf parasympathische Stimulation („sudden changes in HR“): dieser Umstand ermöglicht die unabhängige Messung sympathischer und parasympathischer Aktivität. Die autonome Aktivität erzeugt zusammen mit den Afferenzen der Barorezeptoren die sog. „beat-to-beat“ Veränderungen der HR. Zusammenfassend gibt Abb. 1 schematisch die physiologischen Zusammenhänge wieder:

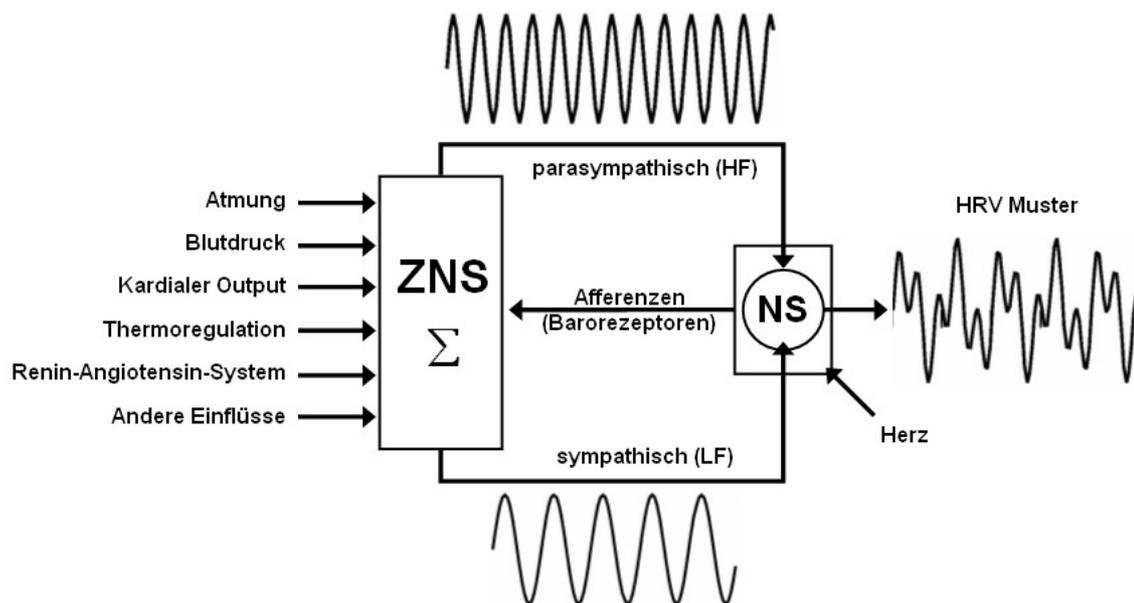


Abb. 1: Das autonome Nervensystem und die Generierung des HRV-Signals (ZNS= Zentralnervensystem; NS=Nodus sinosidalis, Sinusknoten; HF=high frequency; LF=low frequency)

Der Parasympathikus fördert einen auf Ruhe und Erholung zielenden Zustand (HF-Komponente), der Sympathikus hingegen fördert einen auf Aktivität zielenden Zu-

stand (LF-Komponente). Ein Herz erscheint umso anpassungsfähiger, je mehr es sich beider Aktivitätsarten in einem ausgeglichenen Verhältnis bedienen kann (LF/HF-ratio, Norm= 1.5-2.0). Wenn die LF-Aktivität einseitig überwiegt (LF/HF-ratio >2.0), dann drohen zum Beispiel Herzrhythmusstörungen oder andere Anpassungsstörungen. Durch gesundheitsfördernde Maßnahmen wie Ausdauersport, Entspannungstraining, geeignete Medikamente und Psychotherapie lassen sich die parasympathischen Anteile des Nervensystems kräftigen (überprüfbar durch erneutes Messen der LF/HF-ratio). Mögliche Einflußfaktoren müssen bei der Interpretation beachtet werden: Körperlage, Alter, Geschlecht, Trainingszustand, Belastungen, Mayer-Waves (Gefäßtonus), Atmung, Valsalva- und ähnliche Manöver, Tageszeit und auf das autonome Nervensystem wirkende Medikamente. So ist der hochfrequente HRV-Bestandteil um 0,25 Hz (HF) mit den Atemzügen synchronisiert, während dem niedrigfrequenten LF Bestandteil, im allgemeinen um 0,1 Hz, die sympathische Aktivität und die Regelsteuerung der kardiovaskulären Regulation zugeschrieben wird; am Zustandekommen der VLF Komponente (um 0,04 Hz) ist vermutlich das vasorhythmische und thermoregulatorische System oder die humorale Regulation beteiligt (Cerutti et al., 1995). Im Gegensatz zu der Bedeutung der HF Komponente gibt es jedoch noch beträchtliche Kontroversen hinsichtlich des Ursprungs von LF und insbesondere VLF: letztere Komponente könnte ihren Ursprung auch in den so genannten Mayer-Waves haben (Cerutti et al., 1995, Seydnejad and Kitney, 2001).

Seit ein paar Jahren existieren für HRV-Parameter Normwerte (Malik et al., 1996b), welche in der folgenden Tabelle wiedergegeben sind:

Variable	Einheit	Normalwerte
Zeitdomäne - Analyse von nominal 24-Stunden		(mean±SD)
SDNN [Standardabweichung aller normalen RR-Intervalle (normal-to-normal beats = NN-Intervalle)]	ms	141±39
SDANN (Standardabweichung des Mittelwertes der NN-Intervalle)	ms	127±35
RMSSD (Quadratwurzel des quadrat. Mittelw. der Summe aller Differenzen zw. benachb. NN-Interv.)	ms	27±12
HRV triangular index (Integral der Dichteverteilung: Anzahl NN-Interv. dividiert durch das Max. (Höhe) der Dichteverteilg.)		37±15
Frequenzdomäne - Analyse von 5-min Aufzeichnungen in liegender Position		
Total power (Gesamtenergie bzw. -leistung)	ms ²	3466 ±1018
LF (low frequency, Energie im Bereich 0,04-0,15 Hz)	ms ²	1170±416
HF (high frequency, Energie im Bereich 0,15-0,40 Hz)	ms ²	975±203
LF [nu] (low frequency in normalized units=LF/(TP-VLF)x100)	nu	54±4
HF [nu] (high frequency in normalized units=HF/(TP-VLF)x100)	nu	29±3
LF/HF ratio (Sympathovagale Balance=LF geteilt durch HF)		1.5-2.0

Tab. 1: Normalwerte von Standardparametern der HRV

Die HRV läßt ein, "Gesundheit" als "Ausdruck optimalen Zusammenwirkens" bzw. "optimaler Anpassungsfähigkeit" zwischen dem Organismus und seiner Umwelt zu verstehen. Die Messung der HRV ist einfach, nicht invasiv und zudem preiswert. Sie ermöglicht die Beurteilung autonomer Aktivität unter getrennter Betrachtung von Sympathikus und Parasympathikus. Verminderte HRV hat pathologische Bedeutung (nach Myokardinfarkt, Diabetes, Koma, Hypoxie, Alkoholkrankheit, Multipler Sklerose, M. Parkinson, bei anticholinergen Medikamenten wie beispielsweise einigen Antidepressiva). Die Wirkung von Psychopharmaka auf das autonome Nervensystem ist noch nicht zufriedenstellend untersucht. Sportliches Ausdauertraining steigert die HRV durch Verminderung der Sympathikusaktivität. Durch verhaltenstherapeutische Konditionierung und Biofeedback wäre vermutlich ebenfalls eine Verminderung der Sympathikusaktivität möglich.

2.4 Das HRV-Analyseverfahren

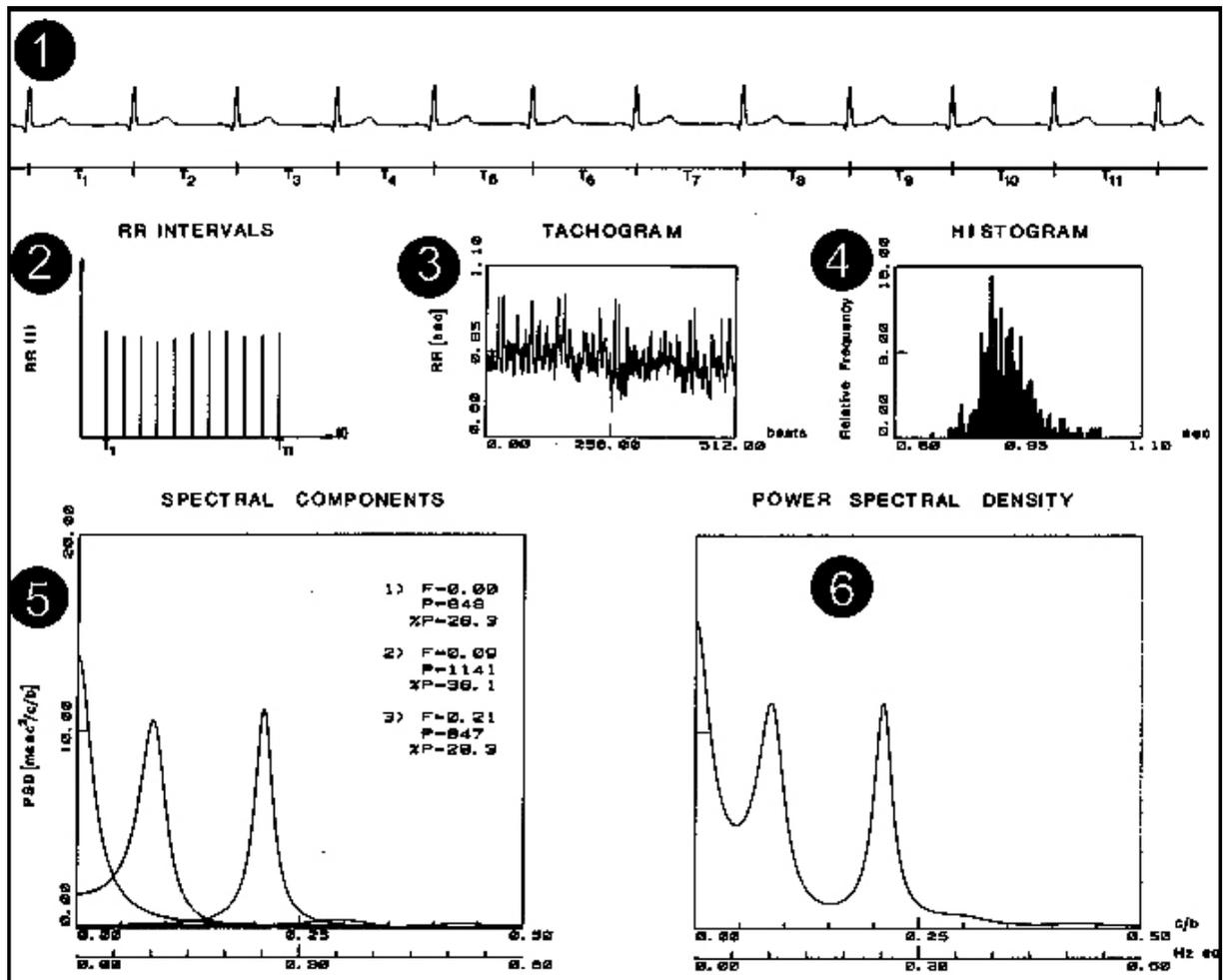


Abb. 2: Vom Oberflächen-EKG zum HRV-Spektrum nach Pagani (Pagani et al., 1986):

- 1 Vom Oberflächen-EKG (EKG) ...
- 2 ... wird die Reihe der „Normal-to-Normal“ Intervalle (R-R-Normalschläge) als eine Funktion der Schlagzahlenfolge berechnet.
- 3 Dies ist der Ursprung des sog. Tachogramms, und von diesem ausgehend werden nun einige Statistiken gewonnen (Mittelwert, Varianz und die ...
- 4 ... relative Frequenzverteilung: das Histogramm).
- 5 Sodann wird eine Spektralanalyse mithilfe der Fast-Fourier-Transformation durchgeführt. Die einzelnen Spektralkomponenten werden automatisch bestimmt, und zwar zusammen mit der assoziierten Energie (Power) und beispielsweise ihrer Fläche.
- 6 Schließlich wird das Autospektrum berechnet und graphisch dargestellt.

Um in vivo die Regulationsmechanismen des ANS zu untersuchen, eignet sich das Verfahren der Herzratenvariabilitätsanalyse (HRV) in besonderer Weise, da es einen der anerkanntesten Marker des ANS darstellt und sowohl nicht invasiv als auch kostengünstig durchzuführen ist. Nachdem ein Elektrokardiogramm (EKG) aufgezeichnet wird, lässt sich in einem weiteren Schritt aus den Schlag-zu-Schlag-Veränderungen die spektrale Energie („power spectrum“) berechnen (siehe Abb. 2). HRV wird insbesondere durch drei Hauptkomponenten charakterisiert, die zu den „frequency domain parameters“ gezählt werden. Diese sind die entscheidenden Parameter für die Interpretation der Daten. Der „high frequency“-Anteil (HF: 0,15-0,45 Hz) repräsentiert hauptsächlich die efferente vagale Aktivität (Akselrod et al., 1981, Pomeranz et al., 1985, Malliani et al., 1991), während der „low frequency“-Bestandteil (LF: 0,05-0,15 Hz), insbesondere wenn dieser in normalisierten Einheiten angegeben ist, und zum Teil auch die „very low frequency“-Komponente (VLF: 0,01-0,05 Hz), Marker sympathischer Modulationen darstellen (Rimoldi et al., 1990, Malliani et al., 1991, Kamath and Fallen, 1993, Montano et al., 1994). Die physiologische Interpretation von VLF erfordert noch weitere Klärung; vermutlich entsteht dieses Band durch die Mayer-Waves (Cerutti et al., 1995, Seydnejad and Kitney, 2001).

Die Zerlegung der HRV-Aufnahme in 1-Minuten-Segmente filtert die „Ultra low frequency“-Veränderungen (ULF) der Herzrate heraus. Dem ULF-Band werden u.a. zirkadiane Rhythmen zugeschrieben. In Kurzaufnahmen (sog. „short-term-recordings“) stellt die „total power“ (TP) einen Indikator der autonomen Aktivität über alles dar, eingeschlossen HF, LF und VLF, wobei die Sympathikusaktivität den Hauptanteil der TP ausmacht. Die Frequenzbänder tragen üblicherweise die Einheit ms^2 , jedoch lassen sich HF und LF auch in normalisierten Einheiten („normalized

units“, [nu]) ausdrücken (Pagani et al., 1986, Malliani et al., 1991). HF [nu] und LF [nu] repräsentieren die relativen Werte des jeweiligen Frequenzbandes in Relation zu TP abzüglich des VLF-Bandes. Das Verhältnis aus LF zu HF, die sog. LF/HF-ratio, repräsentiert die sympathovagale Balance und reflektiert darüber hinaus Sympathikusmodulationen (Malliani et al., 1994). Wenn der Wert der LF/HF-ratio hoch ist, ist dies ein Indikator für höhere sympathische Aktivität oder reduzierte vagale Aktivität. Diese Entdeckungen wurden von der „Task Force of the European Society of Cardiology“ und „The North American Society of Pacing and Electrophysiology“ exzellent zusammengefaßt, wobei das Bestreben galt, Durchführung und Interpretation von HRV-Analysen zu standardisieren (Malik et al., 1996a).

Der Standardparameter RMSSD (Quadratwurzel des quadratischen Mittelwertes der Summe aller Differenzen zwischen benachbarten NN-Intervallen) sowie auch pNN50 (Prozentsatz der Intervalle mit mindestens 50 ms Abweichung vom vorausgehenden Intervall) korrelieren in hoher Weise mit der HF-Variabilität (Malik et al., 1996a). Niedrige Werte von RMSSD und pNN50 weisen auf verringerte parasymphatische Aktivität hin.

2.5 Hintergrund der Studien

2.5.1 Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH)

Patienten mit affektiven Störungen und Angst zeigen eine Reihe von neuroendokrinen Alterationen, die möglicherweise zusätzlich an der Pathogenese dieser Erkrankungen beteiligt sind. Hierzu gehören Veränderungen des hypothalamisch-

hypophysär-adrenokortikalen (engl.: hypothalamic-pituitary-adrenocortical, HPA) Systems und der ANP-Sekretion, deren Zusammenhänge und Ansprechen auf CCK-4 in den letzten Jahren vermehrt untersucht worden sind.

Es gibt zahlreiche Hinweise, daß die erhöhte Aktivität des HPA-Systems bei Depression hauptsächlich durch eine vermehrte zentrale Freisetzung des Schlüsselhormons Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH) initialisiert und aufrechterhalten wird (Holsboer, 2001). Depressive Patienten zeigen außer endokrinen auch etliche kardiovaskuläre Veränderungen, die auf Störungen des autonomen Nervensystems (ANS) hinweisen (Deuschle and Lederbogen, 2002), welche wiederum in Zusammenhang mit den neuroendokrinen Veränderungen stehen. In präklinischen Modellen führte intracerebroventriculär verabreichtes CRH zu einer Pulsfrequenzerhöhung, was eine Sympathikusaktivierung vermuten läßt. Vermutlich scheint CRH, den Sympathikus über CRH Typ 1 Rezeptoren zu aktivieren (Nijsen et al., 2000b). Obendrein könnte CRH zu einer leichten vagalen Aktivierung führen.

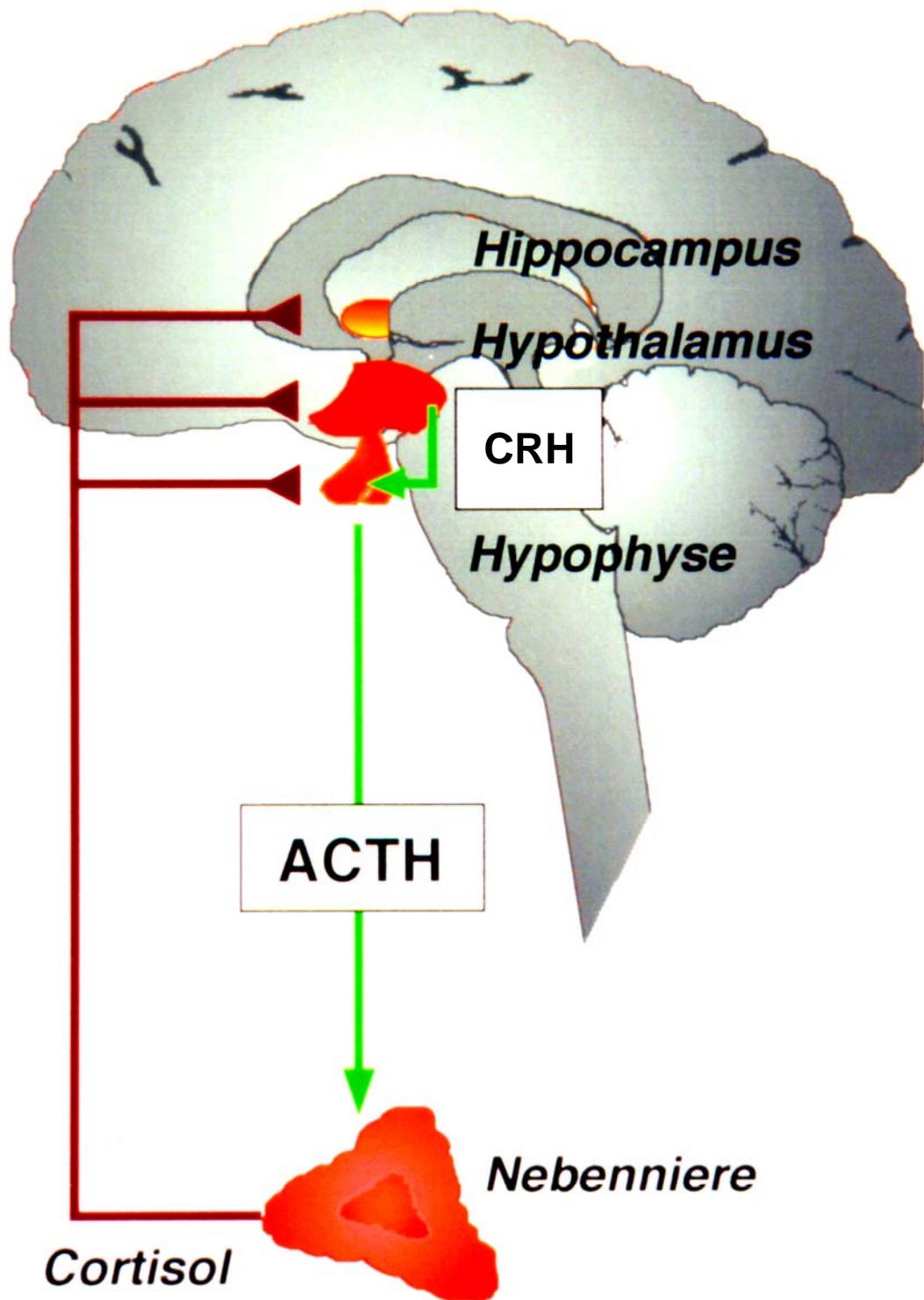


Abb. 3: Hypothalamisch-pituitär-adrenokortikales (HPA)-System

CRH, ein Polypeptid mit 41 Aminosäuren, entsteht nach proteolytischer Spaltung aus einem Prä-Pro-Hormon, das 190 Aminosäuren umfasst. Die hauptsächlich an der Biosynthese und Sekretion von CRH beteiligten Neurone liegen im Nucleus paraventricularis, von wo aus efferente Verbindungen zur Eminentia mediana bestehen. Durch den hypothalamo-hypophysären Pfortaderkreislauf durchläuft das Blut, das die Kapillaren der Eminentia mediana durchfließt, im Hypophysenvorderlappen (HVL) ein zweites Kapillarnetz, wodurch die im Hypothalamus gebildeten Releasinghormone in hoher Konzentration die Epithelzellen der Adenohypophyse erreichen, die darauf mit einer Steigerung der Sekretion reagieren. Unter dem regulatorischen Einfluss von CRH wird aus den basophilen Zellen des Hypophysenvorderlappens Corticotropin (ACTH) ausgeschüttet. In der Zona fasciculata der Nebennierenrinde bindet ACTH an spezifische Membranrezeptoren und stimuliert über einen Cyclo-AMP-vermittelten Mechanismus die Cortisolbiosynthese und –sekretion (Abb. 3).

CRH besitzt eine wichtige Rolle bei der Stressantwort des Säugetierorganismus. Als Antwort auf eine Stimulation, die einer Bedrohung der natürlichen Homöostase des Organismus gleichkommt, wird das HPA-System aktiviert und eine Vielzahl von kardiovaskulären Veränderungen, Stoffwechsel- und Verhaltensänderungen hervorgerufen, die eine duale Rolle von CRH als Hormon und Neurotransmitter belegen.

2.5.2 Atriales Natriuretisches Peptid (ANP)

In Betracht der mannigfaltig durch CRH vermittelten Effekte, ist es interessant, dass nur ganz wenige physiologische Funktionsantagonisten für CRH bekannt sind. Un-

ter den bekannten antagonistischen Neuropeptiden wie Galanin und Leptin ist der wohl vielversprechendste Gegenspieler das Atriale Natriuretische Peptid (ANP) (Jessop, 1999, Wiedemann et al., 2000a). ANP besteht aus 28 Aminosäuren und wurde ursprünglich im Herzen gefunden. Durch seine vasodilatatorischen, diuretischen und natriuretischen Eigenschaften, spielt es eine bedeutende Rolle in der Regulation des Blutvolumens und des Blutdruckes (Rosenzweig and Seidman, 1991, Maack, 1995). ANP ist jedoch auch im Zentralnervensystem weit verbreitet vorzufinden, insbesondere in den hypothalamischen- und Hirnstammkernen. Mehrere Studien haben gezeigt, daß ANP die Freisetzung von CRH hemmt (Antoni et al., 1992), ferner die von Vasopressin, Corticotropin und Cortisol in vitro (Tanaka and Inagami, 1986, Dayanithi and Antoni, 1990) und in vivo bei Menschen (Kellner et al., 1992, Kellner et al., 1995, Bierwolf et al., 1998) und Tieren (Fink et al., 1991, Lim et al., 1994). Nach heutigem Kenntnisstand scheint ANP das einzige Peptid zu sein, welches die HPA Aktivität in allen Funktionsebenen hemmt (Abb. 4).

Während experimentell durch Natrium-Lactat oder CCK-4 verursachter Panikattacken steigen die Plasma-ANP-Spiegel an; die sympathische Aktivität ist jedoch trotz ausgeprägter Panik, welche sogar die Angst während eines Myokardinfarktes übersteigt, verringert (Seier et al., 1997). Diese Entdeckungen können erklärt werden mit erhöhten ANP-Plasmaspiegeln, die nicht nur die Cortisolsekretion, sondern auch die Sympathikus-Aktivität hemmen (Wiedemann et al., 2001).

Obgleich CRH bei Streßreaktionen mit einer Vielzahl von Stimuli und vermutlich in die Pathogenese von Depression und Angststörungen involviert ist, sind die autonomen Effekte von CRH mittels HRV-Analyseverfahren bislang nicht untersucht worden. Folglich versuchten wir, bei gesunden männlichen Probanden die Effekte eines

CRH Bolus auf die Aktivität des ANS und die modulatorischen Einflüsse des Funktionsantagonisten ANP standardisiert zu untersuchen.

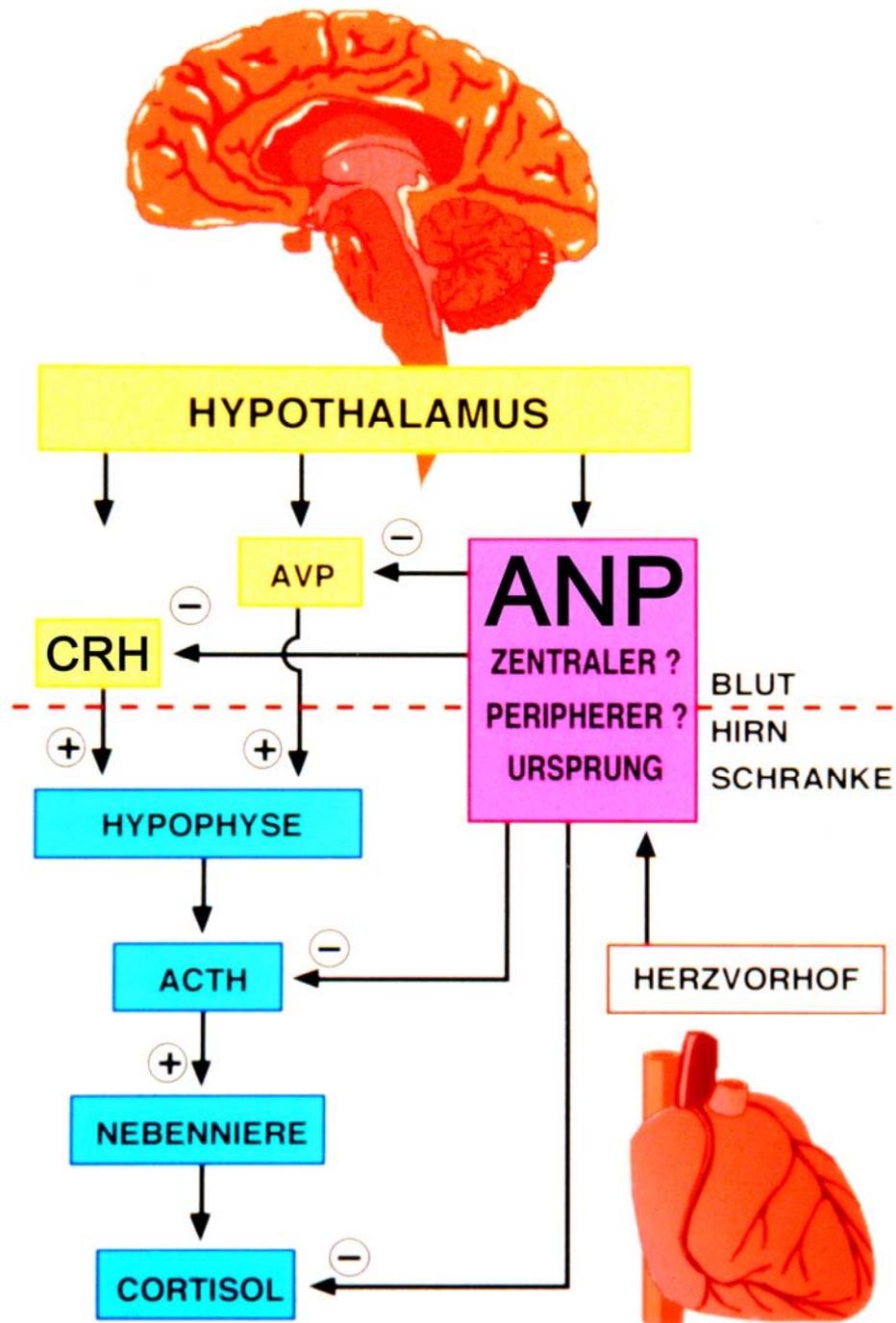


Abb. 4: Die Effekte von atrialem natriuretischen Peptid (ANP) auf das hypothalamisch-hypophysär-adrenokortikale (engl. HPA-) System

2.5.3 Cholecystokinintetrapeptid (CCK-4)

Im Rahmen der experimentellen Panikattackenprovokation mittels CCK-4 wurde eine Stimulation des HPA-Systems gezeigt: bei gesunden Probanden konnte im Rahmen der CCK-4-Injektion ein signifikanter Anstieg von ACTH und Cortisol beobachtet werden (de Montigny, 1989). Bei Panikpatienten konnte dagegen bislang nur ein CCK-4-induzierter Anstieg von ACTH nachgewiesen werden (Strohle et al., 2000).

2.5.3.1 Experimentelle Provokation von Panikattacken

Sogenannte Provokationsstudien lassen es zu, mittels bestimmter Agentien Panikattacken sowohl bei Panikerkranken als auch bei gesunden Probanden experimentell zu reproduzieren. Auf diese Weise lassen sich verschiedene Hypothesen zu Angst- und Panikerkrankungen prüfen, wobei gesunde Probanden mit Patienten verglichen werden können. Zudem lassen sich Baseline-Parameter mit denen während einer Panikattacke vergleichen.

Die pharmakologische Provokation von Panikattacken bietet einige Vorteile zur Untersuchung von spontanen Attacken. Da spontane Panikattacken unvorhersehbar sind, der Ablauf der Attacke rasant und das Ende abrupt sein kann, ist es technisch sehr schwierig, die physiologischen oder biochemischen Parameter während einer spontanen Attacke zu monitoren.

Es ist folglich wichtig, ein Modell der Panik zu haben, bei dem sich die Symptome und ihre Intensität für den gesamten Beobachtungszeitraum kontrollieren lassen, und bei dem darüber hinaus eine homogene Prozedur für alle Probanden gewährleistet

ist. Für ein ideales panikerzeugendes Agens, das für Provokationsstudien infrage kommt, wurden bestimmte Kriterien festgesetzt (Guttmacher et al., 1983).

Geeignet sind Natriumlaktat, Kohlendioxyd (CO₂), der α_2 -Antagonist Yohimbin, das β -adrenerge Isoproterenol, der Adenosinrezeptorantagonist Koffein und Cholecystokin-Tetrapeptid (CCK-4). CCK-4 ist der vielversprechendste Vertreter.

2.5.3.2 CCK-4-Provokation von Panikattacken

Im Jahre 1989 konnte erstmals in einer Studie die panikogene Wirkung von CCK-4 am Menschen nachgewiesen werden (de Montigny, 1989). Durch CCK-4 in unterschiedlichen Dosierungen ließen sich bei gesunden Probanden Paniksymptome hervorrufen, die zwischen einer und drei Minuten andauerten und welche mittels einer Vorbehandlung mit Lorazepam antagonisiert werden konnten. Anknüpfend an erste Studien bei gesunden Probanden, konnte die panikogene Wirkung von CCK-4 bei Patienten mit Panikstörung belegt werden (Bradwejn et al., 1990). Komplikationen wurden nach Gabe von CCK-4 bislang nicht beschrieben, so dass die CCK-4-Panikprovokation als unbedenklich gelten kann. Die Gabe von 50 μ g CCK-4 führte bei 71 % der Patienten zum Auftreten einer Panikattacke, dagegen reagierten auf 25 μ g nur 44 % der Patienten. Zusätzlich konnte die Spezifität von CCK-4 belegt werden. Patienten mit Panikstörung reagieren auf äquivalente CCK-4-Dosierungen sensibler als gesunde Vergleichspersonen (Bradwejn et al., 1991).

3 Material und Methoden

3.1 CRH/ANP – Studie

Um die Zusammenhänge zwischen der Neuropeptidstimulation durch CRH und ANP und des autonomen Nervensystems zu charakterisieren, wurden die folgenden Untersuchungen an gesunden männlichen Probanden durchgeführt.

3.1.1 Probanden

An der CRH/ANP-Studie nahmen 12 gesunde männliche Probanden im Alter zwischen 24 und 32 Jahren (Mittelwert \pm SD: $26,3 \pm 2,7$) teil. Alle Probanden waren mindestens vier Wochen medikationsfrei und hatten sich einer vollständigen medizinischen Untersuchung unterzogen, um körperliche- und Geisteskrankheit, sowie Drogeneinnahme und solche Lebensstile auszuschließen, die diese Studie hätten behindern können. Kaffee wurde auf 150 ml morgens und Nikotin auf ein Maximum von drei Zigaretten am Tag vor der Untersuchung eingeschränkt. Plasma- und Urinproben wurden untersucht und waren negativ auf Barbitursäurepräparate, Benzodiazepine, Cannabinoide, Opiate und auf Kokain. „Informed consent“ wurde schriftlich festgehalten. Das Protokoll wurde durch die Ethikkommission des Max Planck Instituts für Psychiatrie, München, genehmigt.

3.1.2 Design

Die Studie wurde unter Videokontrolle in einem schalldichten Einbettzimmer durchgeführt. Um die basale Cortisolausschüttung zu beschränken, erhielten alle Probanden 0,5 mg Dexamethason am Vortag der Untersuchung. Am Morgen danach mußten die Cortisolspiegel um 08:00 Uhr höher als 40 ng/ml und kleiner als 120 ng/ml sein. Um 12:30 Uhr wurde eine intravenöse Kanüle in eine Unterarmvene jedes Unterarms gelegt und mit physiologischer Kochsalzlösung freigehalten. Um 14:00 Uhr („baseline“) lagen die Cortisol-Plasmaspiegel in beiden Gruppen gleichhoch, und zwar in der Plazebokondition bei 49 ± 15 ng/ml und in der ANP-Kondition bei 47 ± 15 ng/ml. Um 15:00 Uhr wurden 100 µg CRH (hCRH, Clinalfa, Läuelfingen, Schweiz) intravenös als Bolus innerhalb von 30 Sekunden injiziert. Randomisiert erhielten sechs Probanden von 14:45 Uhr bis 15:15 Uhr physiologische Kochsalzlösung, welche 150 µg ANP enthielt (Clinalfa, Läuelfingen, Schweiz) und die übrigen sechs Probanden ausschließlich physiologische Kochsalzlösung mit einer Infusionsrate von 1 ml/min über 30 Minuten. Das Körpergewicht aller Probanden reichte von 60 bis 80 kg (Mittelwerte \pm SEM 74 ± 3 kg) ohne Gruppenunterschiede für Plazebo und ANP. Die Höhe der Dosierungen für CRH und ANP sind gleichartig und vergleichbar derer, welche in früheren Untersuchungen bei Patienten und Probanden gewählt wurden (Kellner et al., 1992). Der Blutdruck wurde sphygmomanometrisch zwischen 14:30 und 17:00 Uhr alle 15 Minuten gemessen und zwischen 15:00 und 15:15 Uhr alle fünf Minuten.

3.1.3 HRV-Analyse

Das Elektrokardiogramm (EKG) wurde ununterbrochen von 13:00 bis 17:00 Uhr mit einer kommerziellen „Holter-ECG“-Ausrüstung (Spectra Scan, Modell 263, DelMar Avionics, Irvine, CA) auf einem mit Standard-Cassette ausgestatteten Langzeit-EKG-Rekorder aufgezeichnet. Die gespeicherten analogen EKG-Daten wurden mit einer Auflösung von 128 samples/s digitalisiert (R-R Abstand Signalwerte). Eine Arrhythmieanalyse wurde in einem benutzerinteraktiven Modus durchgeführt (Stratascan; DelMar Avionics). Jeder QRS Komplex wurde gekennzeichnet, und die sogenannten Normal-zu-Normalen Intervalle (NN) und die Herzrate (HR) wurden festgestellt, dabei wurde jeder ektopische Schlag und jedes Artefakt ausgeschlossen. Danach wurden die Maße der Zeitdomäne wie die mittlere Herzrate mittels der Software „Herzraten-Variabilitäts-Analyse (HRA, Version 1.2, ©1995“, E. Hartmann) berechnet. Bei der Frequenzdomäne wurden die NN Intervalle äquidistant als Schrittfunktion abgesucht; dabei wurde der Mittelsignalwert subtrahiert und eine Fast Fourier Transformation für jedes 1-Minuten Segment durchgeführt. Analysen multipler, kurz-gewählter Epochen können die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von verändernden Einflüssen über die Zeit minimieren und erlauben die „trial-to-trial“-Varianz und systematische Veränderungen im Untersuchungszeitraum auszuwerten. Eben weil verändernde Einflüsse auf den Datensatz mit Zunahme der Auswertungslänge wahrscheinlicher werden und weil zusätzlich die Frequenzbänder bei größeren Auswertungsepochen immer schlechter voneinander abgegrenzt werden können, sind sog. „long-term-recordings“ zumindest teilweise problematisch. Ein Lösungsweg kann die Herangehensweise sein, ein- oder zweiminütige Segmente an strategischen Punkten im Datensatz zu

analysieren. Eine andere Alternative ist es, die Analysen auf die deskriptiven Statistiken der Zeitdomäne einzuschränken (Berntson et al., 1997).

Die spektralen Energiebestandteile in ms^2 wurden daher für jedes 1-Minuten-Segment errechnet: Gesamtenergie („total power“, TP: 0,01-0,45 Hz), „very low frequency power“ (VLF: 0,01-0,05 Hz), „low frequency power“ (LF: 0,05-0,15 Hz), LF in normalisierten Einheiten [nu] ($\text{LF}/(\text{TP}-\text{VLF}) \times 100$), und „high frequency power“ (HF: 0,15-0,45 Hz). Zusätzlich wurden die LF/HF-ratios berechnet.

3.1.4 Statistik

Zur Analyse der eindeutigen CRH und ANP Effekte wurden vier Zeitintervalle der Gesamtmesszeit extrahiert: Periode ① vor Infusion der beiden Behandlungsarten (Kochsalzlösung versus Kochsalzlösung + ANP) (14:00 –14:44 Uhr "Präinfusionsphase"), Periode ② von Beginn der Infusionen bis zur Bolusinjektion von CRH (14:45 –14:59 Uhr "vor CRH-Bolus"), Periode ③ der Zeitraum nach dem CRH-Bolus (15:00 –15:14 Uhr "nach CRH-Bolus") und Periode ④ nach Ende der Kochsalz bzw. Kochsalz + ANP-Infusion (15:15 –16:00 Uhr "Postinfusionsphase"). Wegen der Pharmakokinetik von ANP mit einer Halbwertszeit von etwa drei Minuten sind dessen Effekte auf den Infusionszeitraum begrenzt (Thompson and Morice, 1996). Die folgenden Parameter wurden errechnet: Mittelwert von HR, TP, die Frequenzdomänen-Parameter (VLF, LF, LF [nu], HF) sowie die LF/HF-ratio.

Für die gegebenen Parameter wurde die „mean location“ (ML, Durchschnitt der Werte in jedem Zeitsegment), die Maximum/Minimum-Unterschiede (DELTA) und die

Flächen unter der Kurve („areas under curve“, AUC) für jede der vier Perioden errechnet und entsprechend der Länge jeder Periode zeitkorrigiert. Um Baseline-Unterschiede zu kompensieren, wurden alle betrachteten Masse normalisiert, indem jeder Wert einer Periode mit dem jeweiligen Baseline-Wert dividiert wurde. Um bedeutende Unterschiede zwischen Kochsalz und Kochsalz + ANP-Kondition („treatment“) und zwischen den vier Perioden („time“) zu finden, wurde Wilks multivariater Test auf Signifikanz in einer multivariaten Varianzanalyse (MANOVA) mit wiederholtem Meßdesign durchgeführt. Falls signifikante Haupt- oder bedeutende Interaktionseffekte gefunden wurden, folgten univariate F-Tests, um Variablen zu identifizieren, die erheblich zu diesen Effekten beitrugen. Unterschiede zwischen den verschiedenen Perioden wurden auf Signifikanz durch Tests mit Kontrasten geprüft. Angenommen wurde die nominale Stufe der Signifikanz mit $\alpha=0,05$. Sie wurde für alle a posteriori Tests korrigiert über eine Bonferroni Anpassung. Alle Maße wurden als Mittelwert \pm SEM ausgedrückt.

3.2 CCK-4 – Studie

Im Rahmen von Provokationsuntersuchungen erhielten gesunde männliche Probanden einen CCK-4-Bolus.

3.2.1 Probanden

An der CCK-4-Studie nahmen 19 gesunde, männliche Probanden im Alter zwischen 21 und 41 Jahren (Mittelwert \pm SD: $30,0 \pm 1,5$) teil. Das Körpergewicht aller Probanden reichte von 70 bis 100 kg (Mittelwerte \pm SEM $80,3 \pm 7,1$ kg). Alle Probanden hatten ein negatives „Mini International Neuropsychiatric Interview for DSM-IV axis I disorders“ (Sheehan et al. 1989), hatten betreffend erstgradigen Verwandten keine psychiatrischen Erkrankungen und waren anamnestisch, nach körperlicher Untersuchung, EKG und Routinelabor, einschließlich Drogenscreening im Urin, medizinisch gesund. Für mindestens vier Wochen vor der Untersuchung wurde die Einnahme jegweder Medikation ausgeschlossen.

Plasma- und Urinproben wurden untersucht und waren negativ auf Barbitursäurepräparate, Benzodiazepine, Cannabinoide, Opiate und auf Kokain. „Informed consent“ wurde schriftlich festgehalten. Das Protokoll wurde durch die Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg genehmigt.

3.2.2 Design

Die Studie wurde unter Videokontrolle in einem schalldichten Einbettzimmer durchgeführt. Die Probanden wurden gebeten, am Untersuchungstag nüchtern um 8:45 Uhr zu erscheinen. Um 9:00 Uhr wurde ein stabiler venöser Zugang in die Ellenbeuge gelegt. Um den Zugang offenzuhalten, lief eine physiologische Kochsalzlösung mit 50 ml pro Stunde. Ein digitaler, CF (Compact Flash)-Card basierter EKG-Recorder (Oxford Instruments, Medilog AR-12, Abtastrate 4096 Hz, 16-bit Auflösung;

online Schrittmacher, P-, R- und T-Wellen Erkennung während der Messung; Meßprofil: „High Density“) wurde angeschlossen. Die Untersuchung fand in liegender Position statt. Die Probanden enthielten sich bis 13:00 Uhr von Nahrung und Getränken. Der Blutdruck wurde sphygmomanometrisch zwischen 10:00 und 11:00 Uhr alle 15 Minuten gemessen, zwischen 11:00 und 11:15 Uhr alle 5 Minuten, zwischen 11:15 und 12:00 Uhr alle 15 Minuten und zwischen 12:00 und 13:00 Uhr alle 30 Minuten. Um 11:00 Uhr wurden 50 µg CCK-4 (Clinalfa, Läfelfingen, Schweiz) als intravenöser Bolus, aufgelöst in 5 ml physiologischer Kochsalzlösung appliziert.

3.2.3 HRV-Analyse

Die Aufzeichnung des Elektrokardiogrammes (EKG) wurde ununterbrochen von 9:00 bis 13:00 Uhr mit einem digitalen CF-Card basierten EKG-Recorder (Oxford Instruments, Medilog AR-12, Abtastrate 4096 Hz, 16-bit Auflösung; online Schrittmacher, P-, R- und T-Wellen Erkennung während der Messung; Meßprofil: „High Density“) durchgeführt. Arrhythmien und Artefakte wurden durch die Software „Simple View, v2.4“ (TOM®, Oxford Instruments®) automatisch von der Analyse ausgeschlossen. HRV-Standard- und Frequenzparameter wurden u.a. mittels Fast Fourier Transformation für jedes 1-Minuten Segment automatisch berechnet. An Standardparametern wurden HR (Herzrate), SDNN (Standardabweichung aller NN-Intervalle), RMSSD (Quadratwurzel des quadratischen Mittelwertes der Summe aller Differenzen zwischen benachbarten NN-Intervallen) und pNN50 (Prozentsatz der Intervalle mit mindestens 50 ms Abweichung vom vorausgehenden Intervall) erfaßt. In der Frequenz-

domäne wurden VLF, LF, HF, TP, LF [nu], HF [nu], LF/HF-ratio und die Frequenzbänder in Prozentanteilen von TP bestimmt (die Abkürzungen sind oben bereits erklärt worden).

3.2.4 Statistik

Zur Analyse der eindeutigen CCK-4 Effekte wurden drei Zeitintervalle der Gesamtmeßzeit extrahiert: Periode ① 10:00 –10:30 Uhr ("pre"), Periode ② 11:00 –11:01 Uhr ("CCK-4-Bolus"), Periode ③ 11:30 –12:00 Uhr ("post "). Die Dauer von Periode ② mußte mit einer Minute bemessen werden, da die CCK-4 Effekte äußerst kurzweilig sind und nur zwischen 1-2 Minuten andauern. Für die herangezogenen Parameter (HR, SDNN, RMSSD, pNN50, TP, VLF, LF, HF, LF [nu], HF [nu], LF/HF-ratio und die Frequenzbänder in % von TP) wurde die „mean location“ (ML, Durchschnitt der Werte in einem Zeitsegment), die Maximum/Minimum-Unterschiede (DELTA) und die Flächen unter der Kurve („areas under curve“, AUC) für jede der drei Perioden errechnet und entsprechend der Länge jeder Periode zeitkorrigiert. Um Baseline-Unterschiede zu kompensieren, wurden alle betrachteten Maße normalisiert, indem jeder Wert einer Periode durch den jeweiligen Baseline-Wert dividiert wurde. Unterschiede zwischen den verschiedenen Perioden wurden auf Signifikanz durch Tests mit Kontrasten geprüft. Angenommen wurde die nominale Stufe der Signifikanz mit $\alpha=0,05$. Sie wurde für alle a posteriori Tests korrigiert über eine Bonferroni Anpassung. Alle Masse wurden als Mittelwert \pm SEM ausgedrückt.

4 Ergebnisse

4.1 CRH/ANP – Studie

4.1.1 Herzrate und “total power”

Bei Betrachtung der vier Perioden fiel eine signifikante Zunahme der Herzrate nach CRH-Bolus auf. Die MANOVA zeigte signifikante Zeit- (Wilks Lambda=0,004, $p < 0,0001$) und Zeit x Behandlungseffekte (Wilks Lambda=0,556, $p = 0,044$) für ML, AUC und DELTA Werte (univariate F-Tests, $p < 0,05$). Die lokalen Unterschiede basierten hauptsächlich auf der Zunahme der mittleren Herzrate von Periode ② („vor CRH-Bolus“) zu Periode ③ (Tests mit Kontrasten, $p < 0,05$; Abb. 5, Grafik A).

Hinsichtlich der Herzraten-Spektralanalyse waren Anstiege der HR spiegelbildlich zu einer jeweils absinkenden TP. Die MANOVA deckte wiederum bedeutende Effekte der Zeit (Wilks Lambda=0,139, $p < 0,0001$) und Zeit x Behandlungseffekte (Wilks Lambda=0,556, $p = 0,046$) für ML, AUC und DELTA Werte auf (univariate F-Tests, $p < 0,05$). Des Weiteren basierten die lokalen Unterschiede hauptsächlich auf Abnahme von TP von Periode ② zu Periode ③, was sich in den Lageparametern DELTA und ML zeigte (Tests mit Kontrasten, $p < 0,05$; Abb. 5, Grafiken B und C). Die Infusion von ANP verringerte erheblich die TP nach CRH-Bolus, was auf aussagefähigen (aber statistisch nicht signifikanten) Unterschieden von DELTA zwischen beiden Konditionen beruhte. Der Mittelwert von TP nach CRH-Bolus sank um 22% (ML) in der Kochsalzkondition und um 40% (ML) in der Kochsalz + ANP-Kondition; die DELTA-Werte stiegen um 8% an für die Kochsalzkondition und sanken um 14% in der ANP-Kondition (Abb. 5, Grafiken B und C).

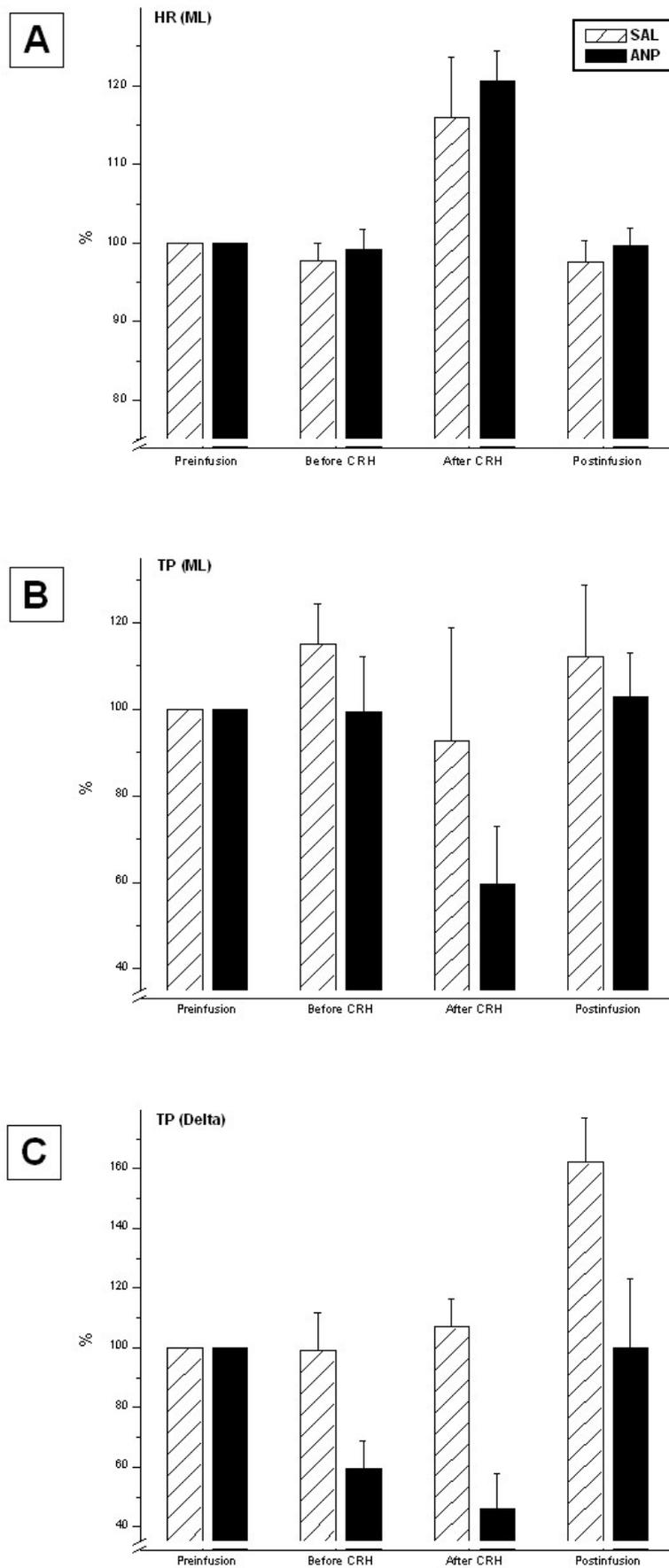


Abb. 5: Herzrate (HR) und „total power“ (TP). Änderungen des Parameters „mean location“ (ML) bezüglich HR und TP und der DELTA-Werte bezüglich TP in den vier Auswertungsabschnitten. „Preinfusion“ wurde auf 100% gesetzt.

4.1.2 Parameter der Frequenzdomäne

Bei den Parametern VLF und LF fanden sich signifikante Zeiteffekte in der MANOVA (Wilks Lambda für VLF=0,120, $p<0,0001$, Wilks Lambda für LF=0,101, $p<0,0001$) nur bei den DELTA Werten (univariate F-Tests, $p<0,05$) mit signifikanter Abnahme von Periode ① zu Periode ② und signifikantem Anstieg von Periode ② zu Periode ③ (Tests mit Kontrasten, $p<0,05$). Ergänzend fanden sich auch für die HF-Komponente signifikante Änderungen über die Zeit (Wilks Lambda=0,099, $p<0,0001$) bezüglich der DELTA Werte mit signifikanter Abnahme von Periode ① zu Periode ② (Tests mit Kontrasten, $p<0,05$). Von Periode ② zu Periode ③ blieb der HF Anteil in der Kochsalzkondition fast unverändert, während er im ANP-Behandlungsarm auf 56% absank. Betreffend Behandlung traten signifikante Unterschiede für DELTA zwischen den beiden Behandlungsarmen auf. Der Mittelwert von LF [nu] zeigte nach CRH-Bolus eine signifikante Zunahme um 31% (ML) für die Kochsalzkondition und eine Zunahme um 19% (ML) für die ANP-Kondition (Abb. 6, Grafik B).

Bei der LF/HF-ratio (welche auf begleitende Veränderungen im LF- und HF-Band basiert) fanden sich wiederum signifikante Zeiteffekte (MANOVA; Wilks Lambda=0,242, $p<0,0001$) in Verbindung mit einer Zunahme von ML- und DELTA- Werten von Periode ② zu Periode ③ um 111% (ML) und 156% (DELTA) in der Kochsalzkondition und um 43% (ML) und 59% (DELTA) für die ANP-Kondition (Tests mit Kontrasten, $p<0,05$, Abb. 6, Grafik C).

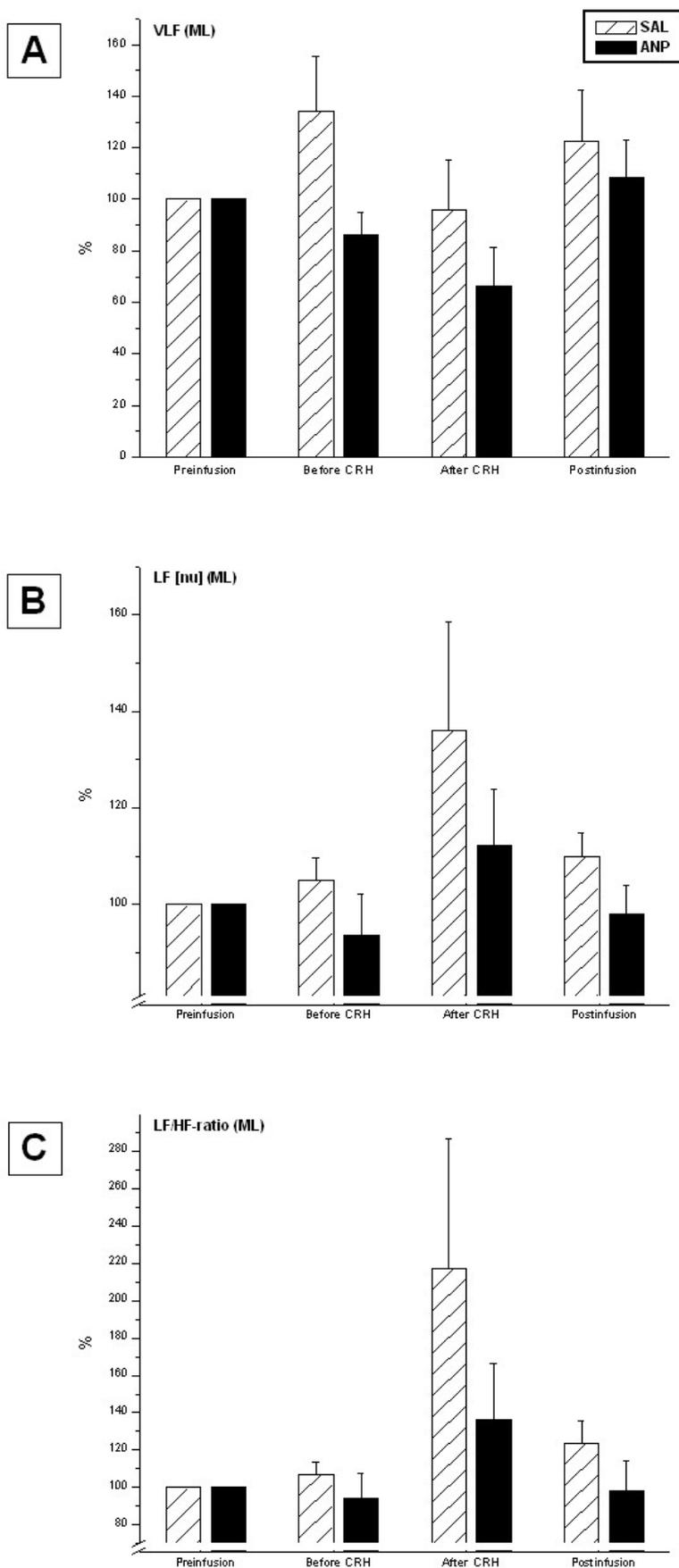


Abb. 6: "Very low frequency" (VLF), „low frequency in normalized units“ (LF [nu]) und die „LF/HF-ratio“. Änderungen des Parameters "mean location" (ML) in den vier Auswertungsabschnitten. „Preinfusion“ wurde auf 100% gesetzt.

4.1.3 Blutdruck

Bezüglich des systolischen oder diastolischen Blutdruckes fanden sich in keiner der beiden Konditionen Haupteffekte bei den ML oder AUC-Werten über die vier Perioden hinweg. Vor und nach CRH-Bolus wie auch in den Perioden vor und nach Infusion lag der mittlere systolische Blutdruck zwischen 110 und 120 mmHg und der diastolische Blutdruck zwischen 65 und 70 mmHg (Abb. 7).

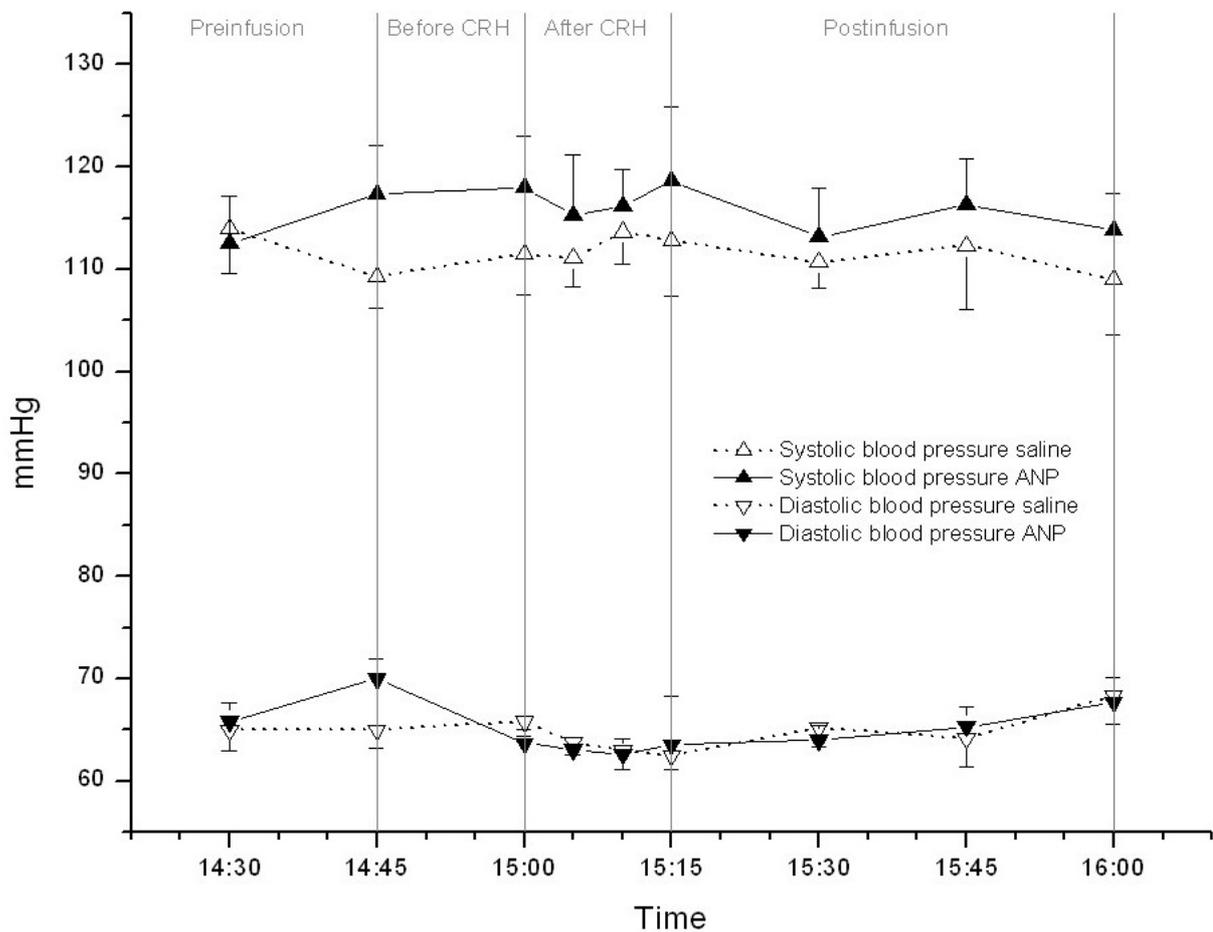


Abb. 7: Systolischer und diastolischer Blutdruck. Es wurden keine signifikanten Haupteffekte nach CRH-Bolus oder ANP/Kochsalz-Infusionen auf den Blutdruck gefunden.

4.2 CCK-4 – Studie

4.2.1 Herzrate und “total power”

Der Untersuchungszeitraum wurde in drei Zeitfenster eingeteilt. Die Herzrate wurde im ersten Zeitfenster auf 100% gesetzt. Sie stieg nach dem CCK-4-Bolus um 40,2% (ML) bzw. 45,0% (AUC) und kehrte anschließend annähernd zum Baselinewert zurück (-42,9%, ML / -47,7%, AUC). Bei der TP zeigte sich ein gegensinniger Effekt zur Herzrate. Nach CCK-4-Bolus sank die Energie von TP um 27,3% (ML) bzw. 25,1% (AUC). Im dritten Zeitfenster („post“) stieg TP dann wieder erheblich an (ML: 55,1% und AUC: 52,8%) (siehe Abb. 8, A+B).

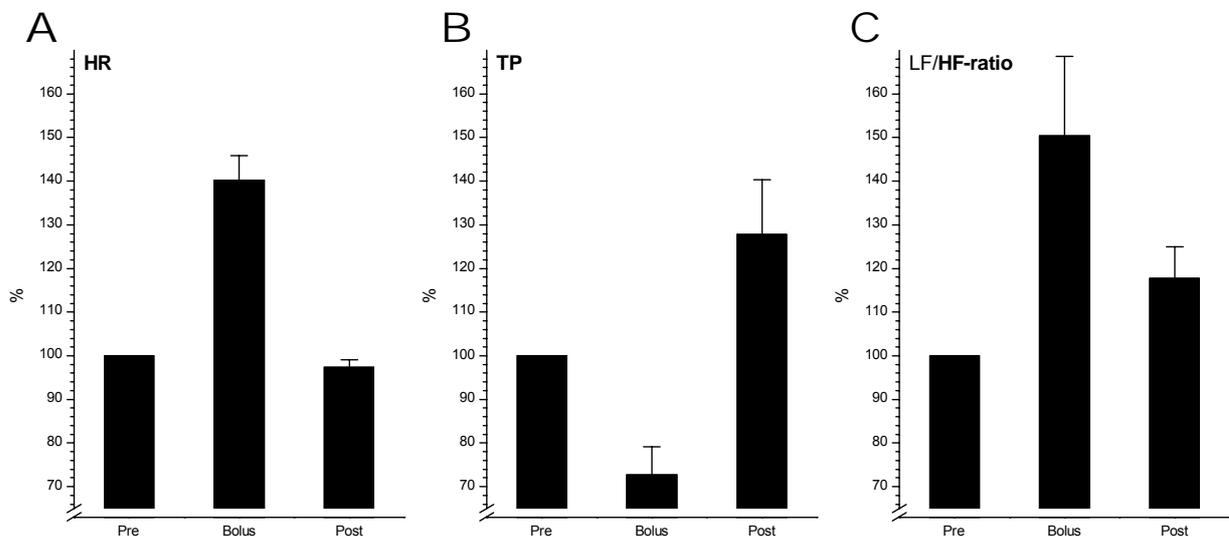


Abb. 8: Heartrate (HR), total power (TP) und LF/HF-ratio: Mean locations (ML). Das erste Zeitfenster („Pre“) wurde jeweils auf 100% gesetzt und die relationalen Veränderungen der übrigen Zeitfenster in Prozent dargestellt.

4.2.2 Parameter der Zeit- und Frequenzdomäne

In jedem der drei Zeitfenster wurden aus 1-Minuten-Segmenten SDNN, RMSSD und pNN50 (Parameter der **Zeitdomäne**) bestimmt. SDNN ist abhängig von der Aufzeichnungsdauer und reflektiert letztlich alle zyklischen Einflüsse für die Variabilität des bestimmten Zeitabschnitts. Der Parameter SDNN stieg um 20% nach CCK-4-Bolus an und fiel anschließend wieder in Richtung Ausgangswert ab. Eine Interpretation dieses Parameters ist jedoch nicht wegweisend. Dagegen sind RMSSD und pNN50 empfohlene Parameter der Zeitdomäne. Beide haben eine hohe Korrelation zum Frequenzband HF in „short-term“ Aufzeichnungen (Malik et al., 1996b). Unsere Ergebnisse spiegeln diese hohe Korrelation deutlich wider: RMSSD und pNN50 sanken unter CCK-4-Einfluß erheblich, RMSSD bis zu 38,2% und pNN50 sogar bis 56,4%. Dementsprechend sank auch die Energie des HF-Bandes und zwar um bis zu 42,3% nach CCK-4-Gabe (siehe Abb. 9).

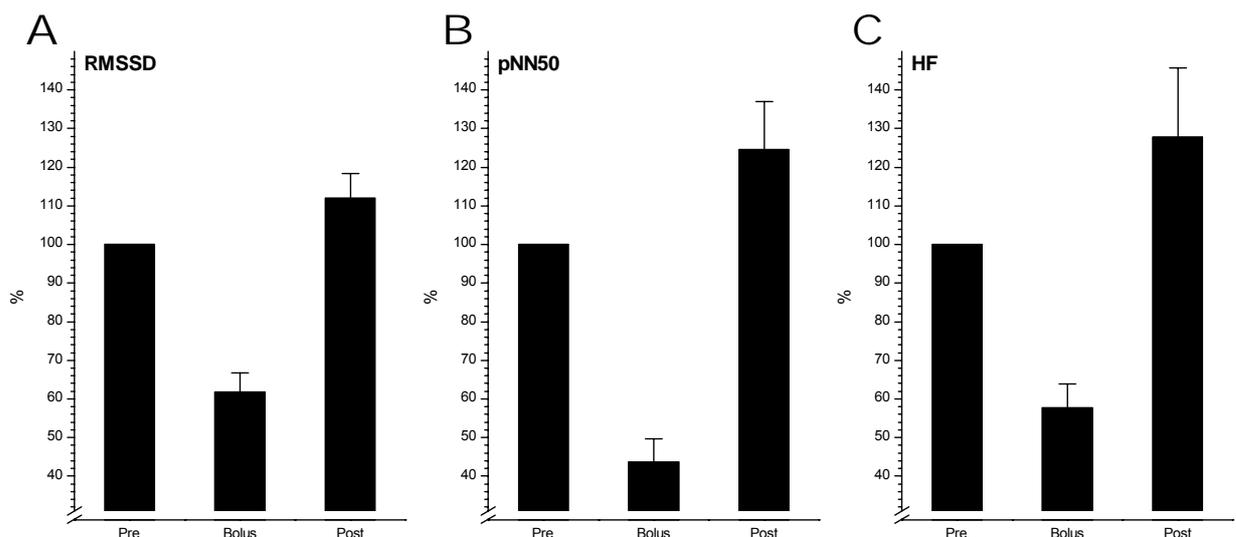


Abb. 9: RMSSD, pNN50 und HF: Mean locations (ML). Das erste Zeitfenster („Pre“) wurde jeweils auf 100% gesetzt und die relationalen Veränderungen der übrigen Zeitfenster in Prozent dargestellt. Hohe Korrelation zwischen den dargestellten Parametern.

In der **Frequenzdomäne** war ein Energieverlust in allen Bändern festzustellen, jedoch gaben LF [nu] und HF [nu] durch Einbeziehung von TP und VLF in die Berechnungsformel den entscheidenden Hinweis auf die Nettoeffekte des CCK-4-Bolus und dessen Wirkungen auf das autonome Nervensystem: Während der Wert von LF [nu] um 9,7-13,5% nach CCK-4-Applikation anstieg, sank der von HF [nu] um sogar 20,2-23,0% unter den Ausgangswert. Dies entspricht einer deutlichen Sympathikusaktivierung und vor allem auch einem noch deutlicheren parasympathischen Tonusverlust (siehe Abb. 10).

Bei der LF/HF-ratio kam es nach CCK-4 Bolus zu einem Anstieg von 50,3% (ML) bzw. 55,6% (AUC) (Abb 8 C). Das Verhältnis aus LF zu HF repräsentiert die sympathovagale Balance und reflektiert darüber hinaus Sympathikusmodulationen (Malliani et al., 1994). Der erhebliche Anstieg der LF/HF-ratio ist ein Indikator für höhere sympathische Aktivität oder reduzierte vagale Aktivität und steht damit im Einklang zu den übrigen Ergebnissen.

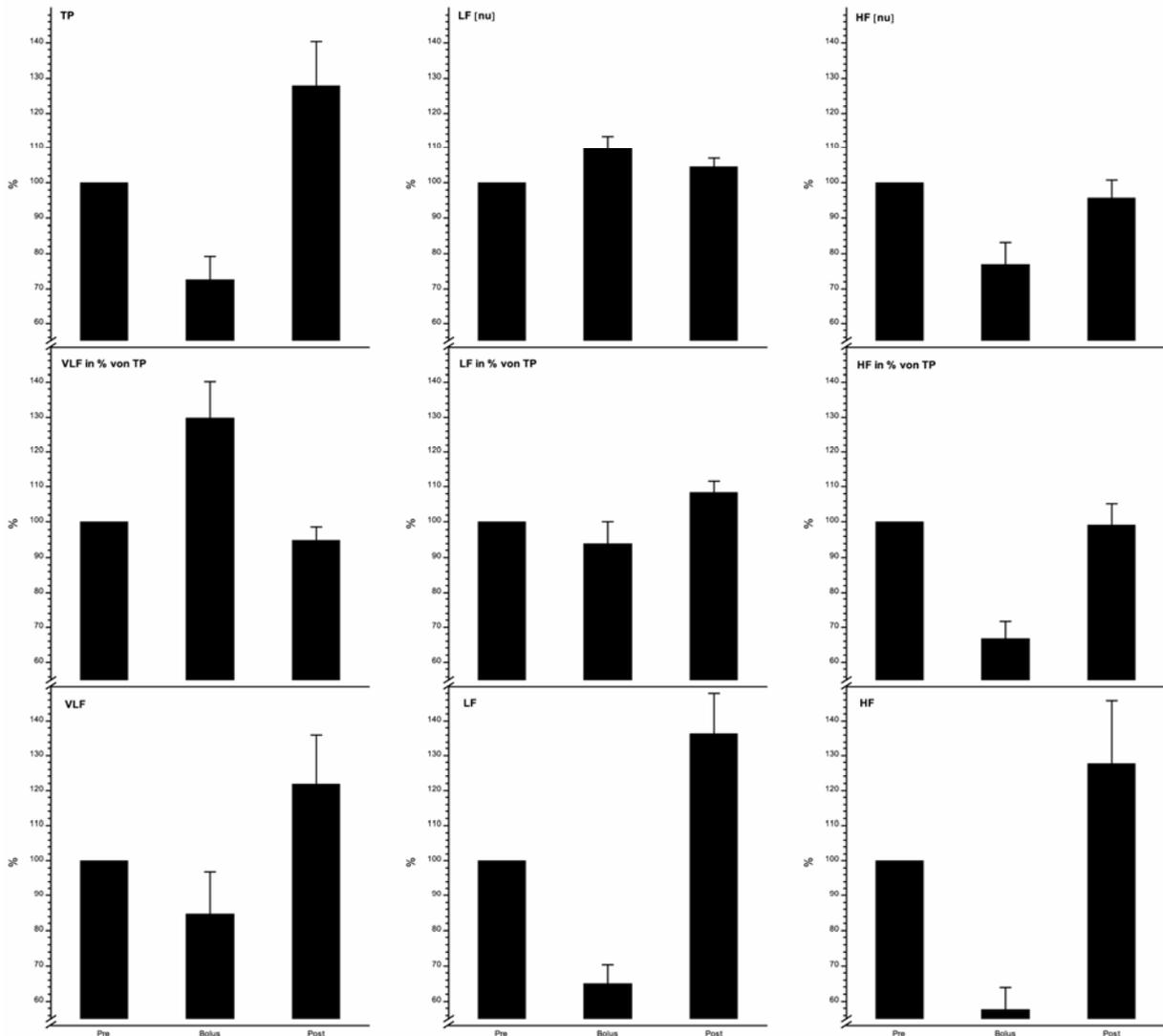


Abb. 10: TP, VLF in % von TP, VLF; LF [nu], LF in % von TP, LF; HF [nu], HF in % von TP, HF: Mean locations (ML). Das erste Zeitfenster („Pre“) wurde jeweils auf 100% gesetzt und die relationalen Veränderungen der übrigen Zeitfenster in Prozent dargestellt. Den entscheidenden Hinweis für die Haupteffekte von CCK-4 auf das ANS liefern LF[nu] und HF [nu].

4.2.3 Blutdruck

Nach Vergleich der Mittelwerte konnten keine signifikanten Unterschiede bezüglich des systolischen und diastolischen Blutdruckes über den gesamten Zeitraum der Untersuchung festgestellt werden. Von 10:00 bis 13:00 Uhr lag der Mittelwert des systolischen Blutdrucks zwischen 122 und 129 mmHg und der Mittelwert des diastolischen

Blutdrucks zwischen 67 und 70 mmHg (gerundete Werte). Eine grafische Darstellung des Blutdrucks über die Meßzeit hinweg gibt Abb. 11.

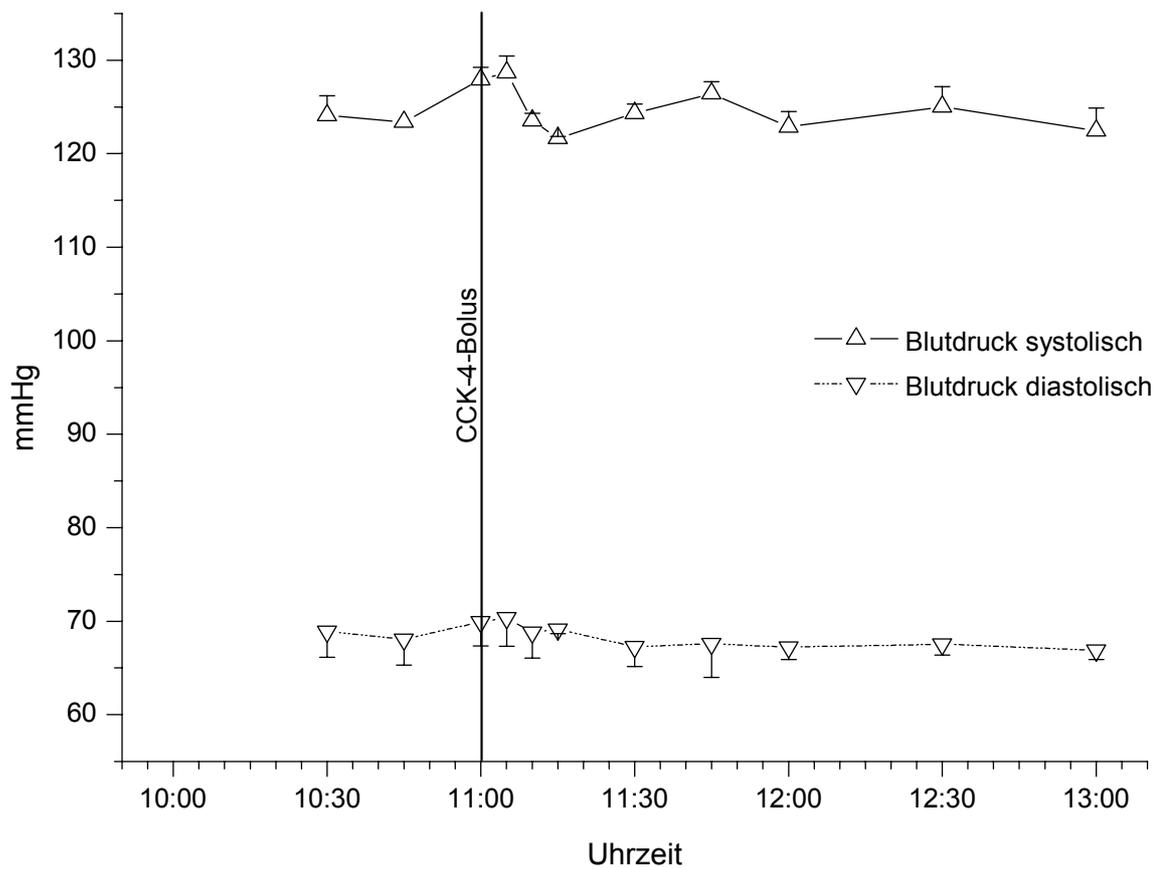


Abb. 11: Systolischer und diastolischer Blutdruck. Keine signifikanten Unterschiede über den gesamten Meßbereich.

5 Diskussion

5.1 CRH/ANP – Studie

Unseres Wissens ist dieses die erste Studie über Effekte von CRH und ANP am autonomen Nervensystem am Menschen mittels Herzraten-Spektralanalyse (Arlt et al., 2003).

Obgleich CRH bei Streßreaktionen mit einer Vielzahl von Stimuli und vermutlich in die Pathogenese von Depression und Angststörungen involviert ist, sind die autonomen Effekte von CRH mittels HRV-Analyseverfahren bislang nicht untersucht worden. Folglich versuchten wir, bei gesunden männlichen Probanden die Effekte eines CRH Bolus auf die Aktivität des ANS und die modulatorischen Einflüsse des Funktionsantagonisten ANP standardisiert zu untersuchen.

Neuroendokrine, behaviorale und autonome Effekte natriuretischer Peptide

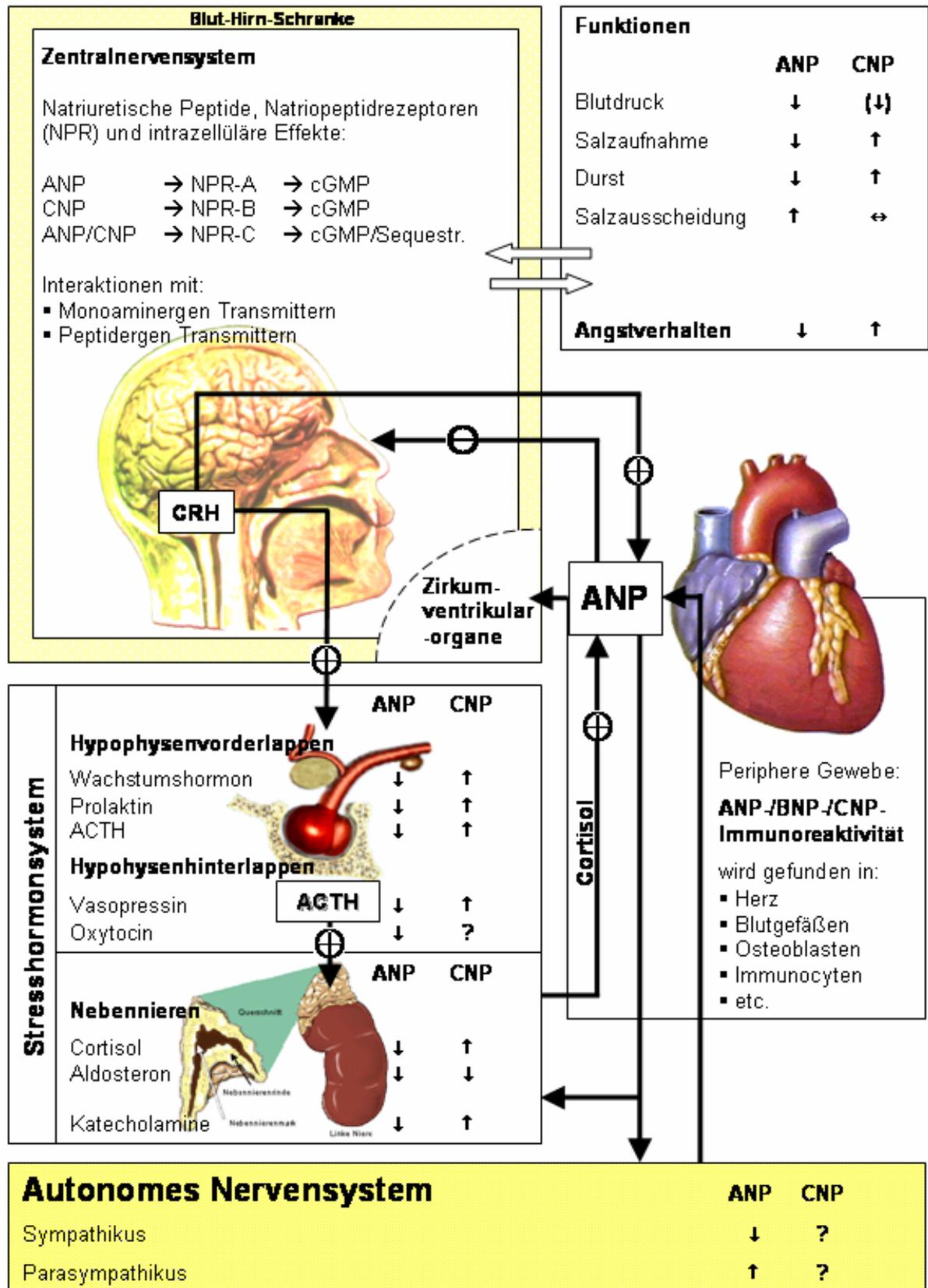


Abb. 11: Neuroanatomische, neuroendokrine und neurophysiologische Erkenntnisse deuten darauf hin, daß die natriuretischen Peptide ein neuromodulatorisches System repräsentieren, welches nicht nur an der Regulation des Volumens und des Blutdruckes beteiligt ist, sondern auch direkte Interaktionen zeigt mit emotionalem Verhalten, dem HPA-System und Aktivierung des autonomen Nervensystems.

5.1.1 CRH und autonome Regulation

Hauptresultat ist die Identifikation des sympathotonen Effektes von CRH, was sich in einem Ansteigen der LF [nu] und der LF/HF-ratio zeigt. ANP-Gabe antagonisiert diesen CRH-Effekt durch Absinken der „total power“, die einen beträchtlichen Anteil der VLF-Energie enthält und durch Absinken der LF [nu] und der LF/HF-ratio. Insbesondere diese Änderungen unterstützen unsere Ausgangshypothese.

CRH ist ein wirksamer Modulator der kardiovaskulären Funktion, welcher ausgeprägte Effekte ausübt je nach Art der CRH-Gabe. Wenn CRH bei Tieren intracerebroventrikulär verabreicht wird, dann steigen der arterielle Blutdruck und die Herzrate gleichermaßen wie bei Stressreaktionen (sogenannte „Kampf- oder Flucht“ Reaktion). Demgegenüber verursacht CRH, wenn es peripher verabreicht wird, eine begrenzte Abnahme des Blutdruckes (Overton and Fisher, 1991). Ergänzend könnten die parakrinen Wirkungen des CRH verwandten Hormons Urocortin über vermutlich CRH-2-Rezeptoren den Effekten von CRH auf das Zentralnervensystem entgegenwirken. Da diese Effekte im allgemeinen nur kurzandauernde Reaktionen sind, unterstützen unsere Befunde bei Männern, deren Blutdruck während der Perioden im Prinzip unverändert blieb, eine zentrale Wirksamkeit.

Bezüglich der CRH und ANP Effekte in unserer Studie müssen vermutlich hauptsächlich zentrale Mechanismen in Betracht gezogen werden. Es ist allgemein bekannt, daß der zentrale Kern der Amygdala (CeNA) an der Regulation der autonomen und neuroendokrinen Regelung von Stressreaktionen beteiligt ist. Dieser Kern enthält viele CRH-haltige Perikaria. Neuroanatomische Untersuchungen (Sakanaka et al., 1986) zeigten, dass eine beträchtliche Zahl an CRH Fasern vom CeNA direkt zu den autonomen regulatorischen Kernen im Hirnstamm projizieren. Bei Ratten ak-

tiviert CRH noradrenerge Neuronen im Locus Coeruleus (Curtis et al., 1997a), welcher eine Schlüsselrolle bei der Regelung des sympathischen Nervensystems darstellt. Ergänzend dazu verringern intracerebroventrikuläre Infusion von CRH oder von endogenem CRH die parasympathische Aktivität (Wiersma et al., 1993, Nijssen et al., 2000a). Um die sympathotonen Effekte zu erklären, die in unserer Studie beobachtet wurden, ist es auch wichtig, darauf hinzuweisen, dass CRH über gefensterte Endothelien Gehirnbereiche erreichen kann wie beispielsweise den periventriculären Nucleus (PVN). Neuronen des PVN projizieren zum Locus Coeruleus (Valentino et al., 1992), über welche die noradrenerge Neurotransmission moduliert wird. Die Wirksamkeit von peripher applizierten Neuropeptiden, welche zentralnervöse Funktionen beeinflussen, wird ferner in Studien dadurch gezeigt, daß exogenes CRH imstande ist, beispielsweise die Schlafregulation beim Mann zu modulieren (Steiger and Holboer, 1997).

Außerdem müssen direkte Effekte von CRH auf kardiale Rezeptoren ebenfalls beachtet werden, welche möglicherweise mit den zentralen Effekten interagieren. Wie dem auch sei, so ist die Rolle von einzelnen CRH-Rezeptoren in der Regulation der Herzrate bei Tieren bis heute immer noch nicht ganz verstanden (Stiedl and Meyer, 2003), und insbesondere diese komplexen Wechselwirkungen können mit unserem Studiendesign nicht gelöst werden.

5.1.2 Physiologie und Pathophysiologie der CRH-Sekretion

Der Hypothalamus stellt als oberstes Integrationsorgan vegetativer Funktionen funktionell eine Verbindung zwischen höheren Zentren des ZNS und der Hypophyse dar. Die meisten seiner Kernzentren sind efferent mit vegetativen Zentren im Hirnstamm oder Rückenmark verbunden. Die Aktivierung neurosekretorischer, hypothalamischer Zellen durch physikalische oder physiologische Stressfaktoren, hat die Freisetzung des Corticotropin-Releasinghormons (CRH) zur Folge. CRH, ein Polypeptid mit 41 Aminosäuren, entsteht nach proteolytischer Spaltung aus einem Prä-Pro-Hormon, das 190 Aminosäuren umfasst. Die hauptsächlich an der Biosynthese und Sekretion von CRH beteiligten Neurone liegen im Nucleus paraventricularis, von wo aus efferente Verbindungen zur Eminentia mediana bestehen. Durch den hypothalamo-hypophysären Pfortaderkreislauf durchläuft das Blut, das die Kapillaren der Eminentia mediana durchfließt, im Hypophysenvorderlappen (HVL) ein zweites Kapillarbett, wodurch die im Hypothalamus gebildeten Releasinghormone in hoher Konzentration die Epithelzellen der Adenohypophyse erreichen, die darauf mit einer Steigerung der Sekretion reagieren. Unter dem regulatorischen Einfluss von CRH wird aus den basophilen Zellen des Hypophysenvorderlappens Corticotropin (ACTH) ausgeschüttet. ACTH, ein aus 39 Aminosäuren bestehendes Peptid, entsteht nach proteolytischer Spaltung aus Proopiomelanocortin (POMC), einem hochmolekularen Pro-Hormon, welches neben der Information für ACTH, die Informationen für die Peptide β -Endorphin, β -Lipoprotein und α -MSH enthält, die mit ACTH kosezerniert werden. Unter dem Einfluss von CRH wird außerdem die Transkription des POMC-Gens stimuliert. In der Zona fasciculata, der Nebennierenrinde, bindet ACTH an spezifische Membranrezeptoren und stimuliert über einen Cyclo-AMP-vermittelten Mechanismus

die Cortisolbiosynthese und -sekretion. Durch Bindung von ACTH wird die Cholesterinhydrolase stimuliert, die zu einer Mobilisation von Cholesterin aus den cytoplasmatischen Speichern beiträgt. Zudem wird Cholesterin unter dem regulatorischen Einfluss von ACTH aus Acetyl-CoA neu synthetisiert. Cholesterin, als gemeinsame Vorstufe aller Steroidhormone, wird in die Mitochondrien transportiert und dort in Pregnenolon umgewandelt. Die nachfolgenden enzymatischen Schritte der Biosynthese erfolgen im Cytosol, durch Hydroxylierung von Pregnenolon entsteht dabei über mehrere Zwischenschritte Cortisol. Eine länger dauernde Stimulation der Zelle durch ACTH geht mit einer gesteigerten Transskription der zur Synthese notwendigen Hydroxylasen einher. CRH besitzt eine wichtige Rolle bei der Stressantwort des Säugetierorganismus. Als Antwort auf eine Stimulation, die einer Bedrohung der natürlichen Homöostase des Organismus gleichkommt, wird das HPA-System aktiviert und eine Vielzahl von kardiovaskulären Veränderungen, Stoffwechsel- und Verhaltensänderungen hervorgerufen. Die Regulation der CRH-Ausschüttung unterliegt nicht nur stressinduzierten Einflüssen, sondern folgt auch einem biologischen Rhythmus, der eine zircadiane Ausschüttung von ACTH und Cortisol zur Folge hat. Ohne Einfluss besonderer Stressfaktoren hat jeder gesunde Mensch ca. 7-10 kurz dauernde Perioden, in denen es zu einer vermehrten ACTH-Sekretion kommt. Der Hauptteil dieser Sekretionsperioden liegt in den frühen Morgenstunden und ist für den morgendlichen Plasmacortisolanstieg verantwortlich. Pro Tag werden von der Zona fasciculata 5-30 mg Cortisol sezerniert. Im Blut wird Cortisol wegen seiner schlechten Wasserlöslichkeit an Transcortin gebunden transportiert. Bei sehr hohen Cortisolkonzentrationen kommt es auch zu einer Bindung an Albumin. Im Ruhezustand beträgt der Plasmacortisolspiegel bei der morgendlichen Nüchternblutentnahme (8:00 Uhr) zwischen 5

und 25 µg / 100 ml Plasma. Das unter dem Einfluss von ACTH synthetisierte und freigesetzte Cortisol ist für die negative Rückkopplungshemmung verantwortlich. Sowohl die CRH-Freisetzung als auch die ACTH-Biosynthese und -Sekretion stehen unter dem hemmenden Einfluss von Cortisol.

Bei Patienten mit Depressionen oder Angst wird heute eine Überaktivität des HPA-Systems als pathophysiologischer Faktor angenommen. Zur Überprüfung des HPA-Systems wird eine Stimulation mit CRH durchgeführt. Nach dieser Stimulation werden ACTH und Cortisol im Blut bestimmt. Depressive Patienten zeigen hierbei eine im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen verminderte ACTH-Ausschüttung, aber eine normale Cortisolsekretion. Die verminderte ACTH-Ausschüttung nach Stimulation kann einerseits durch einen erhöhten peripheren Cortisolspiegel (Roy-Byrne et al., 1986) bedingt sein, andererseits auf eine Herabregulation hypophysärer CRH-Rezeptoren zurückgeführt werden. Die zweite Annahme wird durch Untersuchungen an Patienten mit Panikstörung gestützt. Analog zu den Ergebnissen bei depressiven Patienten zeigen Panikpatienten nach CRH-Stimulation eine abgeschwächte ACTH-Ausschüttung bei normalen peripheren Cortisol-Werten (Holsboer et al., 1987). Trotz verminderter ACTH-Sekretion, bleibt die Cortisol-Sekretion bei diesen Patienten also unbeeinflusst. Diese Überempfindlichkeit der Nebennierenrinde ist unter Umständen durch eine episodenhafte Hypersekretion von CRH bei der Panikstörung, analog der kontinuierlichen Hypersekretion bei Depressionen bedingt (Brambilla et al., 1992). Als Maß für die Sensitivität der Nebennierenrinde auf den ACTH-Stimulus, kann der Quotient ACTH zu Cortisol nach Stimulation dienen. Eine Verminderung des Quotienten kommt dabei einer Übersensitivität gleich und konnte in einigen Studien nachgewiesen werden (Holsboer et al., 1987). Als Ursache für die CRH-

Hypersekretion wird eine erhöhte CRH-Ausschüttung während spontan auftretender Panikattacken mit folgender Subsensitivität der hypophysären CRH-Rezeptoren diskutiert. Hinweise auf eine CRH-Hypersekretion während spontan auftretender Panikattacken lassen sich aus tierexperimentellen Studien ableiten (Dunn and Berridge, 1990). Allerdings sind die Ergebnisse bei Patienten mit Panikstörung z.T. widersprüchlich: Während einige Studien die supprimierte ACTH-Ausschüttung nach CRH-Stimulation nachwiesen (Roy-Byrne et al., 1986), konnten andere Untersucher keine signifikanten Unterschiede zwischen gesunden Probanden und Patienten mit Panikstörung finden. Dabei zeigte sich teilweise sogar ein Anstieg von ACTH nach CRH-Stimulation (Curtis et al., 1997b). Die nach CRH-Stimulation nachgewiesene positive Korrelation zwischen Cortisolwert vor Stimulation und ACTH-Wert nach Stimulation wurde in Übereinstimmung mit Ergebnissen aus tierexperimentellen Studien mit einer Umkehr des normalerweise negativ korrelierten Verhältnisses zwischen Cortisol und ACTH erklärt.

Die höchste Dichte an CRH-enthaltenden Neuronen lässt sich im Nucleus paraventricularis nachweisen. Von hier bestehen nicht nur Verbindungen zur Eminentia mediana, sondern auch zum Kortex und zum Rückenmark, wobei sich hier ebenfalls CRH-haltige Zellen nachweisen lassen, die in die Regulation von Verhaltensänderungen und in die Regulation des autonomen Nervensystems involviert sind. Eine hohe Dichte an CRH-haltigen Neuronen in den Raphekernen und im Ncl. coeruleus lässt auf die Bedeutung von CRH bei der Modulation des noradrenergen und des serotonergen Systems schließen. Auch die zentralen Amygdalakerne und Kerne der Stria terminalis enthalten eine hohe Anzahl von CRH-Neuronen. Ebenso bestehen morphologische CRH-Verbindungen zwischen diesen Regionen und dem Nucleus

paraventricularis, die ein Zusammenspiel von neuroendokrinen und autonomen Regulationsmechanismen vermuten lassen (Holsboer, 1999). CRH ist also nicht nur für die endokrinologische Stressantwort verantwortlich, sondern scheint auch direkt autonome Stressreaktionen und Verhaltensänderungen zu modulieren. So konnte in einer Vielzahl von tierexperimentellen Untersuchungen belegt werden, dass CRH Angstsymptome und Angstverhalten hervorruft (Weiss et al., 1994). Die anxiogenen Effekte von CRH werden vermutlich über Wechselwirkungen von CRH mit dem noradrenergen System vermittelt. Die direkte Injektion von CRH in den Locus coeruleus ruft bei Mäusen ängstliches Verhalten hervor. Im Open-Field-Test nimmt mit steigender CRH-Konzentration das explorative Verhalten ab, während die Zeit, die im dunklen Feld verbracht wird, zunimmt (Butler et al., 1990). Genetisch veränderte Mäusestämme, bei denen eine angeborene CRH-Überproduktion vorliegt, zeigen generell ein vermindertes exploratives Verhaltensrepertoire (Stenzel-Poore et al., 1994) und wurden als genetisches Modell des Angstverhaltens herangezogen. Knockout-Mäuse, die keine CRH1-Rezeptoren exprimieren, weisen dagegen ein vermindertes Angstverhalten auf (Smith et al., 1998). Bei diesen Tieren konnten normale Baselinewerte für ACTH gefunden werden, die unter Umständen durch eine Stimulation der ACTH-Ausschüttung via AVP vermittelt werden (Turnbull et al., 1999). Unter Stressbedingungen zeigen diese Tiere allerdings eine signifikant verringerte HPA-Aktivität (Smith et al., 1998). Tierexperimentell wurde gezeigt, dass CRH-Antagonisten ängstliches Verhalten blockieren. Nach Verabreichung von Antisense-Oligonukleotiden, die gegen die mRNA von CRH gerichtet sind, und die Translation von CRH verhindern, konnte ein anxiolytischer Effekt belegt werden (Skutella et al., 1994).

5.1.3 Autonome Effekte von ANP

ANP selbst übt sympatholytische Effekte aus, wenn es Tieren in vitro (Jiao and Baertschi, 1993) und Männern intravenös (Butler et al., 1994) verabreicht wird. Sympatholytische Effekte konnten ebenfalls bei experimentell verursachten Panikattacken bei Männern, die mit erhöhten ANP-Plasmaspiegeln einhergingen, beobachtet werden (Seier et al., 1997). Da die endokrinen Effekte von CCK-4 über CRH vermittelt werden (Wiedemann et al., 2001), reizt es, darüber zu spekulieren, ob die sympatholytischen Effekte, die in diesen humanen Studien beobachtet wurden, letztendlich durch eine CRH-inhibitorische Wirkung von ANP erklärt werden können. Unsere gegenwärtigen Befunde können diesen Gedanken erneut unterstreichen. Wie oben bereits erwähnt, wird bei fehlenden Änderungen des Blutdruckes eine zentrale und spezifischere Interaktion mit den zentralnervösen Rezeptoren von CRH und ANP eher denkbar (Wiedemann et al., 2000a).

Während auch direkte Herzeffekte von ANP betrachtet werden müssen, wie bereits für CRH-Rezeptoren erwähnt wurde, gibt unser Befund einer verringerten Energie im VLF-Band Hinweise für einen zentralen sympatholytischen Effekt von ANP. Ob diese Effekte über zentrale parasympathische oder sympathische Efferenzen vermittelt werden, muß noch aufgeklärt werden, wobei verschiedene Mechanismen in der Erzeugung der VLF-Oszillationen miteinbezogen werden müssen. Es werden neuroendokrine Faktoren wie das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System, efferente Baroreflex Mechanismen und thermoregulatorische Prozesse diskutiert, die das VLF-Band beeinflussen sollen (Cerutti et al., 1995). Obgleich gesunde Menschen wesentliche Spektralenergie im VLF-Band haben, basierend auf normaler Herzraten- und Blutdruckvariabilität, scheint es keine einheitliche Verknüpfung zwischen den Rhythmen

zu geben, so daß VLF-Veränderungen nicht einfach durch Baroreflex-Mechanismen erklärt werden können (Taylor et al., 1998). Außerdem führt die Blockade des Vagusnerven dazu, daß kaum noch Energie im VLF-Band nachweisbar ist, was sich ebenfalls bei Herz-Transplantierten zeigt, denen eine zentralautonome Innervation des Herzens fehlt. Dies deutet darauf hin, daß das VLF-Band hauptsächlich Korrelat einer zentralautonomen Funktion ist. Zusammengenommen scheint ANP das autonome Nervensystem als ein weiterer neuroendokriner Faktor mit einem Nettoeffekt in Richtung Sympatholyse zu modulieren.

Während experimentell durch Natrium-Lactat oder CCK-4 verursachter Panikattacken steigen die Plasma-ANP-Spiegel an; die sympathische Aktivität ist jedoch trotz ausgeprägter Panik, welche sogar die Angst während eines Myokardinfarktes übersteigt, verringert (Seier et al., 1997). Diese Entdeckungen können erklärt werden mit erhöhten ANP-Plasmaspiegeln, die nicht nur die Cortisolsekretion, sondern auch die Sympathikus-Aktivität hemmen (Wiedemann et al., 2001).

Da CRH erheblich die sympathovagale Balance (LF/HF-ratio) beeinflusst, könnte die Analyse der Herzratenvariabilität ein einsatzbereites und vorhandenes Hilfsmittel sein, um auch kardiale Risikofaktoren bei psychiatrischen Krankheiten wie Depression und Angststörungen zu überwachen, Krankheiten, bei denen CRH-Hypersekretion und Veränderungen der ANP Sekretion häufig beobachtet werden können.

5.1.4 Physiologie und Pathophysiologie von ANP

Unter den bekannten CRH-antagonistischen Neuropeptiden ist der wohl vielversprechendste Gegenspieler das Atriale Natriuretische Peptid (ANP) (Jessop, 1999, Wie-

demann et al., 2000a). ANP besteht aus 28 Aminosäuren und wurde ursprünglich im Herzen gefunden. Durch seine vasodilatatorischen, diuretischen und natriuretischen Eigenschaften, spielt es eine bedeutende Rolle in der Regelung des Blutvolumens und des Blutdruckes (Rosenzweig and Seidman, 1991, Maack, 1995). ANP ist jedoch auch im Zentralnervensystem weit verbreitet vorzufinden, insbesondere in den hypothalamischen- und Hirnstammkernen. Mehrere Studien haben gezeigt, daß ANP die Freisetzung von CRH hemmt (Antoni et al., 1992), ferner die von Vasopressin, Corticotropin und Cortisol in vitro (Tanaka and Inagami, 1986, Dayanithi and Antoni, 1990) und in vivo bei Menschen (Kellner et al., 1992, Kellner et al., 1995, Bierwolf et al., 1998) und Tieren (Fink et al., 1991, Lim et al., 1994). Nach heutigem Kenntnisstand scheint ANP das einzige Peptid zu sein, welches die HPA Aktivität in allen Funktionsebenen hemmt.

5.2 CCK-4 – Studie

5.2.1 Verteilung von CCK-B-Rezeptoren

CCK-4 ist ein CCK-B-Agonist. Eine Behandlung mit den selektiven CCK-B-Rezeptorantagonisten L-365,260 führt zur Blockade einer CCK-4-induzierten Panik-attacke bei Panikerkranken (Bradwejn et al., 1994) und Pentagastrin-induzierten Paniksymptomen bei Gesunden (Lines et al., 1995). Das „B“ steht für Gehirn („brain“), d.h. CCK-B-Rezeptoren sind überwiegend im Zentralnervensystem verbreitet und seltener in der Peripherie anzutreffen.

In den peripheren Organsystemen finden sich CCK-B-Rezeptoren in der gastrointestinalen glatten Muskulatur; insbesondere finden sie sich überwiegend im Magen (Kopin et al., 1992).

Im peripheren Nervensystem sind CCK-B-Rezeptoren im Ganglion trigeminale und den Spinalganglien gefunden worden (Ghilardi et al., 1992) sowie insbesondere im Vagusnerven (Corp et al., 1993). Dessen Rami cardiaca cervicales erreichen den rechten Vorhof und hier speziell den Sinusknoten (rechte Rami) und den AV-Knoten (linksseitige Anteile).

CCK ist eines der häufigsten Neuropeptide, die im Säugetiergehirn vorkommen. CCK-immunoreaktive Fasern und Endigungen wurden im Nucleus tractus solitarius gefunden (Palkovits et al., 1982), welche wahrscheinlich Projektionen vom Nervus vagus sind. CCK-ähnliche Immunreaktivität (CCK-li) konnte auch im ipsilateralen dorsalen parabrachialen Nucleus, und aufsteigende CCK-haltige Fasern konnten im medialen Vorderhirnbündel identifiziert werden (Zaborszky et al., 1984).

Mit hohen Konzentrationen von CCK-8-li lassen sich alle CCK Peptide entdecken, die kleiner als CCK-8 sind. Diese wurden im Caudatoputamen und im benachbarten ventralen piriformen Kortex der Ratte gefunden. Der ventrale piriforme Kortex empfängt Afferenzen von verschiedenen kortikalen Regionen und schaltet die Informationen zum Caudatoputamen um (Meyer et al., 1982). CCK-8-li wurde insbesondere in den lateralen, medialen und kortikalen Perikarien des Amygdaloidkomplexes gefunden (Roberts et al., 1982). Es sind auch wichtige CCK-Fasern gefunden worden, die ihren Ursprung im dorsalen Raphekern haben und zum Nucleus tractus solitarius projizieren, zum interpedunkularen Kern sowie zum ventromedialen Hypothalamus. Diese Regionen haben allesamt eine hohe Dichte von CCK- Rezeptoren (Steinbush and Niewenhuys, 1983).

Hohe Konzentrationen von CCK- Rezeptoren werden im zerebralen Kortex, im limbischen System, Nucleus accumbens, Tuberculum olfactorium und in den Basalgan-

glen gefunden. Niedrigere Konzentrationen von CCK-Rezeptoren finden sich im Hippocampus, im Hypothalamus, in den niedrigeren medullären Regionen und im Rückenmark (Woodruff et al., 1991).

Auch in den limbischen Regionen, die mit Emotionen assoziiert sind (Amygdala, Hippocampus), im Kortex und ventromedialen Hypothalamus finden sich CCK-B-Rezeptoren (Woodruff et al., 1991). Außerdem findet sich der B-Typ im Tractus solitarius der Ratte, eine Region, die neurovegetative Informationen empfängt und integriert (Harro et al., 1993). Die Area postrema, eine andere Hirnstamm-Region und der dorsale motorische Kern des Vagus enthalten ebenfalls den CCK-B-Typ in hoher Dichte (Branchereau et al., 1992).

5.2.2 Autonome Effekte von CCK-4

Wie können die in unserer Studie beobachteten autonomen Effekte erklärt werden? Handelt es sich um periphere oder zentrale Effekte von CCK-4? Gibt es Verknüpfungen von CCK-4 zur HPA-Achse, zumal über CCK-B-Rezeptoren eine Aktivierung der HPA-Achse vermittelt wird (de Montigny, 1989, Abelson et al., 1991, Kellner et al., 1997, Shlik et al., 1997a)?

Ausgehend von der Verteilung von CCK-B-Rezeptoren, wären durch einen CCK-4-Bolus sowohl periphere als auch zentrale Effekte vorstellbar, wobei CCK-B-Rezeptoren zentral überwiegen. Da der N. Vagus CCK-B-Rezeptoren enthält und den Sinusknoten und AV-Knoten parasymphatisch versorgt, wären hier CCK-4-Effekte möglich. Bei Vaguseinfluß würde man u.a. eine negative Chronotropie erwarten. In unserer Studie verzeichneten wir jedoch einen Zuwachs der Herzrate um

40,2% (ML) nach CCK-4-Bolus. Dieser Befund einer Pulserhöhung deutet aber eher auf einen sympathotonen Effekt hin. Demnach ist ein peripherer Mechanismus von CCK-4 unwahrscheinlich, dagegen ein zentraler Mechanismus wahrscheinlich. Das Ergebnis geht konform mit anderen Studien: Periphere intravenöse Gabe von CCK-4 führt zu dosisabhängigen Steigerungen von Blutdruck und Herzrate bei Männern (Bradwejn et al., 1994, Jerabek et al., 1999). Der Anstieg der Herzrate spiegelt sich ferner in einer Abnahme der TP um 27,3% (ML) wider.

Obwohl CCK-B-Rezeptoren den Schlüssel für das Entstehen von Paniksymptomen durch CCK-4 darzustellen scheinen, gibt es zahlreiche Hinweise dafür, daß CCK-4 seine Effekte über Interaktionen mit anderen Neurotransmittersystemen erzeugt. Tierstudien haben gezeigt, daß Serotonin, Noradrenalin, Dopamin, Opioide, Benzodiazepin-GABA-Komplex sowie CRH eine hervorstechende Rolle in der Induktion von Angst mittels CCK spielen (Crawley, 1995, Zacharko et al., 1995). Gleichermäßen konnten in klinischen Studien wichtige Interaktionen zwischen CCK und Serotonin (Shlik et al., 1997a, van Megen et al., 1997), Noradrenalin (Le Melleo et al., 1998) und dem Benzodiazepin-GABA-Komplex (de Montigny, 1989) bei der Induktion panikähnlichen Verhaltens und physiologischer Symptome gezeigt werden.

Panikerkrankte haben gegenüber Gesunden eine höhere Sensitivität für das Peptid CCK-4 (Bradwejn et al., 1991, van Megen et al., 1994), was für eine Alteration des endogenen CCK-Systems bei Panikerkrankungen sprechen könnte. Die CCK-B-Rezeptor vermittelten Verhaltenseffekte bei Menschen sind vergesellschaftet mit deutlichen biologischen Alterationen, insbesondere ausgeprägte Anstiege von Puls, Blutdruck und Atemvolumen pro Minute (Bradwejn et al., 1992a, Bradwejn et al., 1998).

Außerdem kommt es über CCK-B-Rezeptoren zu einer erhöhten Aktivität der HPA-Achse (de Montigny, 1989, Abelson et al., 1991, Kellner et al., 1997, Shlik et al., 1997a) und ferner zu erhöhten Blutplasmaspiegeln von Dopamin, Adrenalin, Noradrenalin und Neuropeptid Y (Boulenger et al., 1996). Aus der Aktivierung der HPA-Achse und Ansteigen der Catecholamine im Blut lassen sich sympathomimetische Wirkungen ableiten. Bezüglich der HPA-Achsenaktivierung konnte für CRH ein sympathotoner Effekt nachgewiesen werden (Arlt et al., 2003).

Im Einklang dazu steht, daß auch in unserer CCK-4-Studie eine Sympathikusaktivierung beobachtet wurde: Die LF [nu], welche sympathische Modulationen repräsentiert, stieg um 9,7% nach CCK-4-Bolus an.

Es wird angenommen, daß die Hirnstammkerne, insbesondere der Nucleus tractus solitarius, Medulla oblongata und parabrachialer Nucleus wichtige Schaltstellen für exogenes CCK-4 sind (Shlik et al., 1997b). Diese Hirnstrukturen sind an der Regulation der cardiopulmonalen Funktion und Respiration beteiligt und verfügen über enge anatomische und funktionelle Verbindungen zum Locus coeruleus, einer Hirnregion, welche beim Ausdruck von Furcht und Angst eine Rolle spielt. Studien an Tieren haben gezeigt, daß CCK mit Hirnstammstrukturen in Wechselwirkung steht, um Herzrate, Atmung und Blutdruck zu modulieren (Denavit-Saubie et al., 1985). Es ist wahrscheinlich, daß führende cardiorespiratorische Symptome – ausgelöst durch einen CCK-4-Bolus – aus einer direkten oder indirekten Stimulation von CCK-Rezeptoren in den Hirnstammkernen resultieren. Die durch CCK-4 hervorgerufenen emotionalen Symptome könnten Aktivitäten dieses Peptides an Hirnstammstrukturen und einer darauf folgenden Aktivierung oder Inhibition höherer Hirnstrukturen über neuronale

Projektionen entspringen. Die beobachteten autonomen Effekte in unserer Studie könnten auf gleiche oder ähnliche Weise ausgelöst werden.

Neben der in unserer Studie beobachteten Sympathikusaktivierung fand sich nach CCK-4-Bolus zusätzlich eine Parasympathikolyse: Die Standardparameter RMSSD und pNN50 zeigen im allgemeinen eine hohe Korrelation zum HF-Band (Malik et al., 1996b). Auch in unserer Studie war die Korrelation dieser Parameter hoch und zeigte sich in einem Sinken aller Parameter: RMSSD sank um 38,2% (ML), pNN50 um sogar 56,4% (ML) und die Energie des HF-Bandes fiel um 42,3% (ML) nach CCK-4-Gabe. Zusätzlich ergab die Normalisierung des HF-Parameters (HF in „normalized units“, HF [nu]) eine deutliche Reduktion nach CCK-Bolus um 23,0%. Die vorgenannten Parameter repräsentieren die parasympathische Aktivität, so daß wir von einer Parasympathikolyse unter CCK-4 ausgehen müssen.

Dies spiegelt sich auch bei der LF/HF-ratio, die nach CCK-4 um 50,3% wuchs. Die sogenannte sympathovagale Balance reflektiert u.a. Sympathikusmodulationen (Malliani et al., 1994). Der erhebliche Anstieg der LF/HF-ratio ist ein deutlicher Indikator für höhere sympathische Aktivität oder reduzierte vagale Aktivität und steht damit im Einklang zu den übrigen Ergebnissen.

Entsprechend der weiten Verteilung von CCK im Gehirn, ist CCK an der Modulation bzw. Kontrolle etlicher zentraler Funktionen beteiligt. In zahlreichen Studien konnte klar gezeigt werden, daß CCK – vermittelt über CCK-A und CCK-B-Rezeptoren – eine Rolle bei Angst, Depression, Psychose, Kognition und Schmerzwahrnehmung spielt. Unsere Befunde sprechen dafür, daß CCK-4 über zentrale Mechanismen eine Sympathikusaktivierung und eine Parasympathikolyse auslöst. Die Ergebnisse passen sehr gut zu der Hypothese, daß bei Angst- und Panikstörungen Alterationen des

endogenen CCK-Systems vorliegen (Bradwejn et al., 1991, van Megen et al., 1994) und diese offenbar mit deutlichen biologischen Alterationen, wie Anstieg von Puls, Blutdruck und Atemvolumen pro Minute vergesellschaftet sind (Bradwejn et al., 1992a, Bradwejn et al., 1998). Die Verschiebung des vegetativen Tonus zugunsten des Sympathikus und zulasten des Parasympathikus ist auf Dauer wahrscheinlich ein erheblicher kardiovaskulärer Risikofaktor bei Angst- und Panikerkrankungen.

5.2.3 Physiologie und Pathophysiologie der CCK-Sekretion

Cholecystokin (CCK) wurde in den zwanziger Jahren entdeckt. Zuerst fand man, daß es Gallenblasenkontraktionen verursacht (Ivy and Oldberg, 1928). Im Jahre 1943 wurde vermutet, daß CCK die Sekretion pankreatischer Enzyme anregt (Harper and Raper, 1943). 1975 wurde CCK als eines der ersten gastrointestinalen Peptide im Säugetiergehirn entdeckt (Vanderhaeghen et al., 1975). Später untersuchte man, ob CCK möglicherweise als Modulator des endogenen Opioid-Systems und der Nociception fungieren könnte (Jurna and Zetler, 1981, Faris et al., 1983, Han et al., 1986). Ferner wurde untersucht, ob CCK der Neurotransmitter sein könnte, der für die Signalisierung des Sättigungsgefühles zum Gehirn verantwortlich ist, was in zahlreichen Studien untersucht wurde. Im Jahre 1979 beobachtete man ein ungewöhnliches Verhalten bei Schafen (Della-Fera and Baile, 1979), denen man CCK-5 verabreicht hatte, um Sättigung zu induzieren; diese stampften mit den Füßen und blökten laut: offenbar hatten sie Angst.

Es vergingen einige Jahre, bis die anxiogenen Eigenschaften dieser Substanz bei dem Versuch entdeckt wurden, hippocampale Neuronen durch microiontophoretisch

appliziertes CCK-8S zu aktivieren (Bradwejn and de Montigny, 1984). Die Zunahme der Aktivierung wurde durch Benzodiazepine unterdrückt. Ähnliche Resultate wurden von anderen berichtet (Fekete et al., 1984), die eine Zunahme von Arousal und Furcht-motiviertem Verhalten bei Ratten beobachteten, nachdem sie CCK-8 in den zentralen Kern der Amygdala injiziert hatten. Daraufhin setzte ein gesteigertes Interesse ein, die Effekte von CCK in der Provokation von Panikattacken nicht nur am Tiermodell, sondern auch am Menschen experimentell zu untersuchen.

Die neurobiochemischen Eigenschaften von CCK deuten auf die Funktion eines klassischen Neurotransmitters hin. Es handelt sich um ein endogenes Peptid, das aus Procholecystinin (proCCK) synthetisiert werden kann. Es wird in den synaptischen Vesikeln, den Perikarien und den terminalen Nervenendigungen gespeichert, von denen es nach Depolarisierung calciumabhängig freigegeben wird (Pinget et al., 1978, Larsson and Rehfeld, 1979, Pinget et al., 1979, Dodd et al., 1980, Emson et al., 1980, Goltermann et al., 1980, Raiteri et al., 1993). CCK hat eine heterogene Verteilung sowohl in der Peripherie als auch im Zentralnervensystem (Raiteri et al., 1993) mit spezifischen Bindungsorten und definierten Projektionen (Innis et al., 1979, Saito et al., 1980, Moran et al., 1986, Hill et al., 1987a, Hill et al., 1987b, Hill et al., 1988a, Hill et al., 1988b, Hill et al., 1990, Hill and Woodruff, 1990, Woodruff et al., 1991, Branchereau et al., 1992). Man findet es auch kolokalisiert mit Noradrenalin, Dopamin, GABA, Serotonin und Vasopressin (Schafmayer et al., 1988, Harro et al., 1993, Cooper et al., 2002).

CCK-4 ist ein Mitglied der Cholecystinin-Familie. Das CCK ist ein intestinales Neuropeptid, das im Zwölffingerdarm sekretiert wird. Das größte CCK-Peptid enthält 33 Aminosäuren. Die am besten untersuchten Mitglieder der CCK-Familie sind Caeru-

lein (CCK-10), das Octapeptid (CCK-8), Pentagastrin (CCK5) und das Tetrapeptid (CCK-4). CCK-4 besteht aus einer Kette von vier Aminosäuren: Tryptophan-Methionin-Asparaginsäure-Phenylalanin-NH₂.

CCK-4 und CCK-8 haben unterschiedliche Affinität für CCK-Rezeptoren, eine unterschiedliche Verteilung in der Peripherie und im Gehirn sowie verschiedene Effekte auf das Verhalten.

Bis jetzt sind zwei Typen von CCK-Rezeptoren entdeckt worden, hauptsächlich mittels pharmakologischer Präparationen *in vitro* sowie autoradiologischen und elektro-physiologischen Experimenten. Beide Rezeptoren sind geklont worden (Pisegna et al., 1992, Wank et al., 1992, Lee et al., 1993). Sie verfügen über sieben transmembranöse Domänen und sind mit G-Protein gekoppelt, wobei Phospholipase-C als „second messenger“ fungiert. Das CCK-A Protein besteht aus 452 Aminosäuren, während der CCK-B-Rezeptor 447 Aminosäuren enthält. Beide Proteine sind zu 48% identisch (Pisegna et al., 1992, Wank et al., 1992).

CCK-A-Rezeptoren sind überwiegend in der Peripherie verteilt: Pankreas und Gallenblase; das "A" steht folglich für „alimentär“. Der A-Typ wurde jedoch auch im Gehirn in einer überraschend breiten Verteilung entdeckt, insbesondere im interpeduncularen Kern, im der Area postrema und im Nucleus tractus (Moran et al., 1986, Hill et al., 1987a, Hill et al., 1987b, Hill et al., 1988a, Hill et al., 1988b, Hill et al., 1990, Hill and Woodruff, 1990). CCK-A-Rezeptoren, welche die Nociception vermitteln, wurden bei Primaten im Hinterhorn des Rückenmarks, besonders in der Substantia gelatinosa gefunden (Hill et al., 1988b), welche auch Opioid-Rezeptoren enthält (Cooper et al., 2002).

Der CCK-B-Typ überwiegt im Gehirn, ist jedoch in der Peripherie weniger häufig als der CCK-A-Typ vorhanden; folglich steht „B“ für „Brain“ (=Gehirn). Zur Verteilung der CCK-B-Rezeptoren wurde bereits im Abschnitt 5.2.1 ausführlich berichtet.

Zwischen beiden Typen von CCK-Rezeptoren besteht ein interessantes Verhältnis: Ihre Bindungsstellen werden nicht nur in den gleichen Gehirnregionen, wenn gleich in unterschiedlicher Dichte gefunden, sondern sind auch auf der gleichen postsynaptischen Membran lokalisiert (Hill et al., 1987a). Es konnte gezeigt werden, daß CCK-B-Rezeptoren hauptsächlich exzitatorisch sind und eine prolongierte exzitatorische Aktivität haben, während die CCK-A Bindungsstellen hauptsächlich ein inhibierendes postsynaptisches Potential haben (Branchereau et al., 1992). Jedoch schwanken die Effekte von CCK-Agonisten auf CCK-A-Rezeptoren von kurzfristiger Erregung über prolongierte Exzitation bis hin zu einem inhibierenden Effekt. CCK-A-Agonisten haben außerdem einen verzögerten inhibitorischen Effekt, der möglicherweise die initiale kurze Erregung auslöschen könnte, so daß eine Hemmung ohne wahrnehmbare Exzitation resultieren könnte. Folglich können die unterschiedlichen Agonisten in ihren Effekten in hohem Maße variieren (Della-Fera and Baile, 1979, Bradwejn and de Montigny, 1984, Bradwejn and De Montigny, 1985, Harro et al., 1990, Rex et al., 1994). Außerdem könnte der Effekt von der unterschiedlichen somatodendritischen und präsynaptischen Verteilung beider Rezeptortypen abhängen (Branchereau et al., 1992).

Das pharmakologische Profil der CCK-Rezeptoren ist offenbar komplex. Verschiedene Mitglieder der CCK-Familie haben zusätzlich zu den regionspezifischen, physiologischen und Verhaltenseffekten unterschiedliche Funktionen und Affinität auf die Rezeptorsubtypen.

Die sulfatierte Form von CCK-8 hat eine hohe Affinität für die CCK-A-Rezeptoren, während die nichtsulfatierte Form von CCK-8, genauso wie CCK-4, Gastrin und Pentagastrin eine 10000-mal niedrigere Affinität für diese Rezeptoren haben (de Montigny, 1989).

Dagegen haben CCK-4, Gastrin, Pentagastrin und nichtsulfatiertes CCK-8 eine hohe Affinität und Selektivität für CCK-B-Rezeptoren. Sulfatiertes CCK-8 hat eine etwas niedrigere oder gleiche Affinität für CCK-B-Rezeptoren (de Montigny, 1989, Bradwejn and Koszycki, 1994a).

CCK interagiert und koexistiert mit anderen Neurotransmittern und zwar mit Noradrenalin, Serotonin, Dopamin, GABA, Azetylcholin und Vasopressin (Schafmayer et al., 1988, Harro et al., 1993, Cooper et al., 2002).

Im Jahre 1989 konnte erstmals in einer Studie die panikogene Wirkung von CCK-4 am Menschen nachgewiesen werden (de Montigny, 1989). Durch CCK-4 in unterschiedlichen Dosierungen ließen sich bei gesunden Probanden Paniksymptome hervorrufen, die zwischen einer und drei Minuten andauerten und welche mittels einer Vorbehandlung mit Lorazepam antagonisiert werden konnten. Anknüpfend an erste Studien bei gesunden Probanden, konnte die panikogene Wirkung von CCK-4 bei Patienten mit Panikstörung belegt werden (Bradwejn et al., 1990). In einer doppelblinden Studie erhielten 11 Patienten an zwei Untersuchungstagen 50 µg CCK-4 oder Placebo. Bei allen Patienten kam es nach CCK-4-Gabe zu einer Panikattacke, ähnlich einer spontanen Attacke. In der Placebokondition kam es dagegen zu keiner Symptomprovokation. Komplikationen wurden nach Gabe von CCK-4 bislang nicht beschrieben, so dass die CCK-4-Panikprovokation als unbedenklich gelten kann. Die Reproduzierbarkeit der experimentell induzierten Symptomatik wurde an 11 Patien-

ten untersucht, denen 25 µg CCK-4 oder Placebo an zwei Untersuchungstagen verabreicht wurde. Die Panikrate betrug nach CCK-4 knapp 82 % am ersten und 73 % am zweiten Tag, während in der Plazebokondition an beiden Tagen nur in 9 % der Fälle eine Attacke ausgelöst wurde (Bradwejn et al., 1992b). In einer Dosisfindungsstudie (van Megen et al., 1996) konnte eine Relation zwischen verwendeter CCK-4-Dosis und hervorgerufener Symptomstärke ermittelt werden. Die Gabe von 50 µg CCK-4 führte bei 71 % der Patienten zum Auftreten einer Panikattacke, dagegen reagierten auf 25 µg nur 44 % der Patienten. Zusätzlich konnte die Spezifität von CCK-4 belegt werden. Patienten mit Panikstörung reagieren auf äquivalente CCK-4-Dosierungen sensibler als gesunde Vergleichspersonen (Bradwejn et al., 1991). In einer doppelblinden Studie an 12 Patienten und 15 Kontrollpersonen betrug die Panikrate nach Injektion von 50 µg CCK-4 100 % bei Patienten gegenüber 47 % in der Kontrollgruppe. Nach Injektion von 25 µg CCK-4 wurde bei 91 % der Patienten, aber nur bei 17 % der gesunden Probanden eine Attacke ausgelöst. In einer Pilotstudie konnte gezeigt werden, dass die klinisch erfolgreiche Behandlung mit dem trizyklischen Antidepressivum Imipramin bei Panikpatienten zu einer Reduktion CCK-4-induzierter Paniksymptome führt (Bradwejn and Koszycki, 1994b). Dabei wurden 11 Patienten, die vor der medikamentösen Behandlung auf Gabe von 20 µg CCK-4 mit einer Panikattacke reagiert hatten, über einen Zeitraum von mindestens 8 Wochen mit Imipramin behandelt, bis eine vollständige Remission der Panikstörung erreicht wurde. Nach Therapie mit Imipramin (mittlere Tagesdosis 175 ± 70.1 mg) konnte bei der erneuten CCK-4-Provokation ein deutlicher Rückgang der experimentellen Paniksymptomatik beobachtet werden. Die an den DSM-IV angelehnte „Panic-Symptom-Scale“ sank in ihrem Punktwert signifikant von 31,3 auf 9,9 Punkte. Die

Anzahl positiv gewerteter PSS-Symptome ging von 11,9 auf 5,1 Symptome zurück. In einer doppelblinden Studie wurde nachgewiesen, dass eine Vorbehandlung mit dem SSRI (spezifischer Serotonin Wiederaufnahme Inhibitor) Fluvoxamin bei Patienten mit Panikstörung zu einer deutlichen Reduktion der CCK-4-induzierten Symptomatik führt (van Megen et al., 1997). Bei dieser Untersuchung wurden 26 Patienten über einen Zeitraum von 8 Wochen mit Fluvoxamin (n=17) oder Placebo (n=9) behandelt. Vor und nach Behandlung erfolgte eine experimentelle Attackenprovokation mit 50 µg CCK-4. Nach Behandlung mit 150 mg Fluvoxamin pro Tag sank die Panikrate beim CCK-4-Challenge signifikant von 73% auf 29% in der Verumgruppe. In der Placebogruppe wurde lediglich eine Reduktion von 67 % auf 56 % erreicht. Auch die medikamentöse Therapie mit dem SSRI Citalopram führte bei Panikpatienten zu einer deutlichen Reduktion der CCK-4-induzierten Symptomatik (Shlik et al., 1997a). Nach achtwöchiger Therapie mit Citalopram reagierten alle acht Patienten auf die erneute Gabe von 20 µg CCK-4 mit deutlich weniger Symptomen im PSS-Score; die Panikrate sank dabei um 50 %. Zusammenfassend konnte in den zuvor genannten Studien gezeigt werden, dass bei der experimentellen Panikattackenprovokation mittels CCK-4 alle von Guttmacher (Guttmacher et al., 1983) geforderten Kriterien erfüllt sind. Die CCK-4-Challenge kann somit als reliables, valides und sicheres Modell zur Untersuchung neurobiologischer und pharmakologischer Aspekte der Panikstörung dienen.

Im Rahmen der experimentellen Panikattackenprovokation mittels CCK-4 wurde eine Stimulation des HPA-Systems gezeigt. Bei gesunden Probanden wurde im Rahmen der CCK-4-Challenge ein signifikanter Anstieg von ACTH und Cortisol beobachtet (de Montigny, 1989). Bei Panikpatienten konnte dagegen bislang nur ein CCK-4-

induzierter Anstieg von ACTH nachgewiesen werden (Strohle et al., 2000). Der zugrundeliegende pathophysiologische Mechanismus, der im Rahmen der CCK-4-Provokation zu einer Stimulation der HPA-Achse führt, wird kontrovers diskutiert. Dabei wurde eine direkte pharmakologische Beeinflussung des HPA-Systems durch CCK-4 postuliert. Aus tierexperimentellen Untersuchungen an Ratten ist bekannt, dass die Gabe von CCK-8 ängstliches Verhalten auslöst. Die Angstsymptomatik wird von einer Aktivierung des HPA-Systems begleitet, wobei die experimentell induzierte Symptomatik durch Verabreichung eines CRH-Antiserums antagonisierbar ist (Bandelow et al., 2000). In Übereinstimmung mit diesen Ergebnissen und in Anbetracht dessen, dass CRH nicht nur den stärksten Stimulus für die ACTH-Ausschüttung darstellt, sondern auch selbst anxiogene Potenz besitzt, wurde postuliert, dass der panikogene Effekt von CCK-4 durch eine direkte Stimulation der CRH-Freisetzung vermittelt wird. Andererseits konnte gezeigt werden, dass es bei Probanden, die auf CCK-4-Gabe mit einer stärkeren Paniksymptomatik reagieren, zu einer signifikant höheren CCK-4-induzierten Cortisolausschüttung kommt (Koszycki et al., 1998). In einer weiteren Untersuchung an gesunden Probanden führte die Vorbehandlung mit Vigabatrin zu einer signifikanten Reduktion der durch CCK-4 hervorgerufenen Paniksymptomatik und ging mit einer signifikanten Reduktion der CCK-4-induzierten Ausschüttung von Cortisol und ACTH einher (Zwanzger et al., 2001). Demzufolge scheint es sich bei der CCK-4-induzierten Stimulation der Stresshormonausschüttung nicht um einen rein pharmakologischen Effekt zu handeln, sondern die CCK-4-induzierte HPA-Achsen-Stimulation scheint mit der induzierten Angstsymptomatik im Zusammenhang zu stehen (Koszycki et al., 1998). Der fehlende Anstieg von Cortisol in der CCK-4-Challenge bei Patienten mit Panikstörung könnte dabei

durch eine chronische Hypersekretion von CRH und konsekutiv verminderte Sensitivität der Nebennierenrinde erklärt werden (Strohle et al., 2000).

5.2.4 Panikattacken und kardiovaskuläre Funktion

Panikattacken sind gewöhnlich mit Palpitationen, Tachykardie und / oder Schmerz in der Brust verbunden. Die meisten Patienten mit einer Panikstörung haben Angst vor einer Herzattacke während einer Episode von Panik, da sie kardiovaskuläre Symptome wahrnehmen. Fast in der Hälfte aller Fälle sind es die Schmerzen in der Brust, welche Panikpatienten veranlassen, die Notfallambulanz aufzusuchen (Katon, 1984), wobei sie vermuten, sie könnten einen Herzinfarkt erleiden. Panikpatienten suchen Notfallambulanz 13x häufiger auf als nicht-psychiatrische Patienten (Markowitz et al., 1989).

Offenbar rufen Panikattacken Änderungen der kardiovaskulären Funktionen hervor. Etliche Paniksymptome ähneln den Symptomen anderer, medizinisch ernstzunehmender Erkrankungen. Beispielsweise könnten Palpitationen Zeichen einer paroxysmalen atrialen Tachykardie oder von ventrikulären Extrasystolen oder aber auch eines Mitralklappenprolapses sein. Die Übelkeit könnte mit orthostatischer Hypotension oder einer Anämie verbunden sein. Dyspnoe und Hyperventilation könnten ein Zeichen von Stauungsinsuffizienz sein. Schmerz in der Brust ließe an Angina pectoris denken oder an Myocardinfarkt oder an eine costale Chondritis. Ein Schwächeanfall könnte aus transienten ischämischen Attacken resultieren. Bluthochdruck könnte durch ein Phäochromocytom induziert sein.

Kliniker sind dann häufig in einem Dilemma: Einerseits sind die meisten genannten Erkrankungen bei Panikerkranken extrem selten und die Mehrheit dieser Patienten leiden nicht an kardiovaskulären Erkrankungen, andererseits sind Panikpatienten trotz Versicherung der Ärzte häufig überzeugt, daß sie eine Herzgefäßkrankheit haben. Die Durchführung vieler verzichtbarer Untersuchungen belastet das Gesundheitssystem unnötig.

Andererseits gibt es jedoch auch Hinweise darauf, daß Patienten mit Panikstörungen ein höheres Risiko für Herzgefäßkrankheiten haben sollen. Wenn man also solchen Patienten Untersuchungen verwehren würde, könnte man möglicherweise etwas übersehen.

Bei Angstepisoden soll es Arrhythmien geben. Gewöhnlich zeigen Elektrokardiogramme von Panikpatienten jedoch keine signifikanten Abweichungen, außer vielleicht den unbedeutenden benignen Sinustachykardien und einer erhöhten Herzrate (Hayward et al., 1990). Wie anhand ambulantem Monitoring der Herzrate gezeigt werden konnte, erleben Panikerkranken eine signifikante Zunahme der Herzrate während einer spontanen Panikattacke (Barr Taylor et al., 1982, Freedman et al., 1985, Taylor et al., 1986). Psychologische Stressoren oder Exposition gegenüber dem phobischen Stimulus scheinen ebenfalls deren Herzrate und / oder Blutdruck zu steigern (Nesse et al., 1985, Holden and Barlow, 1986, Woods et al., 1987, Hoehn-Saric et al., 1991). Die Exposition gegenüber agoraphobischen Stimuli führt bei Panikpatienten zu einem Anstieg der Herzrate, welche mit Maßen für negatives Denken korreliert (Kenardy et al., 1993).

Jedoch sind die Effekte verschiedener panikprovozierender Stimulantia auf kardiovaskuläre Zeichen über die Studien hinweg inkonsistent. In den Studien mit dem

CCK-4 Panik-Paradigma scheinen die Steigerungen von Blutdruck und Herzrate nicht nur inkonsistent zu sein, sondern auch dosisabhängig (Bradwejn et al., 1992a, Koszycki et al., 1993, Bradwejn et al., 1994).

Zusammengenommen gibt es aber doch einige Hinweise auf Veränderungen der kardiovaskulären Funktion, insbesondere auf einen Anstieg der Herzrate während Panikattacken. Der Anstieg der Herzrate führt noch nicht unbedingt zu einem höheren Risiko, eine kardiovaskuläre Erkrankung zu erleiden. Nichtsdestoweniger kann chronisch gesteigerte sympathoadrenerge Aktivität Änderungen der kardiovaskulären Grundaktivität zur Folge haben.

Die Ergebnisse zur Baseline-Herzrate sind in etlichen Studien kontrovers. Da bei zahlreichen Studien eine Panikprovokation durchgeführt wurde, könnte die beobachtete höhere Baseline-Herzrate bei Patienten mit Panikstörung lediglich die antizipatorische Angst widerspiegeln.

Mehrere Studien geben Anhalt zu einer höheren Inzidenz von Hypertension bei Patienten mit Panikstörung. Anhand einer sechsjährigen Follow-up-Studie konnte gezeigt werden, daß Patienten mit Panikstörung ein höheres Risiko für eine Hypertension haben im Vergleich zu Kontrollen (Noyes et al., 1980). Ähnliche Resultate wurden für eine Population von Patienten mit Panikstörung gefunden, welche von Hausärzten gesehen wurden (Katon, 1984). Es wurde berichtet, daß Patienten mit Panikstörung im Vergleich zu gesunden Kontrollen höhere systolische Basalwerte, aber nicht einen höheren diastolischen Blutdruck haben (Charney and Heninger, 1986). Andererseits konnte in einer anderen Studie kein bedeutender Unterschied bezüglich des basalen Blutdruckes bei Patienten mit Panikstörung und Kontrollen gefunden werden

(Dunner, 1985). In einer weiteren Studie wurden ähnliche Resultate berichtet (Hayward et al., 1990).

Ungefähr sechzig Prozent der Patienten mit Panikstörung klagen über Schmerzen in der Brust (Taylor and Arnow, 1988). Der thorakale Schmerz, der von Panikpatienten erlebt wird, ist jedoch qualitativ unterschiedlich zu dem Schmerz bei Koronararterienleiden. Im allgemeinen sind Panikpatienten mit Schmerzen in der Brust jüngere Frauen und haben diese Schmerzen ohne körperliche Anstrengung während einer Panikattacke. Angina pectoris Beschwerden jedoch treten im allgemeinen bei älteren Männern unter körperlicher Anstrengung auf. Angina pectoris Beschwerden reagieren auf Applikation von sublingualem Nitroglyzerin, sind linksthorakal und stechend (Mukerji et al., 1987, Hayward et al., 1990). Trotz dieser qualitativen Unterschiede zwischen atypischen Schmerzen in der Brust bei Patienten mit Panikstörung und den pektanginösen Schmerzen bei Koronararterienleiden, können die zwei schwierig zu unterscheiden sein.

Zwei Studien haben gezeigt, daß über die Hälfte aller Patienten mit negativer Koronarangiographie tatsächlich an einer Panikerkrankung oder Agoraphobie leiden (Beitman et al., 1987, Hall et al., 1987). In einer anderen Studie hatten 63% der Patienten mit negativer myokardialer Streßperfusions-Szintigrafie eine Panikerkrankung und nur einer von 26 Patienten mit Panikstörung hatte eine positive Szintigrafie (Carter et al., 1994). Belege für ein erhöhtes Sterblichkeitsrisiko von Patienten mit Panikstörung aufgrund kardiovaskulärer Ursachen sind uneinheitlich (Coryell, 1988).

5.2.5 Interaktion von CCK mit Noradrenalin und Serotonin

Anhand intracerebroventriculärer Administration von CCK-8-sulfatiertem Ester (CCK-8-SE) wurden die Monoamine im Gehirn der Ratte untersucht (Fekete et al., 1981). Im Hypothalamus und im Mesenzephalon stiegen die Konzentrationen von Noradrenalin und Dopamin an, während sich die Konzentration von Serotonin verminderte. In der Amygdala hatte CCK-8-SE einen biphasischen Effekt auf Noradrenalin, Dopamin und Serotonin, der als Funktion von Zeit und Dosis variierte. Ein ähnliches Muster wurde mit Noradrenalin und Dopamin im Septum beobachtet. Striatales Dopamin und Serotonin wurden verringert, während Noradrenalin wieder einen biphasischen Effekt zeigte. CCK ist folglich imstande, Amine des Gehirns in einer Zeit und dosisabhängigen Weise zu beeinflussen.

Obwohl CCK-Perikarien nicht direkt im Locus coeruleus gefunden werden konnten, gibt es Gründe anzunehmen, daß Noradrenalin und CCK funktionell in Verbindung stehen. CCK-Neuronen wurden in Regionen identifiziert, die zum Locus coeruleus, der Hirnregion mit der höchsten Konzentration an noradrenergen Neuronen projizieren oder Afferenzen vom Locus coeruleus empfangen. Der Nucleus tractus solitarius und der Nucleus paragigantocellularis enthalten in hoher Dichte CCK-A-Rezeptoren und CCK-Neuronen (Beinfeld and Palkovits, 1982, Mantyh and Hunt, 1984). Beide dieser Kerne projizieren zum Locus coeruleus. Das Tegmentum, welches den Locus coeruleus umgibt, enthält ebenfalls zahlreiche CCK-Neuronen, die zum Locus coeruleus sowie zum dorsalen lateralen tegmentalen Kern projizieren (Sutin and Jacobowitz, 1988).

Hinweise für die Interaktion von CCK und Noradrenalin kommen auch von Seiten der molekularen Genetik. Noradrenalin, Isoproterenol erhöhen die Expression von

proCCK und proEnkephalin mRNA, also könnte Noradrenalin die Synthese von CCK im Gehirn regeln (Monstein et al., 1990).

CCK ist ferner mit Serotonin kolokalisiert. Es konnte gezeigt werden, daß im Raphe Kern, welcher reich an serotonergen Neuronen ist, auch CCK-Rezeptoren vorhanden sind (Vanderhaeghen et al., 1980, van der Kooy et al., 1981). Des weiteren konnte gezeigt werden, daß CCK einen starken excitatorischen Effekt auf serotoninhaltige Neuronen im Raphe Kern ausübt (Pinnock et al., 1990).

CCK-haltige dopaminerge Neuronen, insbesondere der mesolimbischen Bahnen, könnten an Störungen wie Schizophrenie und der Parkinsonschen Krankheit beteiligt sein (Crawley, 1991). Dopamin ist kolokalisiert mit CCK in den ventrosegmentalen Neuronen und in der Substantia Nigra, in welcher CCK die Aktivität dopaminerger Neuronen erhöht. CCK und Dopamin gleichzeitig verabreicht, verstärkt die hemmenden Effekte von Dopamin auf die Substantia Nigra und das ventrale Tegmentum (Hommer et al., 1986, Brodie and Dunwiddie, 1987, Freeman and Bunney, 1987, Crawley, 1991).

Studien haben gezeigt, daß CCK mit GABA in den Vorderhirnregionen, insbesondere kortikale Neuronen, Hippocampus und Amygdala vergesellschaftet ist (Harro and Vasar, 1991). GABA scheint die Freisetzung von CCK in diesen Regionen zu modulieren.

Azetylcholin scheint ebenfalls an der Freisetzung von CCK beteiligt zu sein; möglicherweise unter vagaler Kontrolle (Schafmayer et al., 1988). Vasopressin ist mit CCK in den magnozellulären hypothalamischen Neuronen vergesellschaftet (Cooper et al., 2002).

CCK ist also ein Neuropeptid, das mit vielen Neurotransmittern in Interaktion steht. Es ist nur logisch, zu erwarten, daß die ausgelösten Effekte mannigfaltig und komplex sind. In der Tat ist CCK an vielerlei Funktionen beteiligt: dem Sättigungsgefühl, der Nociception, der Streßregulation und an der Entstehung von Angst und Panik (Della-Fera and Baile, 1979, Baber et al., 1989, Bradwejn, 1993, Carlson, 2001).

Die meisten Autoren stimmen darin überein, daß der CCK-B-Rezeptor am wahrscheinlichsten an der CCK-provozierten Angst beteiligt ist. Jedoch ist noch nicht erwiesen, daß CCK-B-Agonisten die Bluthirnschranke überqueren können. Die Hirnstammregionen sind aber sehr wahrscheinlich bei den Effekten der CCK-B-Agonisten beteiligt. Die Bluthirnschranke ist in diesen Regionen durchlässig und erlaubt eine schnelle Passage für verschiedenste Agentien, die anders nicht imstande wären, die Bluthirnschranke zu passieren. Da der Eintritt der Effekte bei CCK-4 und anderen CCK-B-Agonisten sehr rasch ist, ist es möglich, daß diese Agonisten die Symptome einer Panikattacke hervorrufen, indem sie die CCK-Rezeptoren des Hirnstammes aktivieren, von wo aus die Signale zu den höheren Regionen geleitet werden könnten (Harro et al., 1993).

Das Tegmentum ist eine Region mit hoher Dichte an CCK-Rezeptoren im Hirnstamm und projiziert zum Locus coeruleus und zum dorsalen lateralen tegmentalen Kern. Letzterer erhält Projektionen von der Substantia Nigra, vom Nucleus tractus solitarius und vom interpeduncularen Nucleus. Der dorsale laterale tegmentale Kern schickt seine Efferenzen zu vielen Gehirnregionen: Hypothalamus und Thalamus, Hippocampus, Septum, subfornicale Strukturen und zerebraler Kortex. Die meisten der genannten Regionen sind an der Steuerung und am Ausdruck von Gefühlen beteiligt. Außerdem projiziert der dorsale laterale tegmentale Kern zum dorsalen parabra-

chialen Kern, einer Region, die an der Steuerung von kardiovaskulären und respiratorischen Funktionen beteiligt ist. Auch der Nucleus tractus solitarius regelt letztgenannte Funktionen und stellt eine weitere in der Medulla gelegene Region mit hoher Konzentration an CCK-Rezeptoren dar. Wenn die Tierdaten auf den Menschen extrapoliert werden könnten, dann wäre die selektive Aktivierung von CCK-4-Bindungsstellen im Nucleus tractus solitarius und im dorsalen motorischen Kern des Vagus für die vegetativen Erscheinungen der Panikattacke verantwortlich, insbesondere die kardiovaskulären, respiratorischen und digestiven Effekte. Also ist es denkbar, daß eine Panikattacke mit einer Erregung von CCK-Neuronen in den Hirnstammregionen startet. Diese würden dann die noradrenergen Neuronen des Locus coeruleus über den Nucleus paragigantocellularis und den parabrachialen Kern stimulieren. Das Signal könnte sich über verschiedene Bahnen so zu allen Hauptbereichen fortpflanzen, welche in die Entstehung der Symptome einer Panikattacke mit einbezogen sind.

6 Zusammenfassung

Die Herzratenvariabilitäts-Analyse stellt ein zuverlässiges Werkzeug dar, um den Status des autonomen Nervensystems und Veränderungen bei Streß in vivo voneinander abzugrenzen. CRH hat eine Schlüsselrolle innerhalb des Streßhormonsystems inne. Interessanterweise wurden aber die Effekte von CRH auf das autonome Nervensystem bislang noch nicht mithilfe der HRV-Analyse untersucht. Folglich versuchten wir, die ANS-Effekte eines CRH-Bolus und die modulierenden Einflüsse von ANP, des wichtigsten CRH-Funktionsantagonisten, zu untersuchen. Dabei erhielten

12 gesunde männliche Freiwillige 100 µg eines CRH-Bolus um 15:00 Uhr. Randomisiert erhielt die eine Hälfte des Kollektivs 150 µg ANP aufgelöst in physiologischer Kochsalzlösung und die andere Hälfte ausschließlich physiologische Kochsalzlösung von 14:45 bis 15:15 Uhr. Von 13:00 bis 17:00 Uhr wurde ein EKG aufgezeichnet. Von 14:00 bis 16:00 Uhr wurden die durchschnittliche Herzrate (HR), die Gesamtenergie (TP), very low frequency (VLF), low frequency (LF), high frequency (HF) und die LF/HF-ratio bestimmt. Wir fanden folgende Ergebnisse: Nach der Gabe von CRH wurde eine signifikante Zunahme der HR und eine schnelle Verringerung der TP beobachtet, welche etwa eine Stunde anhielt. Nach den Ergebnissen der Analyse der Frequenzdomäne stieg die sympathische Aktivität nach CRH-Bolus, repräsentiert durch LF [nu] um 31 % (mean location) für die Kochsalz-Kondition an. Während ANP-Infusion wurde dieser Anstieg auf 19% (mean location) reduziert. Das VLF-Band, welches teilweise ebenfalls sympathische Einflüsse repräsentieren soll, zeigte vergleichbare Effekte. In der Kochsalzkondition blieb die VLF-Energie nach CRH-Bolus größtenteils unverändert, während sie unter ANP-Einfluß auf 66% reduziert wurde. Obwohl die vagale Aktivität, die durch den HF Bestandteil repräsentiert wird, nach CRH-Applikation abnahm, waren keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Konditionen zu finden. Die Änderungen der LF/HF-ratio waren in beiden Gruppen jedoch deutlich: In der Kochsalz-Gruppe nahm die Ratio um 111% zu, während es in der ANP-Gruppe lediglich einen Zuwachs um 43% gab (mean location). Basierend auf der HRV Analyse verursacht eine CRH-Gabe demnach sympathotone Effekte, welche offenbar von ANP antagonisiert werden. Die beobachteten vagalen Änderungen waren weniger ausgeprägt und machen weitere Untersuchungen erfor-

derlich. Weitere Studien zur Untersuchung der autonomen Effekte einer veränderten CRH-Sekretion bei Depression und Angststörungen wären sehr zu begrüßen.

In einer weiteren Studie untersuchten wir die Effekte von CCK-4 auf das autonome Nervensystem mittels Panikprovokation durch 50 µg CCK-4 an gesunden Probanden. CCK-4 soll das HPA-System aktivieren und die Ausschüttung von CRH erhöhen. Insofern ist die CCK-4-Studie eine Ergänzung zu unserer CRH/ANP-Studie. Durch CCK-4 lassen sich bei gesunden Probanden Paniksymptome hervorrufen, die max. 3 Min. andauern. Der Anstieg der Herzrate jedoch hält nur etwa 1 bis 1,5 Min. nach Bolusgabe an, so daß die Untersuchung der Herzratenvariabilität kompliziert ist. Im Rahmen von Provokationsuntersuchungen erhielten 19 gesunde männliche Probanden, im Mittel 30 Jahre alt (SD: $30,0 \pm 1,5$) einen CCK-4-Bolus von 50 µg. Um 9:00 Uhr wurde ein stabiler venöser Zugang in die Ellenbeuge gelegt, der mit physiologischer Kochsalzlösung offengehalten wurde. Ein EKG wurde mittels eines digitalen Holter-Recorders mit CF-Speicherkarte kontinuierlich aufgezeichnet. Der Blutdruck wurde sphygmomanometrisch in regelmäßigen Zeitabständen erfaßt. Um 11:00 Uhr wurden 50 µg CCK-4 als intravenöser Bolus appliziert. Die HRV-Analyse erfolgte softwaregestützt nach Ausschluß von Ektopien und Artefakten. HRV-Standard- und Frequenzparameter wurden mittels Fast Fourier Transformation für jedes 1-Minuten Segment automatisch berechnet. An Standardparametern wurden HR, SDNN, RMSSD und pNN50 bestimmt. In der Frequenzdomäne wurden VLF, LF, HF, TP, LF [nu], HF [nu], LF/HF-ratio und die Frequenzbänder in Prozentanteilen von TP bestimmt. Zur Analyse der CCK-4 Effekte wurden drei Zeitintervalle der Gesamtmeßzeit extrahiert: „Pre“, „Bolus“ und „Post“. Für die herangezogenen Parameter

wurde die „mean location“ (ML) und die Flächen unter der Kurve (AUC) für jedes der drei Zeitintervalle errechnet und entsprechend der Länge jeder Periode für die AUC zeitkorrigiert. Um Baseline-Unterschiede zu kompensieren, wurden alle betrachteten Maße normalisiert, indem jeder Wert eines Intervalls durch den jeweiligen Baseline-Wert dividiert wurde. Folgende Effekte nach CCK-4-Bolus wurden beobachtet (Zahlenangaben beziehen sich auf die ML): Anstieg der HR um 40,2%. Entgegengesetzter Effekt von TP im Vergleich zur Herzrate: Nach CCK-4-Bolus sank die Energie von TP um 27,3%. Hohe Korrelation von RMSSD und pNN50 zum HF-Band: RMSSD und pNN50 sanken unter CCK-4-Einfluß erheblich; RMSSD um 38,2% und pNN50 um sogar 56,4%. Dementsprechend sank auch die Energie des HF-Bandes und zwar um 42,3% nach CCK-4-Gabe. Nach Umrechnung von LF und HF in normalisierte Einheiten [nu] erhielten wir nach CCK-4-Bolus den Hinweis auf einen sympathotonen Effekt, der sich in einem Anstieg von LF [nu] um 9,7% zeigte, sowie gleichzeitig starke Hinweise auf einen parasympholytischen Effekt in Form eines gesunkenen HF [nu] - Wertes um 23,0% gegenüber dem Baselinewert.

Bei der LF/HF-ratio kam es nach CCK-4 Bolus zu einem Anstieg von 50,3%. Die sog. sympathovagale Balance reflektiert u.a. Sympathikusmodulationen (Malliani et al., 1994). Der erhebliche Anstieg der LF/HF-ratio ist ein Indikator für höhere sympathische Aktivität oder reduzierte vagale Aktivität und steht damit im Einklang zu den übrigen Ergebnissen.

Die Ergebnisse sprechen insgesamt für eine deutliche Sympathikusaktivierung und darüber hinaus einen erheblichen parasympholytischen Effekt unter CCK-4-Einfluß.

Die Ergebnisse erweitern die in einer anderen Studie der Arbeitsgruppe gefundenen Aspekte (Wiedemann et al., 2001), wobei seinerzeit bereits sympathotone, jedoch

keine parasympholytischen Effekte von CCK-4 entdeckt worden waren und unterstützt die Hypothese, daß Angst- und Panikstörungen mit Alterationen des Vegetativums assoziiert sind und somit ein gewisses kardiovaskuläres Risiko darstellen.

7 Literaturverzeichnis

- Abelson, J. L., Nesse, R. M. and Vinik, A., 1991. Stimulation of corticotropin release by pentagastrin in normal subjects and patients with panic disorder. *Biol Psychiatry*. 29, 1220-1223.
- Akselrod, S., Gordon, D., Ubel, F. A., Shannon, D. C., Berger, A. C. and Cohen, R. J., 1981. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science*. 213, 220-222.
- Antoni, F. A., Hunter, E. F., Lowry, P. J., Noble, J. M. and Seckl, J. R., 1992. Atriopeptin: an endogenous corticotropin-release inhibiting hormone. *Endocrinology*. 130, 1753-1755.
- Arlt, J., Jahn, H., Kellner, M., Strohle, A., Yassouridis, A. and Wiedemann, K., 2003. Modulation of sympathetic activity by corticotropin-releasing hormone and atrial natriuretic peptide. *Neuropeptides*. 37, 362-368.
- Armour, J. A., 1991. Anatomy and function of the intrathoracic neurons regulating the mammalian heart. In: Gilmore, J. P. (Ed.), *Reflex Control of the Circulation*. CRC Press, Boca Raton, FL, pp. 1-37.
- Armour, J. A. and Ardell, J., 1994. *Neurocardiology*. Oxford University Press, New York.
- Baber, N. S., Dourish, C. T. and Hill, D. R., 1989. The role of CCK caerulein, and CCK antagonists in nociception. *Pain*. 39, 307-328.
- Bandelow, B., Wedekind, D., Pauls, J., Broocks, A., Hajak, G. and Ruther, E., 2000. Salivary cortisol in panic attacks. *Am J Psychiatry*. 157, 454-456.
- Barr Taylor, C., Telch, M. J. and Havvik, D., 1982. Ambulatory heart rate changes during panic attacks. *J Psychiatr Res*. 17, 261-266.
- Beinfeld, M. C. and Palkovits, M., 1982. Distribution of cholecystokinin (CCK) in the rat lower brain stem nuclei. *Brain Res*. 238, 260-265.
- Beitman, B. D., Lamberti, J. W., Mukerji, V., DeRosear, L., Basha, I. and Schmid, L., 1987. Panic disorder in patients with angiographically normal coronary arteries. A pilot study. *Psychosomatics*. 28, 480-484.
- Berntson, G. G., Bigger, J. T., Jr., Eckberg, D. L., Grossman, P., Kaufmann, P. G., Malik, M., Nagaraja, H. N., Porges, S. W., Saul, J. P., Stone, P. H. and van der Molen, M. W., 1997. Heart rate variability: origins, methods, and interpretive caveats. *Psychophysiology*. 34, 623-648.
- Bierwolf, C., Burgemeister, A., Luthke, K., Born, J. and Fehm, H. L., 1998. Influence of exogenous atrial natriuretic peptide on the pituitary-adrenal response to corticotropin-releasing hormone and vasopressin in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab*. 83, 1151-1157.
- Bigger, J. T., Jr., Fleiss, J. L., Steinman, R. C., Rolnitzky, L. M., Kleiger, R. E. and Rottman, J. N., 1992. Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation*. 85, 164-171.
- Boulenger, J. P., Jerabek, I., Jolicoeur, F. B., Lavallee, Y. J., Leduc, R. and Cadieux, A., 1996. Elevated plasma levels of neuropeptide Y in patients with panic disorder. *Am J Psychiatry*. 153, 114-116.
- Bradwejn, J., 1993. Neurobiological investigations into the role of cholecystokinin in panic disorder. *J Psychiatry Neurosci*. 18, 178-188.
- Bradwejn, J. and de Montigny, C., 1984. Benzodiazepines antagonize cholecystokinin-induced activation of rat hippocampal neurones. *Nature*. 312, 363-364.
- Bradwejn, J. and De Montigny, C., 1985. Effects of PK 8165, a partial benzodiazepine receptor agonist, on cholecystokinin-induced activation of hippocampal pyramidal neurons: a microiontophoretic study in the rat. *Eur J Pharmacol*. 112, 415-418.
- Bradwejn, J. and Koszycki, D., 1994a. The cholecystokinin hypothesis of anxiety and panic disorder. *Ann N Y Acad Sci*. 713, 273-282.
- Bradwejn, J. and Koszycki, D., 1994b. Imipramine antagonism of the panicogenic effects of cholecystokinin tetrapeptide in panic disorder patients. *Am J Psychiatry*. 151, 261-263.
- Bradwejn, J., Koszycki, D., Annable, L., Couetoux du Tertre, A., Reines, S. and Karkanas, C., 1992a. A dose-ranging study of the behavioral and cardiovascular effects of CCK-tetrapeptide in panic disorder. *Biol Psychiatry*. 32, 903-912.
- Bradwejn, J., Koszycki, D., Couetoux du Tertre, A., van Megen, H., den Boer, J. and Westenberg, H., 1994. The panicogenic effects of cholecystokinin-tetrapeptide are antagonized by L-365,260, a central cholecystokinin receptor antagonist, in patients with panic disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 51, 486-493.
- Bradwejn, J., Koszycki, D. and Meterissian, G., 1990. Cholecystokinin-tetrapeptide induces panic attacks in patients with panic disorder. *Can J Psychiatry*. 35, 83-85.
- Bradwejn, J., Koszycki, D., Payeur, R., Bourin, M. and Borthwick, H., 1992b. Replication of action of cholecystokinin tetrapeptide in panic disorder: clinical and behavioral findings. *Am J Psychiatry*. 149, 962-964.
- Bradwejn, J., Koszycki, D. and Shriqui, C., 1991. Enhanced sensitivity to cholecystokinin tetrapeptide in panic disorder. Clinical and behavioral findings. *Arch Gen Psychiatry*. 48, 603-610.
- Bradwejn, J., LeGrand, J. M., Koszycki, D., Bates, J. H. and Bourin, M., 1998. Effects of cholecystokinin tetrapeptide on respiratory function in healthy volunteers. *Am J Psychiatry*. 155, 280-282.
- Brambilla, F., Bellodi, L., Perna, G., Battaglia, M., Sciuto, G., Diaferia, G., Petraglia, F., Panerai, A. and Sacerdote, P., 1992. Psychoimmunoendocrine aspects of panic disorder. *Neuropsychobiology*. 26, 12-22.

- Branchereau, P., Bohme, G. A., Champagnat, J., Morin-Surun, M. P., Durieux, C., Blanchard, J. C., Roques, B. P. and Denavit-Saubie, M., 1992. CholecystokininA and cholecystokininB receptors in neurons of the brain-stem solitary complex of the rat: pharmacological identification. *J Pharmacol Exp Ther.* 260, 1433-1440.
- Brodie, M. S. and Dunwiddie, T. V., 1987. Cholecystokinin potentiates dopamine inhibition of mesencephalic dopamine neurons in vitro. *Brain Res.* 425, 106-113.
- Butler, G. C., Senn, B. L. and Floras, J. S., 1994. Influence of atrial natriuretic factor on heart rate variability in normal men. 267, H500-H505.
- Butler, P. D., Weiss, J. M., Stout, J. C. and Nemeroff, C. B., 1990. Corticotropin-releasing factor produces fear-enhancing and behavioral activating effects following infusion into the locus coeruleus. *J Neurosci.* 10, 176-183.
- Carlson, N., 2001. *Foundations of Physiological Psychology.* Pearson Allyn & Bacon, Boston.
- Carter, C., Maddock, R., Zoglio, M., Lutrin, C., Jella, S. and Amsterdam, E., 1994. Panic disorder and chest pain: a study of cardiac stress scintigraphy patients. *Am J Cardiol.* 74, 296-298.
- Cerutti, S., Bianchi, A. M. and Mainardi, L. T., 1995. Spectral analysis of the heart rate variability signal. *Heart Rate Variability.* Futura Publishing Inc, Armonk, NY, pp. 63-74.
- Charney, D. S. and Heninger, G. R., 1986. Abnormal regulation of noradrenergic function in panic disorders. Effects of clonidine in healthy subjects and patients with agoraphobia and panic disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 43, 1042-1054.
- Cooper, J., Bloom, F. and Roth, R., 2002. *The Biochemical Basis of Neuropharmacology.* Oxford University Press, New York.
- Corp, E. S., McQuade, J., Moran, T. H. and Smith, G. P., 1993. Characterization of type A and type B CCK receptor binding sites in rat vagus nerve. *Brain Res.* 623, 161-166.
- Corr, P. B., Yamada, K. A. and Witkowski, F. X., 1986. Mechanisms controlling cardiac autonomous function and their relation to arrhythmogenesis. In: Morgan, H. E. (Ed.), *The Heart and Cardiovascular System.* Raven Press, New York, pp. 1343-1403.
- Coryell, W., 1988. Panic disorder and mortality. *Psychiatr Clin North Am.* 11, 433-440.
- Crawley, J. N., 1991. Cholecystokinin-dopamine interactions. *Trends Pharmacol Sci.* 12, 232-236.
- Crawley, J. N., 1995. Interactions between cholecystokinin and other neurotransmitter systems. *Cholecystokinin and Anxiety: From Neuron to Behavior.* RG Landes Company, Austin, pp. 35-56.
- Curtis, A. L., Lechner, S. M., Pavcovich, L. A. and Valentino, R. J., 1997a. Activation of the locus coeruleus noradrenergic system by intracoerulear microinfusion of corticotropin-releasing factor: effects on discharge rate, cortical norepinephrine levels and cortical electroencephalographic activity. *J Pharmacol Exp Ther.* 281, 163-172.
- Curtis, G. C., Abelson, J. L. and Gold, P. W., 1997b. Adrenocorticotrophic hormone and cortisol responses to corticotropin-releasing hormone: changes in panic disorder and effects of alprazolam treatment. *Biol Psychiatry.* 41, 76-85.
- Dayanithi, G. and Antoni, F. A., 1990. Atriopeptins are potent inhibitors of ACTH secretion by rat anterior pituitary cells in vitro: involvement of the atrial natriuretic factor receptor domain of membrane-bound guanylyl cyclase. *J Endocrinol.* 125, 39-44.
- de Montigny, C., 1989. Cholecystokinin tetrapeptide induces panic-like attacks in healthy volunteers. Preliminary findings. *Arch Gen Psychiatry.* 46, 511-517.
- Della-Fera, M. A. and Baile, C. A., 1979. Cholecystokinin octapeptide: continuous picomole injections into the cerebral ventricles of sheep suppress feeding. *Science.* 206, 471-473.
- Denavit-Saubie, M., Hurle, M. A., Morin-Surun, M. P., Foutz, A. S. and Champagnat, J., 1985. The effects of cholecystokinin-8 in the nucleus tractus solitarius. *Ann N Y Acad Sci.* 448, 375-384.
- Deuschle, M. and Lederbogen, F., 2002. Depression and cardiovascular disease: pathogenetic factors of the stress concept. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 70, 268-275.
- Dodd, P., Edwardson, J. and Dockray, G., 1980. The depolarization-induced release of cholecystokinin C-terminal octapeptide (CCK-8) from rat synaptosomes and brain slices. *Regulatory Peptides.* 1, 17-29.
- Dunn, A. J. and Berridge, C. W., 1990. Physiological and behavioral responses to corticotropin-releasing factor administration: is CRF a mediator of anxiety or stress responses? *Brain Res Brain Res Rev.* 15, 71-100.
- Dunner, D. L., 1985. Anxiety and panic: relationship to depression and cardiac disorders. *Psychosomatics.* 26, 18-22.
- Emson, P. C., Lee, C. M. and Rehfeld, J. F., 1980. Cholecystokinin octapeptide: vesicular localization and calcium dependent release from rat brain in vitro. *Life Sci.* 26, 2157-2163.
- Ewing, D. J., Martyn, C. N., Young, R. J. and Clarke, B. F., 1985. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care.* 8, 491-498.
- Faris, P. L., Komisaruk, B. R., Watkins, L. R. and Mayer, D. J., 1983. Evidence for the neuropeptide cholecystokinin as an antagonist of opiate analgesia. *Science.* 219, 310-312.
- Fekete, M., Lengyel, A., Hegedus, B., Penke, B., Zarandy, M., Toth, G. and Telegdy, G., 1984. Further analysis of the effects of cholecystokinin octapeptides on avoidance behaviour in rats. *Eur J Pharmacol.* 98, 79-91.
- Fekete, M., Varszegi, M., Kadar, T., Penke, B., Kovacs, K. and Telegdy, G., 1981. Effect of cholecystokinin octapeptide sulphate ester on brain monoamines in the rat. *Acta Physiol Acad Sci Hung.* 57, 37-46.

- Fink, G., Dow, R. C., Casley, D., Johnston, C. I., Lim, A. T., Copolov, D. L., Bennie, J., Carroll, S. and Dick, H., 1991. Atrial natriuretic peptide is a physiological inhibitor of ACTH release: evidence from immunoneutralization in vivo. *J Endocrinol.* 131, R9-12.
- Freedman, R. R., Ianni, P., Etedgui, E. and Putezhath, N., 1985. Ambulatory monitoring of panic disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 42, 244-248.
- Freeman, A. S. and Bunney, B. S., 1987. Activity of A9 and A10 dopaminergic neurons in unrestrained rats: further characterization and effects of apomorphine and cholecystokinin. *Brain Res.* 405, 46-55.
- Ghilardi, J. R., Allen, C. J., Vigna, S. R., McVey, D. C. and Mantyh, P. W., 1992. Trigeminal and dorsal root ganglion neurons express CCK receptor binding sites in the rat, rabbit, and monkey: possible site of opiate-CCK analgesic interactions. *J Neurosci.* 12, 4854-4866.
- Goltermann, N. R., Rehfeld, J. F. and Roigaard-Petersen, H., 1980. In vivo biosynthesis of cholecystokinin in rat cerebral cortex. *J Biol Chem.* 255, 6181-6185.
- Guttmacher, L. B., Murphy, D. L. and Insel, T. R., 1983. Pharmacologic models of anxiety. *Compr Psychiatry.* 24, 312-326.
- Hall, M., Katon, W., Russo, J., Cormier, L., Hollifield, M. and Vitaliano, P., 1987. Chest pain and normal coronary arteriography predicts high prevalence of panic disorder. *Clin Res.* 35, 105a.
- Han, J. S., Ding, X. Z. and Fan, S. G., 1986. Cholecystokinin octapeptide (CCK-8): antagonism to electroacupuncture analgesia and a possible role in electroacupuncture tolerance. *Pain.* 27, 101-115.
- Harper, A. and Raper, H., 1943. Pancreozymin, a stimulant of the secretion of pancreatic enzymes in extracts of the small intestine. *Journal of Physiology (London).* 102, 115-125.
- Harro, J., Pold, M. and Vasar, E., 1990. Anxiogenic-like action of caerulein, a CCK-8 receptor agonist, in the mouse: influence of acute and subchronic diazepam treatment. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 341, 62-67.
- Harro, J. and Vasar, E., 1991. Evidence that CCKB receptors mediate the regulation of exploratory behaviour in the rat. *Eur J Pharmacol.* 193, 379-381.
- Harro, J., Vasar, E. and Bradwejn, J., 1993. CCK in animal and human research on anxiety. *Trends Pharmacol Sci.* 14, 244-249.
- Hayward, C., Clark, D. and Taylor, C., 1990. Panic disorder, anxiety, and cardiovascular risk. *Clinical Aspects of Panic Disorder.* John Wiley & Sons, pp. 99-110.
- Hill, D. R., Campbell, N. J., Shaw, T. M. and Woodruff, G. N., 1987a. Autoradiographic localization and biochemical characterization of peripheral type CCK receptors in rat CNS using highly selective nonpeptide CCK antagonists. *J Neurosci.* 7, 2967-2976.
- Hill, D. R., Shaw, T. M., Dourish, C. T. and Woodruff, G. N., 1988a. CCK-A receptors in the rat interpeduncular nucleus: evidence for a presynaptic location. *Brain Res.* 454, 101-105.
- Hill, D. R., Shaw, T. M., Graham, W. and Woodruff, G. N., 1990. Autoradiographical detection of cholecystokinin-A receptors in primate brain using 125I-Bolton Hunter CCK-8 and 3H-MK-329. *J Neurosci.* 10, 1070-1081.
- Hill, D. R., Shaw, T. M. and Woodruff, G. N., 1987b. Species differences in the localization of 'peripheral' type cholecystokinin receptors in rodent brain. *Neurosci Lett.* 79, 286-289.
- Hill, D. R., Shaw, T. M. and Woodruff, G. N., 1988b. Binding sites for 125I-cholecystokinin in primate spinal cord are of the CCK-A subclass. *Neurosci Lett.* 89, 133-139.
- Hill, D. R. and Woodruff, G. N., 1990. Differentiation of central cholecystokinin receptor binding sites using the non-peptide antagonists MK-329 and L-365,260. *Brain Res.* 526, 276-283.
- Hirsch, J. A. and Bishop, B., 1981. Respiratory sinus arrhythmia in humans: how breathing pattern modulates heart rate. *Am J Physiol.* 241, H620-629.
- Hoehn-Saric, R., McLeod, D. R. and Zimmerli, W. D., 1991. Psychophysiological response patterns in panic disorder. *Acta Psychiatr Scand.* 83, 4-11.
- Holden, A. and Barlow, D., 1986. Heart rate and heart rate variability recorded in vivo in agoraphobics and non-phobics. *Behavior Therapy.* 17, 26-42.
- Holsboer, F., 1999. The rationale for corticotropin-releasing hormone receptor (CRH-R) antagonists to treat depression and anxiety. *J Psychiatr Res.* 33, 181-214.
- Holsboer, F., 2001. Stress, hypercortisolism and corticosteroid receptors in depression: implications for therapy. *J Affect Disord.* 62, 77-91.
- Holsboer, F., von Bardeleben, U., Buller, R., Heuser, I. and Steiger, A., 1987. Stimulation response to corticotropin-releasing hormone (CRH) in patients with depression, alcoholism and panic disorder. *Horm Metab Res Suppl.* 16, 80-88.
- Hommer, D. W., Stoner, G., Crawley, J. N., Paul, S. M. and Skirboll, L. R., 1986. Cholecystokinin-dopamine coexistence: electrophysiological actions corresponding to cholecystokinin receptor subtype. *J Neurosci.* 6, 3039-3043.
- Hon, E. H. and Lee, S. T., 1965. Electronic evaluations of the fetal heart rate patterns preceding fetal death, further observations. *Am J Obstet Gynecol.* 87, 814-826.
- Innis, R. B., Correa, F. M., Uhl, G. R., Schneider, B. and Snyder, S. H., 1979. Cholecystokinin octapeptide-like immunoreactivity: histochemical localization in rat brain. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 76, 521-525.

- Ivy, A. and Oldberg, E., 1928. A hormone mechanism for gallbladder contractions and evacuation. *American Journal of Physiology*. 86, 599-613.
- Jerabek, I., Boulenger, J. P., Bradwejn, J., Lavallee, Y. J. and Jolicoeur, F. B., 1999. CCK4-induced panic in healthy subjects I: psychological and cardiovascular effects. *Eur Neuropsychopharmacol*. 9, 149-155.
- Jessop, D. S., 1999. Review: Central non-glucocorticoid inhibitors of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *J Endocrinol*. 160, 169-180.
- Jiao, J. H. and Baertschi, A. J., 1993. Neural control of the endocrine rat heart. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 90, 7799-7803.
- Jurna, I. and Zetler, G., 1981. Antinociceptive effect of centrally administered caerulein and cholecystokinin octapeptide CCK-8. *Eur J Pharmacol*. 73.
- Kamath, M. V. and Fallen, E. L., 1993. Power spectral analysis of heart rate variability: a noninvasive signature of cardiac autonomic function. *Crit Rev Biomed Eng*. 21, 245-311.
- Katon, W., 1984. Panic disorder and somatization. Review of 55 cases. *Am J Med*. 77, 101-106.
- 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, 1365-1367.
- Kellner, M., Wiedemann, K. and Holsboer, F., 1992. Atrial natriuretic factor inhibits the CRH-stimulated secretion of ACTH and cortisol in man. *Life Sci*. 50, 1835-1842.
- 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, 55-61.
- Kenardy, J., Oei, T., Weir, D. and Evans, L., 1993. Phobic anxiety in panic disorder: Cognition, heart rate and subjective anxiety. *Journal of Anxiety Disorders*. 7, 359-371.
- Kleiger, R. E., Miller, J. P., Bigger, J. T., Jr. and Moss, A. J., 1987. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 59, 256-262.
- Kopin, A. S., Lee, Y. M., McBride, E. W., Miller, L. J., Lu, M., Lin, H. Y., Kolakowski, L. F., Jr. and Beinborn, M., 1992. Expression cloning and characterization of the canine parietal cell gastrin receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 89, 3605-3609.
- Koszycki, D., Cox, B. J. and Bradwejn, J., 1993. Anxiety sensitivity and response to cholecystokinin tetrapeptide in healthy volunteers. *Am J Psychiatry*. 150, 1881-1883.
- 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, 1-7.
- Larsson, L. I. and Rehfeld, J. F., 1979. Localization and molecular heterogeneity of cholecystokinin in the central and peripheral nervous system. *Brain Res*. 165, 201-218.
- Le Melledo, J. M., Bradwejn, J., Koszycki, D., Bichet, D. G. and Bellavance, F., 1998. The role of the beta-noradrenergic system in cholecystokinin-tetrapeptide-induced panic symptoms. *Biol Psychiatry*. 44, 364-366.
- Lee, Y. M., Beinborn, M., McBride, E. W., Lu, M., Kolakowski, L. F., Jr. and Kopin, A. S., 1993. The human brain cholecystokinin-B/gastrin receptor. Cloning and characterization. *J Biol Chem*. 268, 8164-8169.
- Levy, M. N. and Schwartz, P. J., 1994. Vagal control of the heart: Experimental basis and clinical implications. Future, Armonk.
- Lim, A. T., Dow, R. C., Yang, Z. and Fink, G., 1994. ANP(5-28) is the major molecular species in hypophysial portal blood of the rat. *Peptides*. 15, 1557-1559.
- Lines, C., Challenor, J. and Traub, M., 1995. Cholecystokinin and anxiety in normal volunteers: an investigation of the anxiogenic properties of pentagastrin and reversal by the cholecystokinin receptor subtype B antagonist L-365,260. *Br J Clin Pharmacol*. 39, 235-242.
- Lown, B. and Verrier, R. L., 1976. Neural activity and ventricular fibrillation. *N Engl J Med*. 294, 1165-1170.
- Luczak, H. and Laurig, W., 1973. An analysis of heart rate variability. *Ergonomics*. 16, 85-97.
- Maack, T., 1995. Receptors of natriuretic peptides: structure, function and regulation. Raven Press, New York.
- Malik, M., Bigger, J. T., Camm, A. J., Kleiger, R. E., Malliani, A., Moss, A. J., Schwartz, P. J., Breithardt, G., Cerutti, S., Cohen, R. J., Coumel, P., Fallen, E. L., Kennedy, H. L., Lombardi, F., Rottman, J. N., Schmidt, G. and Singer, D. H., 1996a. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. 93, 1043-1065.
- Malik, M., Bigger, J. T., Camm, A. J., Kleiger, R. E., Malliani, A., Moss, A. J., Schwartz, P. J., Breithardt, G., Cerutti, S., Cohen, R. J., Coumel, P., Fallen, E. L., Kennedy, H. L., Lombardi, F., Rottman, J. N., Schmidt, G. and Singer, D. H., 1996b. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*. 93, 1043-1065.
- Malik, M., Farrell, T., Cripps, T. and Camm, A. J., 1989. Heart rate variability in relation to prognosis after myocardial infarction: selection of optimal processing techniques. *Eur Heart J*. 10, 1060-1074.
- Malliani, A., Lombardi, F. and Pagani, M., 1994. Power spectrum analysis of heart rate variability: a tool to explore neural regulatory mechanisms. *Br Heart J*. 71, 1-2.

- Malliani, A., Pagani, M., Lombardi, F. and Cerutti, S., 1991. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation*. 84, 482-492.
- Mantyh, P. W. and Hunt, S. P., 1984. Neuropeptides are present in projection neurones at all levels in visceral and taste pathways: from periphery to sensory cortex. *Brain Res.* 299, 297-312.
- Markowitz, J. S., Weissman, M. M., Ouellette, R., Lish, J. D. and Klerman, G. L., 1989. Quality of life in panic disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 46, 984-992.
- Meyer, D. K., Beinfeld, M. C., Oertel, W. H. and Brownstein, M. J., 1982. Origin of the cholecystokinin-containing fibers in the rat caudatoputamen. *Science*. 215, 187-188.
- Monstein, H. J., Folkesson, R. and Geijer, T., 1990. Procholecystokinin and proenkephalin A mRNA expression is modulated by cyclic AMP and noradrenaline. *J Mol Endocrinol*. 4, 37-41.
- Montano, N., Ruscone, T. G., Porta, A., Lombardi, F., Pagani, M. and Malliani, A., 1994. Power spectrum analysis of heart rate variability to assess the changes in sympathovagal balance during graded orthostatic tilt. *Circulation*. 90, 1826-1831.
- Moran, T. H., Robinson, P. H., Goldrich, M. S. and McHugh, P. R., 1986. Two brain cholecystokinin receptors: implications for behavioral actions. *Brain Res.* 362, 175-179.
- Mukerji, V., Beitman, B. D., Alpert, M. A., Hewett, J. E. and Basha, I. M., 1987. Panic attack symptoms in patients with chest pain and angiographically normal coronary arteries. *J Anxiety Disord.* 1, 41-46.
- Nesse, R. M., Curtis, G. C., Thyer, B. A., McCann, D. S., Huber-Smith, M. J. and Knopf, R. F., 1985. Endocrine and cardiovascular responses during phobic anxiety. *Psychosom Med.* 47, 320-332.
- Nijssen, M. J., Croiset, G., Diamant, M., Stam, R., Kamphuis, P. J., Bruijnzeel, A., de Wied, D. and Wiegant, V. M., 2000a. Endogenous corticotropin-releasing hormone inhibits conditioned-fear-induced vagal activation in the rat. *Eur J Pharmacol.* 389, 89-98.
- Nijssen, M. J., Croiset, G., Stam, R., Bruijnzeel, A., Diamant, M., de Wied, D. and Wiegant, V. M., 2000b. The role of the CRH type 1 receptor in autonomic responses to corticotropin-releasing hormone in the rat. *Neuropsychopharmacology*. 22, 388-399.
- Noyes, R., Jr., Clancy, J., Hoenk, P. R. and Slymen, D. J., 1980. The prognosis of anxiety neurosis. *Arch Gen Psychiatry*. 37, 173-178.
- Overton, J. M. and Fisher, L. A., 1991. Differentiated hemodynamic responses to central versus peripheral administration of corticotropin-releasing factor in conscious rats. *J Auton Nerv Syst.* 35, 43-51.
- Pagani, M., Lombardi, F., Guzzetti, S., Rimoldi, O., Furlan, R., Pizzinelli, P., Sandrone, G., Malfatto, G., Dell'Orto, S. and Piccaluga, E., 1986. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res.* 59, 178-193.
- Palkovits, M., Kiss, J. Z., Beinfeld, M. C. and Williams, T. H., 1982. Cholecystokinin in the nucleus of the solitary tract of the rat: evidence for its vagal origin. *Brain Res.* 252, 386-390.
- Pauli, P., Hartl, L., Marquardt, C., Stalmann, H. and Strian, F., 1991. Heartbeat and arrhythmia perception in diabetic autonomic neuropathy. *Psychol Med.* 21, 413-421.
- Penaz, J., Roukenz, J. and Van der Waal, H. J., 1968. Spectral analysis of some spontaneous rhythms in the circulation. In: Tiedt, N. (Ed.), *Biokybernetik*. Karl Marx Univ., Leipzig, pp. 233-241.
- Pinget, M., Straus, E. and Yalow, R., 1978. Localization of cholecystokinin-like immunoreactivity in isolated nerve terminals. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 75, 6324-6326.
- Pinget, M., Straus, E. and Yalow, R., 1979. Release of cholecystokinin peptides from a synaptosome-enriched fraction of rat cerebral cortex. *Life Sci.* 25, 339-342.
- Pinnock, R., Woodruff, G. and Boden, P., 1990. Cholecystokinin excites dorsal raphe neurones via a CCK-A receptor. *British Journal of Pharmacology (Proc Suppl)*. 100, 349P.
- Pisegna, J. R., de Weerth, A., Huppi, K. and Wank, S. A., 1992. Molecular cloning of the human brain and gastric cholecystokinin receptor: structure, functional expression and chromosomal localization. *Biochem Biophys Res Commun.* 189, 296-303.
- Pomeranz, B., Macaulay, R. J., Caudill, M. A., Kutz, I., Adam, D., Gordon, D., Kilborn, K. M., Barger, A. C., Shannon, D. C., Cohen, R. J. and et al., 1985. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol.* 248, H151-153.
- Raiteri, M., Paudice, P. and Vallebuona, F., 1993. Release of cholecystokinin in the central nervous system. *Neurochem Int.* 22, 519-527.
- Rex, A., Barth, T., Voigt, J. P., Domeney, A. M. and Fink, H., 1994. Effects of cholecystokinin tetrapeptide and sulfated cholecystokinin octapeptide in rat models of anxiety. *Neurosci Lett.* 172, 139-142.
- Rimoldi, O., Pierini, S., Ferrari, A., Cerutti, S., Pagani, M. and Malliani, A., 1990. Analysis of short-term oscillations of R-R and arterial pressure in conscious dogs. *Am J Physiol.* 258, H967-976.
- Roberts, G. W., Woodhams, P. L., Polak, J. M. and Crow, T. J., 1982. Distribution of neuropeptides in the limbic system of the rat: the amygdaloid complex. *Neuroscience.* 7, 99-131.
- Rosenzweig, A. and Seidman, C. E., 1991. Atrial natriuretic factor and related peptide hormones. *Annu Rev Biochem.* 60, 229-255.
- Roy-Byrne, P. P., Uhde, T. W., Post, R. M., Gallucci, W., Chrousos, G. P. and Gold, P. W., 1986. The corticotropin-releasing hormone stimulation test in patients with panic disorder. *Am J Psychiatry.* 143, 896-899.
- Saito, A., Sankaran, H., Goldfine, I. D. and Williams, J. A., 1980. Cholecystokinin receptors in the brain: characterization and distribution. *Science.* 208, 1155-1156.

- Sakanaka, M., Shibasaki, T. and Lederis, K., 1986. Distribution and efferent projections of corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in the rat amygdaloid complex. *Brain Res.* 382, 213-238.
- Sayers, B. M., 1973. Analysis of heart rate variability. *Ergonomics.* 16, 17-32.
- Schafmayer, A., Nustede, R., Pompino, A. and Kohler, H., 1988. Vagal influence on cholecystokinin and neurotensin release in conscious dogs. *Scand J Gastroenterol.* 23, 315-320.
- Schwartz, P. J. and Priori, S. G., 1990. Sympathetic nervous system and cardiac arrhythmias. In: Jalife, J. (Ed.), *Cardiac Electrophysiology. From Cell to Bedside.* W.B. Saunders, Philadelphia, pp. 330-343.
- Seier, F. E., Kellner, M., Yassouridis, A., Heese, R., Strian, F. and Wiedemann, K., 1997. Autonomic reactivity and hormonal secretion in lactate-induced panic attacks. 272, H2630-H2638.
- Seydnejad, S. R. and Kitney, R. I., 2001. Modeling of Mayer waves generation mechanisms. *IEEE Eng Med Biol Mag.* 20, 92-100.
- Shlik, J., Aluoja, A., Vasar, V., Vasar, E., Podar, T. and Bradwejn, J., 1997a. Effects of citalopram treatment on behavioural, cardiovascular and neuroendocrine response to cholecystokinin tetrapeptide challenge in patients with panic disorder. *J Psychiatry Neurosci.* 22, 332-340.
- Shlik, J., Vasar, E. and Bradwejn, J., 1997b. Cholecystokinin and psychiatric disorders: Role in aetiology and potential of receptor antagonists in therapy. *CNS Drugs.* 8, 134-152.
- Skutella, T., Criswell, H., Moy, S., Probst, J. C., Breese, G. R., Jirikowski, G. F. and Holsboer, F., 1994. Corticotropin-releasing hormone (CRH) antisense oligodeoxynucleotide induces anxiolytic effects in rat. *Neuroreport.* 5, 2181-2185.
- Smith, G. W., Aubry, J. M., Dellu, F., Contarino, A., Bilezikjian, L. M., Gold, L. H., Chen, R., Marchuk, Y., Hauser, C., Bentley, C. A., Sawchenko, P. E., Koob, G. F., Vale, W. and Lee, K. F., 1998. Corticotropin releasing factor receptor 1-deficient mice display decreased anxiety, impaired stress response, and aberrant neuroendocrine development. *Neuron.* 20, 1093-1102.
- Steiger, A. and Holsboer, F., 1997. Neuropeptides and human sleep. *Sleep.* 20, 1038-1052.
- Steinbush, H. and Niewenhuys, R., 1983. The raphe nuclei of the rat brainstem. A cytoarchitectonic and immunohistochemical study. In: Emson, P. C. (Ed.), *Chemical Neuroanatomy.* Raven Press, New York, pp. 131-207.
- Stenzel-Poore, M. P., Heinrichs, S. C., Rivest, S., Koob, G. F. and Vale, W. W., 1994. Overproduction of corticotropin-releasing factor in transgenic mice: a genetic model of anxiogenic behavior. *J Neurosci.* 14, 2579-2584.
- Stiedl, O. and Meyer, M., 2003. Cardiac dynamics in corticotropin-releasing factor receptor subtype-2 deficient mice. *Neuropeptides.* 37, 3-16.
- Strohle, A., Holsboer, F. and Rupprecht, R., 2000. Increased ACTH concentrations associated with cholecystokinin tetrapeptide-induced panic attacks in patients with panic disorder. *Neuropsychopharmacology.* 22, 251-256.
- Sutin, E. L. and Jacobowitz, D. M., 1988. Immunocytochemical localization of peptides and other neurochemicals in the rat laterodorsal tegmental nucleus and adjacent area. *J Comp Neurol.* 270, 243-270.
- Tanaka, I. and Inagami, T., 1986. Release of immunoreactive atrial natriuretic factor from rat hypothalamus in vitro. *Eur J Pharmacol.* 122, 353-355.
- Taylor, C. and Arnow, B., 1988. *The Nature and Treatment of Anxiety Disorders.* The Free Press, New York.
- Taylor, C. B., Sheikh, J., Agras, W. S., Roth, W. T., Margraf, J., Ehlers, A., Maddock, R. J. and Gossard, D., 1986. Ambulatory heart rate changes in patients with panic attacks. *Am J Psychiatry.* 143, 478-482.
- Taylor, J. A., Carr, D. L., Myers, C. W. and Eckberg, D. L., 1998. Mechanisms underlying very-low-frequency RR-interval oscillations in humans. *Circulation.* 98, 547-555.
- Thompson, J. S. and Morice, A. H., 1996. Neutral endopeptidase inhibitors and the pulmonary circulation. *Gen Pharmacol.* 27, 581-585.
- Turnbull, A. V., Smith, G. W., Lee, S., Vale, W. W., Lee, K. F. and Rivier, C., 1999. CRF type I receptor-deficient mice exhibit a pronounced pituitary-adrenal response to local inflammation. *Endocrinology.* 140, 1013-1017.
- Valentino, R. J., Page, M., Van Bockstaele, E. and Aston-Jones, G., 1992. Corticotropin-releasing factor innervation of the locus coeruleus region: distribution of fibers and sources of input. *Neuroscience.* 48, 689-705.
- van der Kooy, D., Hunt, S. P., Steinbusch, H. W. and Verhofstad, A. A., 1981. Separate populations of cholecystokinin and 5-hydroxytryptamine-containing neuronal cells in the rat dorsal raphe, and their contribution to the ascending raphe projections. *Neurosci Lett.* 26, 25-30.
- van Megen, H. J., Westenberg, H. G., den Boer, J. A., Haigh, J. R. and Traub, M., 1994. Pentagastrin induced panic attacks: enhanced sensitivity in panic disorder patients. *Psychopharmacology (Berl).* 114, 449-455.
- van Megen, H. J., Westenberg, H. G., Den Boer, J. A. and Kahn, R. S., 1996. The panic-inducing properties of the cholecystokinin tetrapeptide CCK4 in patients with panic disorder. *Eur Neuropsychopharmacol.* 6, 187-194.
- van Megen, H. J., Westenberg, H. G., den Boer, J. A., Slaap, B. and Scheepmakers, A., 1997. Effect of the selective serotonin reuptake inhibitor fluvoxamine on CCK-4 induced panic attacks. *Psychopharmacology (Berl).* 129, 357-364.

- Vanderhaeghen, J. J., Lotstra, F., De Mey, J. and Gilles, C., 1980. Immunohistochemical localization of cholecystokinin- and gastrin-like peptides in the brain and hypophysis of the rat. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 77, 1190-1194.
- Vanderhaeghen, J. J., Signeau, J. C. and Gepts, W., 1975. New peptide in the vertebrate CNS reacting with anti-gastrin antibodies. *Nature.* 257, 604-605.
- Wank, S. A., Pisegna, J. R. and de Weerth, A., 1992. Brain and gastrointestinal cholecystokinin receptor family: structure and functional expression. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 89, 8691-8695.
- Weiss, J. M., Stout, J. C., Aaron, M. F., Quan, N., Owens, M. J., Butler, P. D. and Nemeroff, C. B., 1994. Depression and anxiety: role of the locus coeruleus and corticotropin-releasing factor. *Brain Res Bull.* 35, 561-572.
- Wiedemann, K., Jahn, H. and Kellner, M., 2000a. Effects of natriuretic peptides upon hypothalamo-pituitary-adrenocortical system activity and anxiety behaviour. 108, 5-13.
- Wiedemann, K., Jahn, H. and Kellner, M., 2000b. Effects of natriuretic peptides upon hypothalamo-pituitary-adrenocortical system activity and anxiety behaviour. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 108, 5-13.
- Wiedemann, K., Jahn, H., Yassouridis, A. and Kellner, M., 2001. Anxiolyticlike effects of atrial natriuretic peptide on cholecystokinin tetrapeptide-induced panic attacks - Preliminary findings. *Archives of General Psychiatry.* 58, 371-377.
- Wiersma, A., Bohus, B. and Koolhaas, J. M., 1993. Corticotropin-releasing hormone microinfusion in the central amygdala diminishes a cardiac parasympathetic outflow under stress-free conditions. *Brain Res.* 625, 219-227.
- Wolf, M. M., Varigos, G. A., Hunt, D. and Sloman, J. G., 1978. Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. *Med J Aust.* 2, 52-53.
- Woodruff, G. N., Hill, D. R., Boden, P., Pinnock, R., Singh, L. and Hughes, J., 1991. Functional role of brain CCK receptors. *Neuropeptides.* 19 Suppl, 45-56.
- Woods, S. W., Charney, D. S., McPherson, C. A., Gradman, A. H. and Heninger, G. R., 1987. Situational panic attacks. Behavioral, physiologic, and biochemical characterization. *Arch Gen Psychiatry.* 44, 365-375.
- Zaborszky, L., Beinfeld, M. C., Palkovits, M. and Heimer, L., 1984. Brainstem projection to the hypothalamic ventromedial nucleus in the rat: a CCK-containing long ascending pathway. *Brain Res.* 303, 225-231.
- Zacharko, R. M., Koszycki, D., Mendella, P. D. and Bradwejn, J., 1995. Behavioral, neurochemical, anatomical and electrophysiological correlates of panic disorder: multiple transmitter interaction and neuropeptide colocalization. *Prog Neurobiol.* 47, 371-423.
- Zwanzger, P., Baghai, T., Boerner, R. J., Moller, H. J. and Rupprecht, R., 2001. Anxiolytic effects of vigabatrin in panic disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 21, 539-540.

(182 Zitationen)

8 Anhang

8.1 Danksagung

Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Dr. med. Klaus Wiedemann und Herrn Prof. Dr. med. Dieter Naber für die freundliche Überlassung des Themas sowie die hilfreichen Anregungen bei der Ausführung dieser Dissertation. Die EKG-Streifen der CRH/ANP-Studie konnten nur mittels der aufwendig programmierten Software „HRA“ (Version 1.2, ©1995“, E. Hartmann) ausgewertet werden, für deren Überlassung ich ebenfalls danken möchte. Außerordentlicher Dank gebührt auch Herrn Dipl.-Ing. Thomas Hasiba und Herrn Dipl.-Ing. Thomas Niederl von der Firma TOM Medical Handels GmbH aus Österreich und Herrn Dipl.-Ing. Ralf Neeb von der Firma Oxford Instruments in Wiesbaden, insbesondere für die kostenfreie Überlassung des digitalen Rekorders „Medilog AR-12“ sowie der Software „Simple View, v2.4“ und deren engagierten Supports bei Problemen. Ganz besonders herzlich möchte ich mich auch bei Herrn Dr. A. Yassouridis vom Münchener Max-Planck-Institut für Psychiatrie bedanken, der mir bezüglich mathematisch-statistischer Fragen immer mit seinem ausgezeichneten Rat und Tat zur Seite gestanden hat. Nicht zuletzt möchte ich mich auch bei Herrn Dr. med. Holger Jahn bedanken, der immer ein offenes Ohr hatte für meine Fragen und der mir ebenfalls mit Rat und Tat zur Seite stand. Bei der Studienführung der CCK-4-Studie war Frau cand. med. Kristina Stark für 11 Probanden und Frau cand. med. Birgit Gödeken für 8 Patienten verantwortlich, jeweils im Rahmen von neuroendokrinologischen Dissertationen. Als Studienleiter haben sich Herr PD Dr. med. Michael Kellner und Herr Dr. med. Thomas Rädler mit viel Engagement eingesetzt. Dankbar bin ich auch all denen, die hier nicht mit Namen erwähnt sind, die mich bei meiner Arbeit unterstützt und motiviert haben.

8.2 Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name, Vorname:	Arlt, Josef Christian
Geburtsdatum u -ort:	28.06.1969 in Papenburg a. d. Ems
Familienstand:	ledig

Schulbildung:

1975 – 1979	Grundschule St. Michael, Papenburg
1979 – 1981	Orientierungsstufe, St. Michaelschule Papenburg, Gymnasialempfehlung
1981 – 1989	Gymnasium Papenburg, Großes Latinum, Allgemeine Hochschulreife

Zivildienst:

1989 – 1990	Marienkrankenhaus Hamburg HNO-OP; Innere Medizin
-------------	---

Hochschulbildung:

1991 – 1997	Studium an der Justus-Liebig-Universität Gießen
1997 – 1998	Praktisches Jahr
1994	Ärztliche Vorprüfung
1995	Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
1997	Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
1998	Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung

Berufliche Tätigkeiten:

01.04.99 – 31.03.00	A.i.P. Neurologie / Klinikum Weilmünster gGmbH
01.05.00 – 31.10.00	A.i.P. Psychiatrie u. Psychotherapie / UKE - Hamburg
Seit 01.11.2000	Assistenzarzt an der Klinik für Psychiatrie u. Psychotherapie am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE)

8.3 Erklärung

EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG:

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

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

