Die anxiolytische Aktivität von Alprazolam bei CCK-4 induzierten Panikattacken

Daniela Constanze Beatrice Eser

Aus der
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Ludwig-Maximilians Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. H.-J. Möller

Die anxiolytische Aktivität von Alprazolam bei CCK-4 induzierten Panikattacken

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Daniela Constanze Beatrice Eser
aus München
2003

Mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. R. Rupprecht
Mitberichterstatter:	Priv. Doz. Dr. H. Mückter Prof. Dr. A. Danek
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Dr. P. Zwanzger
Dekan:	Prof. Dr. med. Dr. h.c. K. Peter
Tag der mündlichen Prüfung:	18.12.2003

ABKÜRZUNGEN

Abb.	Abbildung
ACTH	Adrenocorticotropin
ALP	Alprazolam
API	Acute Panic Inventory
AUC	Area under the curve, Flächenintegral
CCK-4	Cholezystokinin-Tetrapeptid
CCK-1	CCK-4 Challenge erster Untersuchungstag
CCK-2	CCK-4 Challenge zweiter Untersuchungstag
CO_2	Kohlendioxid
CRH	Corticotropin-Releasinghormon
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
HPA	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinde
min	Minute
ml	Milliliter
mmol/l	Millimol pro Liter
n	Anzahl
p	Wahrscheinlichkeit
PLA	Placebo
PSS	Panic Symptom Scale
pg/ml	Pikogramm pro Milliliter
pmol/l	Pikomol pro Liter
SD	Standardfehler
SEM	Standardfehler des Mittelwertes
SSRI	Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
t	Zeit
Tab.	Tabelle
TGB	Tiagabin
µg	Mikrogramm
µg/dl	Mikrogramm pro Deziliter
VGB	Vigabatrin

Grundsätzlich werden die international üblichen Abkürzungen

der SI-Einheiten verwendet

INHALTSVERZEICHNIS

1 Einleitung 6

1.1 Panikattacken als Leitsymptom der Panikstörung 6

1.2 Die experimentelle Provokation von Panikattacken 7

1.2.1 Metabolische Panikogene 7

1.2.1.1 Natriumlaktat und Hydrogencarbonat 7

1.2.1.2 CO_2-Inhalation und Hyperventilation 8

1.2.2 Weitere experimentelle Panikogene 9

1.2.2.1 GABA-Benzodiazepinrezeptorliganden 9

1.2.2.2 Noradrenerg wirksame Substanzen 10

1.2.2.3 Serotonerge Substanzen 11

1.2.2.4 Koffein 11

1.3 Experimentelle Panikattackenprovokation durch Cholezystokinin-Tetrapeptid (CCK-4) 13

1.3.1 Cholezystokinin (CCK) -System 13

1.3.1.1 CCK als Neurotransmitter 13

1.3.1.2 CCK- Rezeptoren 14

1.3.1.3 CCK-Rezeptor Agonisten und Antagonisten 15

1.3.2 Funktionelle Bedeutung von Cholezystokinin 17

1.3.3 Die CCK-4-Challenge als experimentelles Panikparadigma 19

1.4 Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden (HPA) -System 23

1.4.1 Allgemeiner Regelkreis 23

1.4.2 Veränderungen der HPA-Achsen Hormone bei Angsterkrankungen 27

1.4.2.1 CRH-Hypersekretion 27

1.4.2.2 Anxiogene Wirkung von CRH 29

1.4.2.3 Veränderungen von Cortisol bei der Panikstörung 31

1.5 Gammaaminobuttersäure-System 33

1.5.1 GABA als Neurotransmitter 33

1.5.2 GABA-Rezeptoren 33
1.5.2.1 Allgemeines 33
1.5.2.2 Benzodiazepinbindungsstelle des $GABA_A$-Rezeptors 34
1.5.2.3 Agonisten und Antagonisten am $GABA_A$-Rezeptor 37
1.5.3 GABA-Funktion: Neuromodulation der Angst 38

1.6 Wechselwirkungen zwischen CCK- GABA- und HPA-System 40

1.6.1 Wechselwirkung zwischen CCK-4 und HPA-System 40
1.6.2 Wechselwirkung zwischen GABA- und HPA-System 42
1.6.3 Wechselwirkungen zwischen CCK- und GABA-System 44

1.7 Fragestellung 47

2 Material und Methoden 48

2.1 Probandenauswahl 48

2.2 Untersuchungsdesign 49

2.3 Alprazolam 50

2.4 Erfassung der experimentellen Paniksymptomatik 52

2.5 Physiologische Kriterien 56

2.6 Neuroendokrinologische Kriterien 56

2.7 Statistische Auswertung 57

3 Ergebnisse 58

3.1 Probandenauswahl 58

3.2 Charakterisierung der eingeschlossenen Probanden 59

3.3 API-Score 62

3.4 PSS-Score 66

3.5 Skalen für Angst und Anspannung **70**

3.6 Physiologische Parameter **74**

3.7 Neuroendokrinologische Kriterien **80**

3.7.1 Cortisol 80

3.7.2 ACTH 84

4 Diskussion **88**

5 Zusammenfassung **105**

6 Literaturverzeichnis **108**

7 Anhang **120**

7.1 Danksagung **120**

7.2 Verzeichnis eigener Publikationen **121**

7.3 Lebenslauf **122**

ABBILDUNGS- und TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Provokationssubstanzen im Überblick 12

Abb. 1: Schematische Übersicht CCK-Agonisten (CCK-8 und CCK-4) und zugehörige Rezeptoren (CCK-A Rezeptor und CCK-B Rezeptor) 16

Abb. 2: Schematische Darstellung des HPA-Achsenregelkreises 26

Abb. 3: GABA-Benzodiazepinrezeptorkomplex 36

Abb. 4: Schematische Darstellung der Angriffspunkte GABAerger Substanzen am $GABA_A$-Rezeptor 46

Abb. 5: Schematische Darstellung des Untersuchungsdesigns 51

Tabelle 2 und 3: API- und PSS-Score Einzelitems 55

Abb. 6 und 7: Gruppenvergleich Paniker und Nicht-Paniker 59

Tabelle 4: Vergleich der Baselinewerte in der Alprazolam- und Placebogruppe 60

Abb. 8 bis 13: Vergleich psychometrischer Daten zwischen der ALP- und PLA- Gruppe nach erster CCK-4-Provokation 61

Abb.14: Maximal erreichter API-Score nach erster CCK-4-Provokation 62

Abb. 15: Maximal erreichter API-Score nach zweiter CCK-4-Provokation 63

Abb. 16: Gruppenvergleich maximal erreichter API-Score nach CCK-4-Provokation 65

Abb. 17: Gruppenvergleich Anstieg des API-Scores nach CCK-4-Provokation 65

Abb. 18 und 19: Maximal erreichter PSS-Score und PSS-Symptomzahl nach erster CCK-4-Provokation 66

Abb. 20 und 21: Maximal erreichter PSS-Score und PSS-Symptomzahl nach zweiter CCK-4-Provokation 67

Abb. 22: Gruppenvergleich maximal erreichter PSS-Score 69

Abb. 23: Gruppenvergleich PSS-Symptome 69

Abb. 24 und 25: Gruppenvergleich Skalenbewertung für das Kriterium Angst 70

Abb. 26: Gruppenvergleich Skalenbewertung für das Kriterium Angst 71

Abb. 27 und 28: Gruppenvergleich Skalenbewertung für das Kriterium Anspannung 72

Abb. 29: Gruppenvergleich Skalenbewertung für das Kriterium Anspannung 73

Abb. 30: Herzfrequenz im Verlauf am ersten Untersuchungstag 74

Abb. 31: Herzfrequenz im Verlauf am zweiten Untersuchungstag 75

Abb. 32 und 33: Gruppenvergleich Maximale Herzfrequenz nach CCK-4-Injektion..... 76

Abb. 34: Systolischer Blutdruckwert im Verlauf am ersten Untersuchungstag 77

Abb. 35: Systolischer Blutdruckwert im Verlauf am zweiten Untersuchungstag 78

Abb. 36: Gruppenvergleich Systolischer Blutdruckwert im Verlauf..... 79

Abb. 37: Cortisolplasmakonzentration im Verlauf..... 81

Abb. 38 und 39: Vergleich Behandlungsgruppen AUC-Cortisolplasmaspiegel 82

Abb. 40 und 41: Vergleich Untersuchungstage AUC-Cortisolplasmaspiegel..... 83

Abb. 42: ACTH-Plasmakonzentration im Verlauf 85

Abb. 43 und 44: Vergleich Behandlungsgruppen AUC-ACTH Plasmaspiegel:..... 86

Abb. 45 und 46: Vergleich Untersuchungstage AUC-ACTH-Plasmaspiegel 87

1 Einleitung

1.1 Panikattacken als Leitsymptom der Panikstörung

In den neueren Diagnosesystemen DSM-IV und ICD-10 wird das Spektrum der Angsterkrankungen in klar voneinander abgrenzbare Kategorien unterteilt.

Die Abgrenzung der Panikstörung als eigenständige Kategorie lehnt sich an die Charakterisierung der Panikattacke nach Klein[57] an.
Unter einer Panikattacke versteht man einen Zustand intensiver Angst, der plötzlich auftritt, innerhalb weniger Minuten ein Maximum erreicht und mindestens einige Minuten anhält. Dabei treten neben psychischen Symptomen, wie Schwindel, Benommenheit, Derealisationserleben, Angst vor Kontrollverlust, Angst verrückt zu werden oder Angst zu sterben zahlreiche körperliche Symptome auf, die häufig mit der Befürchtung, an einer schweren körperlichen Erkrankung zu leiden, assoziiert sind.
Zu diesen körperlichen Symptomen zählen einerseits vegetative Beschwerden wie Palpitationen, Herzrasen, Schweißausbrüche, Tremor und Mundtrockenheit, andererseits Symptome, welche die Atmung oder den Gastrointestinaltrakt betreffen können.

Panikattacken können bei unterschiedlichen psychiatrischen Grunderkrankungen als Begleitsymptom auftreten, definieren aber gleichzeitig als Leitsymptom die Panikstörung, wobei zur diagnostischen Einordnung das wiederholte situationsunabhängige Auftreten der Attacken gefordert wird.

1.2 Die experimentelle Provokation von Panikattacken

Für die klinische Grundlagenforschung im Bereich der Angsterkrankungen gilt das Syndrom der Panikattacke als besonders geeignet. Panikattacken lassen sich sowohl bei Patienten mit Panikstörung als auch bei gesunden Probanden durch eine Reihe von Substanzen experimentell auslösen und sind somit der Forschung zugänglich.

Aus diesen experimentellen Untersuchungen konnten Erkenntnisse über die Ätiologie von Panikattacken und der Panikerkrankung gewonnen werden. Kenntnisse über neurobiologische und neurochemische Mechanismen experimenteller Panikattacken, sowie über deren medikamentöse Beeinflussbarkeit können dabei über die pathophysiologischen Ursachen der Panikerkrankung Aufschluss geben.

Bei der experimentellen Attackenprovokation können grundsätzlich zwei Substanzgruppen unterschieden werden. Während die erste Gruppe durch direkte metabolische Veränderungen Paniksymptome hervorruft, umfasst die zweite Gruppe heterogene Provokationssubstanzen, die ihre panikogene Wirkung durch Interaktionen mit unterschiedlichen Transmittersystemen entfalten.

1.2.1 Metabolische Panikogene

1.2.1.1 Natriumlaktat und Hydrogencarbonat

Durch die Infusion von Natriumlaktat können bei Panikpatienten in einem hohen Prozentsatz Panikattacken ausgelöst werden. Im Gegensatz dazu reagieren Patienten mit anderen psychischen Erkrankungen oder gesunde Personen kaum [39]. Die durch Laktat induzierte Panikattacke geht mit einem Anstieg von Adrenalin und Noradrenalin im Serum einher, während sich ACTH oder Cortisol[88] nicht verändern. Die Laktat-induzierte

Paniksymptomatik ist durch die Gabe des Benzodiazepins Alprazolam hemmbar[25].

Der Wirkmechanismus von Natriumlaktat, der zur Auslösung einer Panikattacke führt, ist noch nicht vollständig geklärt. Einerseits wird postuliert, dass durch die Laktat-induzierte systemische Alkalose eine Vasokonstriktion zerebraler Gefäße induziert wird, die zu einer zerebralen Ischämie führt. Als Folge kommt es zu einem Anstieg des Laktat/Pyruvat-Quotienten, der sich auch auf die medullären Chemorezeptoren auswirkt. Bei Patienten mit Panikstörung wird dabei eine abnorme Sensitivität für pH-Veränderungen vermutet, die somit die Panikattacken triggert.
Ein zweiter Erklärungsansatz geht davon aus, dass aus Natriumlaktat entstehendes Natriumhydrogencarbonat zu einer Erhöhung des pH-Wertes führt. Als unmittelbare Folge wird eine Hypoventilation induziert. Hydrogencarbonat wird schließlich zu Carbonsäure und CO_2 metabolisiert. CO_2 penetriert die Blut-Hirn-Schranke und löst eine zentrale Hyperkapnie aus. Diese Hyperkapnie führt zu einer Stimulation medullärer Chemorezeptoren mit konsekutiver Hyperventilation. Gleichzeitig führt die zentrale Hyperkapnie zu einer Stimulation des Locus coeruleus und damit zu einer Stimulation des noradrenergen Systems, wodurch die Panikattacken getriggert werden.

1.2.1.2 CO_2-Inhalation und Hyperventilation

Auch durch CO_2-Inhalationen können Panikattacken ausgelöst werden[40]. Dabei reagieren Panikpatienten sensibler auf die Gabe von CO_2 als gesunde Kontrollpersonen.
Die zentrale Hyperkapnie stellt auch hier den entscheidenden patho-physiologischen Faktor dar.
Von Klein[56] wurde in diesem Zusammenhang eine *„false suffication alarm“* Hypothese formuliert, die davon ausgeht, dass bei Panikpatienten eine Übersensitivität zentraler Chemorezeptoren vorliegt, die bereits bei geringen

CO_2-Schwankungen zu Dyspnoe und in der Folge zur Hyperventilation und zu Paniksymptomen führt.

1.2.2 Weitere experimentelle Panikogene

1.2.2.1 GABA-Benzodiazepinrezeptorliganden

Die klinische Wirksamkeit GABAerger Substanzen bei der Behandlung von Angstzuständen und Panikattacken lässt auf eine Beteiligung des Gammaaminobuttersäure (GABA)-Systems bei der Pathophysiologie und Pathogenese der Panikstörung schließen.
Bei der experimentellen Panikattackenprovokation werden unter anderem Substanzen eingesetzt, die auf dieses Neurotransmittersystem antagonistisch wirken.
Durch die Verabreichung von **β-Carbolin FG 7142**, einem inversen GABA-Benzodiazepin(BDZ)-Antagonisten, lassen sich bei Panikpatienten und Probanden schwere Angstanfälle auslösen[35]. Diese Symptomatik ist durch Diazepam antagonisierbar.
Im Gegensatz dazu führt die Verabreichung des reinen GABA-BDZ-Rezeptorantagonisten **Flumazenil** nur bei Patienten mit Panikstörung zur Induktion einer Panikattacke, bei gesunden Kontrollen dagegen nicht[65].
In diesem Zusammenhang wurde von Nutt[65] eine „*Rezeptor-Shift-Hypothese*“ formuliert, die als pathosphysiologische Ursache eine Verschiebung der $GABA_A$-Rezeptorfunktion bei Panikpatienten postuliert.
Durch Veränderung der molekulargenetischen Struktur des Rezeptors bei Patienten soll demnach die Bindungseigenschaft und damit die intrinsische Aktivität der Liganden verändert sein. Endogene Agonisten würden somit eine geringere intrinsische Aktivität entfalten, während endogene Antagonisten eine invers-agonistische Aktivität und damit intrinsische Eigenwirkung entwickeln und somit Angstsymptome hervorrufen könnten. In diesem Zusammenhang ließe sich die verminderte Wirksamkeit exogener GABA-Rezeptoragonisten bei Patienten mit Panikerkrankungen erklären.

Allerdings konnte diese Hypothese in einer weiteren Untersuchung[87] an Panikpatienten nicht repliziert werden. Die Verabreichung von Flumazenil rief in dieser Studie bei Panikpatienten keine Paniksymptome hervor. Dabei wurde postuliert, dass unter Umständen nur eine Subgruppe von Panikpatienten auf die Gabe von Flumazenil mit Angstsymptomen reagiert[87].

1.2.2.2 Noradrenerg wirksame Substanzen

In zahlreichen Untersuchungen konnte ein Zusammenhang zwischen noradrenerger Aktivierung und dem Auftreten von Paniksymptomen nachgewiesen werden.

Sowohl die intravenöse Zufuhr von **Noradrenalin**[68] als auch des β-Adrenorezeptoragonisten **Isoproterenol,** induziert bei Panikpatienten und in geringerem Maße bei gesunden Probanden Panikattacken.

Durch **Yohimbin**, einem α_2-Rezeptorantagonisten, können ebenfalls sowohl bei Gesunden, als auch bei Patienten Angstsymptome hervorgerufen werden[26]. Yohimbin führt zu einer Zunahme der noradrenergen Aktivität des Locus coeruleus. In tierexperimentellen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass eine direkte Stimulation des Locus coeruleus Angstsymptome hervorruft[71]. Aufgrund dieser Ergebnisse wurde vermutet, dass bei Panikpatienten möglicherweise eine Hypersensitivität präsynaptischer α_2-Rezeptoren vorliegen könnte.

Allerdings scheint diese α_2-Übersensitivität bei der Genese der Panikattacken nicht monokausal wirksam zu sein. Weder bei Laktat- noch bei CO_2-induzierten Attacken konnte bislang ein Anstieg noradrenerger Metabolite beobachtet werden und eine Vorbehandlung mit dem zentralen α_2-Rezeptoragonisten Clonidin führte nicht zu einer Reduktion der Laktat-induzierten Paniksymptomatik[29].

1.2.2.3 Serotonerge Substanzen

Eine Bedeutung des serotonergen Systems bei der Genese der Panikerkrankung kann aus der therapeutischen Wirksamkeit von selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) bei der Behandlung der Panikstörungen abgeleitet werden.

Typischerweise kommt es bei der Behandlung der Panikstörung mit SSRIs initial zu einer Symptomverschlechterung. Dies wird auf eine Hypersensitivität postsynaptischer Serotoninrezeptoren zurückgeführt[50]. Provokationsuntersuchungen wurden bislang mit dem Serotoninagonisten meta-Chlorphenylpiperazin (**m-CPP**) durchgeführt. Die intravenöse Verabreichung von m-CPP ruft bei Patienten mit Panikstörung und in höheren Dosierungen auch bei Gesunden Paniksymptome[28]hervor. Diese Angstzustände werden von einer erhöhten Cortisolausschüttung begleitet[51] und sind durch den Serotoninantagonisten Ritanserin blockierbar [79].

Ähnliche Ergebnisse zeigen sich nach Verabreichung von **Fenfluramin**, einer Substanz, die sowohl die präsynaptische Serotoninfreisetzung steigert als auch die Serotoninwiederaufnahme hemmt. Die Verabreichung von Fenfluramin führte bei Panikpatienten zu einer stärkeren Paniksymptomatik und Cortisolausschüttung als bei gesunden Kontrollpersonen[89].

1.2.2.4 Koffein

Durch übermäßigen Konsum von Koffein können bei Patienten mit Panikstörung Panikattacken getriggert werden. Die Verabreichung von Koffein kann, sowohl bei Patienten als auch bei Gesunden, Paniksymptome auslösen[27]. Die pathophysiologischen Erklärungen beruhen einerseits auf der Steigerung des endogenen Laktatspiegels nach Koffein-Zufuhr, andererseits wurde die anxiogene Wirkung auf eine Blockade zentraler Adenosinrezeptoren zurückgeführt, die eine Aktivierung des Locus coeruleus zur Folge hat[27].

Gruppe	Panikogene	Patienten	Gesunde	Respirations-stimulation	pH-Wert	HPA-Achse	Imipramin-Blockade	Alprazolam-Blockade	Sonstige Blockade
Metabolische Panikogene	Laktat	++	+	↑	↑	-	+	+	
	Hydrogencarbonat	++	+	↑	↑	-	?	?	
	CO_2	++	+	↑	↓	-	+	+	Biperiden
GABAerge Substanzen	ß-Carbolin	++	++	?	?	↑	?	?	Diazepam
	Flumazenil	++	-	?	?	?	?	?	Paroxetin
Noradrenerge Substanzen	Yohimbin	++	+	?	?	↑	-	+	Diazepam Fluvoxamin
	Isoproterenol	++	+	↑	↑	?	+	?	
Serotonerge Substanzen	m-CPP	++	+	?	?	↑	?	?	Ritanserin
	Fenfluramin	++	+	?	?	↑	?	?	
Sonstige	Coffein	++	+	?	?	↑	+	+	
	CCK-4	++	+	-	-	↑	+	?	Citalopram Fluvoxamin Vigabatrin Tiagabin

Tabelle 1: Provokationssubstanzen im Überblick

1.3 Experimentelle Panikattackenprovokation durch Cholezystokinin-Tetrapeptid (CCK-4)

1.3.1 Cholezystokinin (CCK) -System

1.3.1.1 CCK als Neurotransmitter

Vanderhaeghen[96] konnte 1975 erstmals in Säugetiergehirnen ein Peptid nachweisen, das Gastrin-ähnliche immunologische Eigenschaften besaß, mit diesem aber nicht identisch war. Bei diesem Peptid handelte es sich um ein sulfatiertes Oktapeptid von Cholezystokinin (CCK-$_{8S}$), ein die Gallenblasenkontraktion beeinflussendes Hormon, welches bereits 1928 entdeckt wurde (Ivy und Oldberg). Heutzutage gilt CCK als das am häufigsten nachweisbare Neuropeptid im zentralen Nervensystem (ZNS).

Dabei sind unterschiedliche CCK-Fraktionen (CCK $_{33}$, CCK_{22}, CCK_{8s}, CCK_{8ns}, CCK_7, CCK_5) bekannt, die alle durch die konstante, α-terminale Aminosäuresequenz *Trp-Met-Asp-PheNH2* gekennzeichnet sind. Alle diese Unterfraktionen entstehen durch enzymatische Spaltung eines Polypeptids (Pre-Pro-CCK), das 115 Aminosäuren umfasst. Dabei stellt die konstante, α-terminale Aminosäuresequenz die kürzeste aktive Fraktion dar, die als Cholezystokinintetrapeptid (CCK-4) bezeichnet wird. CCK-4 kommt nur in geringen Konzentrationen im ZNS vor, steht aber als Testsubstanz zur Verfügung[72].

CCK erfüllt die Kriterien eines Neurotransmitters. Es wird in Neuronen produziert und gespeichert und durch eine Depolarisation der Zelle freigesetzt. Es bindet an spezifische Rezeptoren und wird nach der Signaltransduktion durch einen membranständigen Mechanismus abgebaut.

Durch die Ausschüttung von CCK wird in den meisten Bereichen des ZNS eine Erregung der postsynaptischen Zellen hervorgerufen. Nur im Bereich

des Ncl. tractus solitarius wird eine Inhibition ausgelöst[92]. Als rein synthetische Analoga stehen die Peptide Pentagastrin und Caerulin zur Verfügung.

1.3.1.2 CCK- Rezeptoren

Aufgrund der unterschiedlichen Bindungsaffinität für die endogenen Liganden CCK und Gastrin wurden zwei Rezeptorsubtypen charakterisiert.
Der sogenannte **Typ-A-** (alimentary) **Rezeptor** wurde erstmals aus Pankreasgewebe isoliert, der **Typ-B-** (brain) **Rezeptor** konnte erstmals im ZNS nachgewiesen werden. Neben den unterschiedlichen Bindungsaffinitäten für endogene und exogene Liganden unterscheiden sich CCK-A- und CCK-B-Rezeptoren aufgrund ihrer molekularen Struktur und aufgrund ihrer unterschiedlichen Verteilung[64].

CCK-Rezeptoren gehören zu der G-Protein-gekoppelten Rezeptorsuperfamilie, die durch eine siebenfache Transmembranstruktur charakterisiert ist. Die Signaltransduktion erfolgt am CCK-A- und vermutlich auch am CCK-B-Rezeptor durch die Phosphoinositidkaskade. Durch Aktivierung des Rezeptors wird das membrangebundene Enzym Phospholipase C aktiviert und spaltet Phosphatidylinositol-4,5-biphosphonat (PIP_2) in Inositol-1,4,5-trisphosphat (IP_3) und Diacylglycerin. IP_3 setzt Calciumionen aus intrazellulären Speichern in das Cytosol frei, während Diacylglycerin zu einer Aktivierung der Proteinkinase C führt[64].

Der CCK-A-Rezeptor besitzt eine 500- bis 1000-fach höhere Bindungsaffinität für sulfatiertes CCK als für Gastrin oder nicht sulfatiertes CCK[64].

CCK-B-Rezeptoren binden dagegen Gastrin, sulfatiertes und unsulfatiertes CCK mit gleicher Affinität[64].

CCK-A-Rezeptoren konnten peripher im Pankreas, in der Gallenblase, im Pylorus, im Intestinum und im Bereich des Nervus vagus nachgewiesen werden. Zentral konnte beim Menschen eine deutlich ubiqitärere Verteilung dieses Rezeptortyps belegt werden. CCK-A-Rezeptoren sind in der Area postrema, im Tractus und Ncl. solitarius, im Hypothalamus, im Ncl. paraventricularis und in zentralen Anteilen der Amygdala nachweisbar[64].

Periphere CCK-B-Rezeptoren sind vor allem im Magen und im Nervus vagus nachweisbar. Zentral findet sich eine hohe Dichte von CCK-B-Rezeptoren im cerebralen Kortex, Striatum, Bulbus olfactorius, Tuberkulum und in der Amygdala. Eine geringere Dichte an CCK-B-Rezeptoren lässt sich im Hippokampus, Claustrum, in der Substantia nigra, im periaquäduktalen Grau und in Kernen der Pons nachweisen[63].
CCK-B-Rezeptoren finden sich auch auf Monozyten und T-Lymphozyten, wobei die Bedeutung dieser Rezeptoren bislang noch unklar ist[63].

1.3.1.3 CCK-Rezeptor Agonisten und Antagonisten

Für beide Rezeptortypen sind selektive Agonisten und Antagonisten entwickelt worden. Das Interesse gilt dabei vor allem dem CCK-B-Rezeptor, nachdem gezeigt werden konnte, dass durch exogene Zufuhr von selektiven CCK-B-Rezeptoragonisten ängstliches Verhalten, Gedächtnis-störungen oder eine erhöhte Schmerzempfindlichkeit ausgelöst werden kann.

CCK-8 besitzt eine hohe intrinsische Flexibilität und konnte in wasserlöslicher Form in einer gefalteten Molekularstruktur mit einer Annäherung der Aminosäuren Asp 1 und Gly 4 nachgewiesen werden. In Anlehnung an diese Struktur wurden einige zyklische Peptide, wie BC 254 und BC 197, synthetisiert, die potente und selektive Agonisten des CCK-B Rezeptors darstellen. Durch Entwicklung synthetischer CCK-8-Analoga, die gegenüber dem endogenen enzymatischen Abbauprozess resistent sind,

konnten weitere selektive CCK-B-Agonisten, wie beispielsweise BC 264, gewonnen werden. Diese Substanzen lassen sich nach intravenöser Zufuhr in hohen Konzentrationen im ZNS nachweisen und besitzen somit eine hohe Bioverfügbarkeit. **CCK-4** ist dabei das kürzeste synthetische Peptid mit hoher CCK-B-Affinität und Selektivität, das sich aus dem C-terminalen Tetrapeptid von CCK-8 ableitet[63].

Synthetische CCK-Rezeptorantagonisten leiten sich von verschiedenen chemischen Grundstrukturen z.B. von Dipeptiden, Benzodiazepinen, Pyrazolidinderivaten oder Aminosäurederivaten ab. Das Benzodiazepin-derivat L-365 260 gilt als hochpotenter und selektiver CCK-B-Antagonist[63].

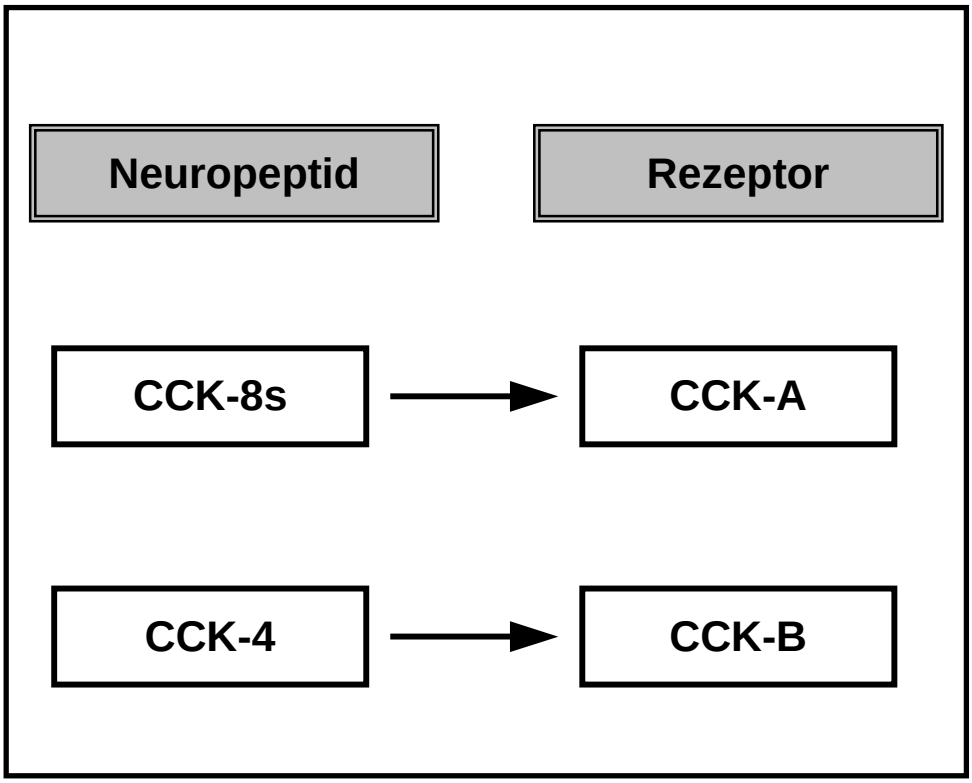


Abb. 1: Schematische Übersicht CCK-Agonisten (CCK-8 und CCK-4) und zugehörige Rezeptoren (CCK-A-Rezeptor und CCK-B-Rezeptor)

1.3.2 Funktionelle Bedeutung von Cholezystokinin

Die funktionelle physiologische und pathophysiologische Bedeutung von CCK steht im Zentrum umfangreicher Forschung. Unter anderem wird heute eine Bedeutung des Neurotransmitters bei Erlangung des Sättigungsgefühls, bei der Schmerzperzeption, bei der Gedächtnisbildung und bei verschiedenen psychiatrischen Erkrankungen postuliert[63].

Erste Hinweise auf die Bedeutung von CCK bei Angsterkrankungen wurden aus der Beobachtung abgeleitet, dass die CCK-induzierte Erregung hippokampaler Neurone in vitro durch Benzodiazepine antagonisiert werden kann[13].
Tierexperimentelle Untersuchungen ergaben, dass die Verabreichung von CCK-8 bei Mäusen ängstliches Verhalten hervorruft[45].
Zudem konnte gezeigt werden, dass bei Ratten, die im Elevated-Plus-Maze-Test geringeres exploratives Verhalten aufweisen, eine höhere Dichte zentraler CCK-Rezeptoren nachweisbar ist[42].
Darüber hinaus konnte eine hohe Assoziation zwischen einem CCK-B-Rezeptorpolymorphismus und der Panikerkrankung belegt werden[55].

Die Bedeutung von CCK bei natürlich auftretenden Panikattacken oder bei der Genese der Panikstörung ist nicht abschließend geklärt. Patienten mit Panikerkrankung reagieren auf die Verabreichung von CCK-4 empfindlicher als gesunde Kontrollpersonen[21]. Dies könnte durch eine gesteigerte Aktivität zentraler CCK-Neurone erklärt werden. Im Liquor von Panikpatienten konnte eine verminderte CCK-8-Konzentration nachgewiesen[61] werden. Da CCK-4 die CCK-8-induzierte neuronale Erregung hemmt, könnte dies Ausdruck einer erhöhten CCK-4-Aktivität bei Patienten mit Panikstörung sein.

Ein weiterer Erklärungsansatz wäre eine Überempfindlichkeit zentraler CCK-B-Rezeptoren bei Patienten mit Panikstörung. CCK-B-Rezeptor-Agonisten, wie CCK-4 oder Pentagastrin, induzieren Paniksymptome. Dementsprechend sollten CCK-B-Rezeptorantagonisten diese Symptomatik aufheben oder zumindest vermindern.

Bradwejn[18] zeigte in einer doppelblinden Studie an 29 Panikpatienten, dass die Verabreichung des CCK-B-Rezeptorantagonisten L-365, 260 zu einer signifikanten Reduktion der CCK-4-induzierten Paniksymptomatik führt. Allerdings konnte durch die Verabreichung von L-365, 260 bislang keine klinische Verbesserung der Panikstörung erreicht werden[59].
Die Vorbehandlung mit L-365,260 führt ebenfalls zu keiner Reduktion der Laktat-induzierten Paniksymptome bei diesen Patienten[94]. Dementsprechend erscheint es unwahrscheinlich, dass allein die Aktivierung des CCK-B-Rezeptors für das Auftreten natürlicher Panikattacken verantwortlich ist.

Bei der Genese von Panikattacken spielt vermutlich die Interaktion zwischen CCK-System und einer Reihe anderer Neurotransmittersysteme eine Rolle. Die Effektivität der Vorbehandlung mit Fluvoxamin[95], Imipramin[14] Citalopram[80] und Lorazepam[33], die zu einer Reduktion der CCK-4-induzierten Symptomatik führt, lässt auf eine Interaktion mit dem serotonergen, noradrenergen und GABAergen System schließen.

1.3.3 Die CCK-4-Challenge als experimentelles Panikparadigma

Die Verwendung pharmakologischer Substanzen zur experimentellen Auslösung von Panikattacken gilt als etabliertes Verfahren zur Erforschung der Genese der Panikerkrankungen und Entwicklung neuer Therapiestrategien. Dabei wird für ein valides Panikmodell von Guttmacher[41] die Erfüllung folgender Kriterien gefordert:

1. Die experimentell induzierte Attacke sollte sowohl physiologische Symptome als auch ein subjektives Angstgefühl hervorrufen. Die experimentellen Symptome sollten der spontan auftretenden Symptomatik ähnlich sein.

2. Die Substanz sollte verlässlich sowohl emotionale als auch somatische Symptome hervorrufen, die bei spontan auftretenden Attacken üblich sind.

3. Die verwendete Substanz sollte sicher in ihrer Anwendung sein.

4. Die substanzinduzierten Symptome sollten konsistent, reproduzierbar und in einem dosisabhängigen Verhältnis auftreten.

5. Patienten mit Panikerkrankung sollten auf die Substanzen empfindlicher reagieren als gesunde Kontrollpersonen.

6. Klinisch in der Behandlung der Panikstörung wirksame Substanzen sollten die experimentell hervorgerufene Symptomatik aufheben.

7. Klinisch in der Behandlung von Panikattacken unwirksame Substanzen sollten keinen Einfluss auf die Ausprägung der experimentellen Symptomatik haben.

Montigny[33] wies 1989 erstmals in einer offenen Studie die panikogene Wirkung von CCK-4 bei Menschen nach.
Durch Verabreichung unterschiedlicher Dosierungen von CCK-4 ließen sich bei gesunden Probanden Paniksymptome hervorrufen, die durch eine Vorbehandlung mit Lorazepam antagonisiert wurden.

Anknüpfend an erste offene Studien bei gesunden Probanden, konnte Bradwejn[19] die panikogene Wirkung von CCK-4 bei Patienten mit Panikstörung belegen. In einer doppelblinden Studie wurden 11 Patienten an zwei Untersuchungstagen 50 μg CCK-4 oder Placebo verabreicht. Bei allen Patienten wurde durch CCK-4 eine Panikattacke, ähnlich der natürlich auftretenden Attacke, ausgelöst. Die Verabreichung von Kochsalzlösung führte dagegen zu keiner Symptomprovokation.

Komplikationen wurden nach Verabreichung von CCK-4 bislang nicht beschrieben, sodass die CCK-4-Challenge als sicher gelten kann.

Die Reproduzierbarkeit der experimentell induzierten Symptomatik wurde an 11 Patienten untersucht, denen 25 μg CCK-4 oder Placebo an zwei Untersuchungstagen verabreicht wurden. Die Panikrate betrug unter CCK-4 81,8 % am ersten und 72,7 % am zweiten Tag, während durch die Verabreichung von Kochsalzlösung an beiden Tagen nur in 9,1 % der Fälle eine Attacke ausgelöst wurde[20].

In einer Dosis-Findungsstudie[93] konnte eine Relation zwischen verwendeter CCK-4-Dosis und hervorgerufener Symptomstärke ermittelt werden. Die Verabreichung von 50 μg CCK-4 führte bei 71 % der Patienten zum Auftreten einer Panikattacke, dagegen reagierten auf 25 μg CCK-4 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[21]. In einer doppelblinden Studie an 12 Patienten und 15 Kontrollpersonen betrug die Panikrate nach Injektion von

50 µg CCK-4 bei Patienten 100%, gegenüber 47 % in der Kontrollgruppe. Nach Injektion von 25 µg CCK-4 wurde bei 91% der Patienten, aber nur bei 17 % der Probanden eine Attacke ausgelöst.

Bradwejn und Koszycki[14] zeigten in einer Pilotstudie, dass die klinisch erfolgreiche Behandlung mit dem trizyklischen Antidepressivum Imipramin bei Panikpatienten zu einer Reduktion CCK-4-induzierter Paniksymptome führt. 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 (durchschnittliche Behandlungsdauer 13,2 ± 6.8 Monate) 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. Der an DSM-IV angelehnte, von Bradwejn entwickelte Panic-Symptom-Scale (PSS)-Score, sank signifikant von 31,3 auf 9,9 Punkte. Die Anzahl positiv gewerteter PSS-Symptome ging von 11,9 auf 5,1 Symptome zurück.

Van Megen[95] wies in einer doppelblinden Studie nach, dass eine Vorbehandlung mit dem SSRI Fluvoxamin bei Patienten mit Panikstörung zu einer deutlichen Reduktion der CCK-4-induzierten Symptomatik führt. In 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 täglich sank die Panikrate in der CCK-4-Challenge signifikant von 73% auf 29% in der Verumgruppe. In der Placebogruppe wurde lediglich eine Reduktion von 67 % auf 56 % erreicht.

Shlik[80] zeigte, dass durch die erfolgreiche medikamentöse Therapie mit dem SSRI Citalopram bei Panikpatienten zu einer deutlichen Reduktion der CCK-4-induzierten Symptomatik führt. Nach 8-wöchiger 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 %.

Montigny[33] konnte nachweisen, dass die Verabreichung des Opiatantagonisten Naloxon, einer in der Behandlung der Panikstörung unwirksamen Substanz, zu keiner Verminderung der CCK-4-induzierten Paniksymptomatik führt.

Zusammenfassend konnte in den vorgestellten Studien gezeigt werden, dass bei der experimentellen Panikattackenprovokation mittels CCK-4 alle von Guttmacher[41] geforderten Kriterien erfüllt sind. Die CCK-4-Challenge kann somit als reliables, valides und sicheres Modell zur Untersuchung neurobiologischer Aspekte der Panikstörung dienen.

Klinisch, in der Behandlung der Panikstörung eingesetzte Substanzen hemmen die experimentell mittels CCK-4-induzierte Paniksymptomatik. Somit kann die CCK-4-Challenge auch als Modell zur Untersuchung pharmakologischer Aspekte der Behandlung der Panikstörung herangezogen werden.

1.4 Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden (HPA) -System

1.4.1 Allgemeiner Regelkreis

Die Hypothalamus-Hypophysen-Achse mit ihren Zielgeweben stellt ein komplexes neuroendokrinologisches System dar, das die Funktionsfähigkeit elementarer physiologischer Vorgänge regelt. Im Falle der Verbindung zwischen Hypothalamus, Hypophyse und Nebennierenrinde (HPA-Achse) handelt es sich dabei um die adäquate Stressreaktion des Organismus.

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 Ncl. 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 Sekretionssteigerung 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 ß-Endorphin, ß-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 Transkription, 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/100ml 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.

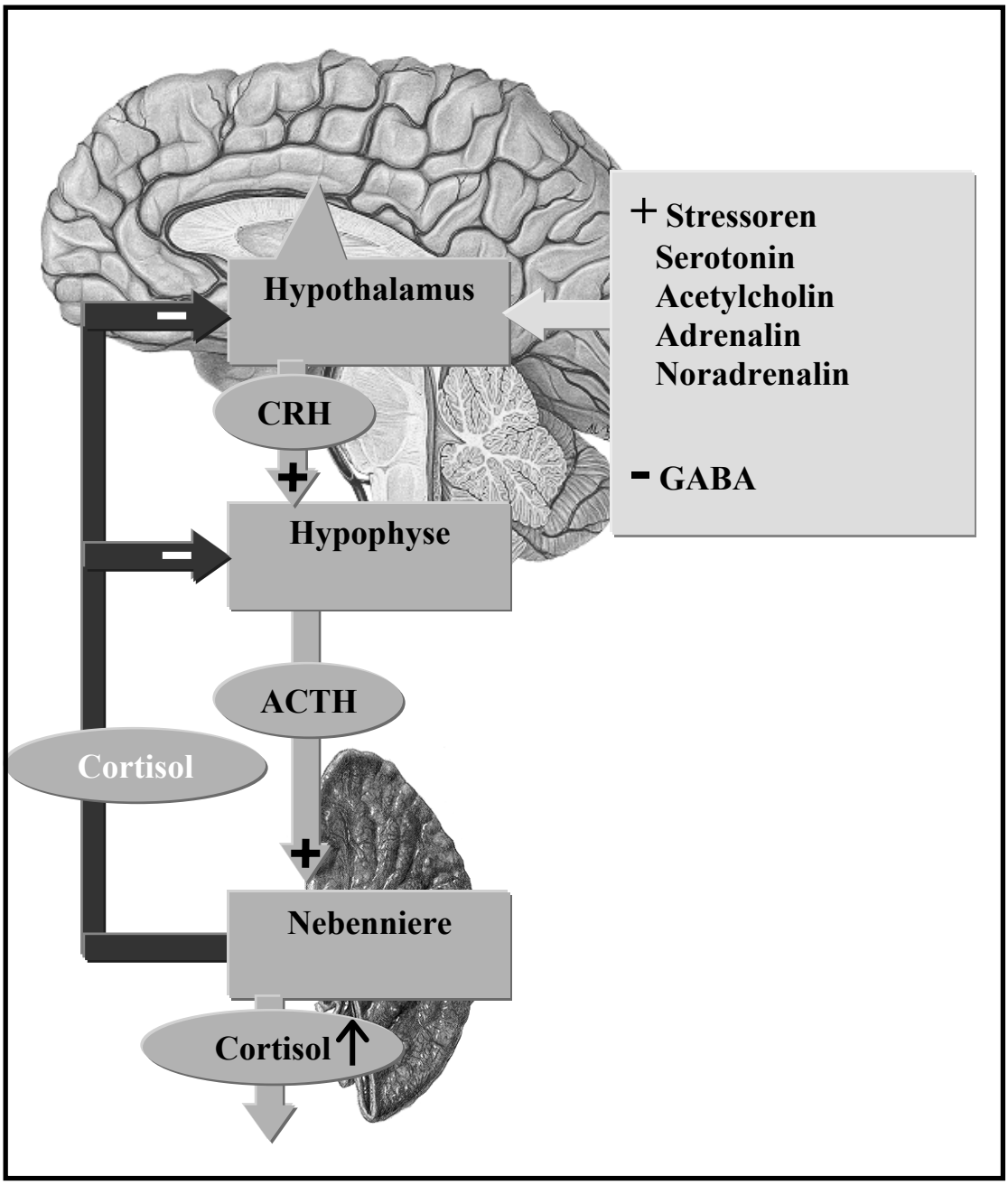


Abb. 2: Schematische Darstellung des HPA-Achsenregelkreises
Unter dem Einfluss des Corticotropin-Releasinghormons (CRH) wird Corticotropin (ACTH) ausgeschüttet, ACTH stimuliert die Ausschüttung von Cortisol, welches wiederum durch eine negative Rückkopplungshemmung die Ausschüttung von CRH und ACTH vermindert

1.4.2 Veränderungen der HPA-Achsen Hormone bei Angsterkrankungen

1.4.2.1 CRH-Hypersekretion

Bei Patienten mit Depressionen wird heute eine Überaktivität des HPA-Systems als pathophysiologischer Faktor angenommen. Zur Überprüfung dieses Systems wird eine Stimulation mit CRH angewandt. Nach dieser Stimulation werden ACTH und Cortisol im Blut bestimmt. Depressive Patienten zeigen in diesen Untersuchungen großteils 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[76] bedingt sein, andererseits auf eine Unempfindlichkeit zentraler 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[48].

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[22]. Als Maß für die Sensitivität der Nebennierenrinde auf den ACTH-Stimulus, kann der Quotient ACTH/Cortisol nach Stimulation dienen. Eine Verminderung des Quotienten kommt dabei einer Übersensitivität gleich und konnte in einigen Studien nachgewiesen werden[48].

Als Ursache für die CRH-Hypersekretion wird eine erhöhte CRH-Ausschüttung während natürlich auftretender Panikattacken mit folgender Subsensitivität der hypophysären CRH-Rezeptoren diskutiert. Hinweise auf

eine CRH-Hypersekretion während natürlich auftretender Panikattacken lassen sich aus tierexperimentellen Studien ableiten[36].

Allerdings sind die Ergebnisse bei Patienten mit Panikstörung widersprüchlich: Während einige Studien die supprimierte ACTH-Ausschüttung nach CRH-Stimulation nachwiesen[76], 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[32].

Curtis[32] untersuchte im Rahmen einer größeren Studie 12 Kontrollpersonen und 20 Panikpatienten vor und nach 12-wöchiger Therapie mit Alprazolam. Vor Therapiebeginn wurde die Aktivität der HPA-Achse an zwei aufeinander folgenden Tagen ermittelt.
Am ersten Tag der Untersuchung fanden über einen Zeitraum von 24 Stunden Blutentnahmen mit konsekutiver ACTH- und Cortisol-Bestimmung statt. Am Abend des zweiten Tages wurde eine CRH-Stimulation durchgeführt. Dabei zeigte sich am Tag 2 der Untersuchung bereits vor Stimulation ein ACTH-Anstieg. Die Autoren führten dies auf die belastenden Untersuchungsbedingungen zurück. Die Patienten reagierten mit einer Aktivierung des HPA-Systems, in Folge der anhaltenden Stressbedingungen. 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.

1.4.2.2 Anxiogene Wirkung von CRH

Die höchste Dichte an CRH-enthaltenden Neuronen lässt sich im Ncl. paraventricularis nachweisen. Von hier bestehen nicht nur Verbindungen zur Eminentia mediana, sondern auch zum Kortex und zum Rückenmark, wobei sich hier ebenfalls CRH-enthaltende Zellen nachweisen lassen, die in die Regulation von Verhaltensänderungen und in die Regulation des autonomen Nervensystems involviert sind.

Eine hohe Dichte an CRH-enthaltenden 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 Ncl. paraventricularis, die ein Zusammenspiel von neuroendokrinologischen und autonomen Regulationsmechanismen vermuten lassen[47].
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 die Verabreichung von CRH Angstsymptome und Angstverhalten hervorruft[98]. 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[24].
Genetische veränderte Mäusestämme, bei denen eine angeborene CRH-Überproduktion vorliegt, zeigen generell ein vermindertes exploratives Verhaltensrepertoire[85] und wurden als genetisches Modell des Angstverhaltens herangezogen.

Knockout-Mäuse, die keine CRH1-Rezeptoren exprimieren, weisen dagegen ein vermindertes Angstverhalten auf[82]. Bei diesen Tieren konnten normale Baselinewerte für ACTH gefunden werden, die unter Umständen durch eine Stimulation der ACTH-Ausschüttung via AVP vermittelt werden[90]. Unter Stressbedingungen zeigen diese Tiere allerdings eine signifikant verringerte HPA-Aktivität[82].

Tierexperimentell wurde gezeigt, dass CRH-Antagonisten ängstliches Verhalten blockieren. Nach Verabreichung von Antisense-Oligonukleotiden, die gegen die Messenger-RNA von CRH gerichtet sind und die Translation von CRH verhindern, konnte ein anxiolytischer Effekt belegt werden[81].

1.4.2.3 Veränderungen von Cortisol bei der Panikstörung

Die Untersuchungsergebnisse zu basalen Cortisolwerten bei Patienten mit Panikstörung sind unterschiedlich. Einige Studien fanden im Vergleich zu Gesunden keine Veränderungen[32], während andere Untersuchungen signifikant höhere Cortisolspiegel nachweisen konnten[97].

Im Gegensatz zu früheren Studienergebnissen, die während spontan auftretender Panikattacken keine signifikanten Veränderungen belegen konnten[100], wies Bandelow[10] an 25 Panikpatienten eine signifikante Cortisolerhöhung nach. In dieser Untersuchung wurden die Patienten aufgefordert, während spontan auftretender Panikattacken, Cortisolspeichelproben zu sammeln. Die Ergebnisse wurden mit den Speichelcortisolwerten 24 Stunden nach der Attacke verglichen. Dabei kam es, im Vergleich zu den individuellen Werten des nächsten Tages, zu einer signifikanten Erhöhung des Cortisolspiegels während der ersten 30 Minuten der Panikattacke. Im Vergleich zu Standardtageswerten zeigte sich zudem eine signifikante Erhöhung des Cortisolspiegels in der ersten Stunde nach der Attacke.

Beim Einsatz von Antidepressiva bei der Behandlung der Panikstörung kommt es initial häufig zu einer Symptomverschlechterung. Dies könnte dadurch erklärt werden, dass Antidepressiva zunächst zu einer Stimulation der ACTH- und Cortisolsekretion beitragen, die auf einer vermehrten CRH-Sekretion beruht. Erst unter Langzeittherapie wird die basale und stressinduzierte ACTH- und Cortisol-Sekretion vermindert, wobei dieser Effekt auf einer Hemmung der CRH-Biosynthese beruht[73]. Gleichzeitig könnte in diesem Zusammenhang auch der schnelle Wirkungseintritt von Benzodiazepinen erklärt werden, da diese bereits bei einmaliger Gabe zu einer Verminderung der ACTH- und Cortisolsekretion führen.

Der Nachweis einer Überaktivität des HPA-Systems bei Patienten mit Panikstörung konnte nicht nur mit der Erkrankungsaktivität und der

Schwere der Erkrankung korreliert werden, sondern auch als prädiktiver Parameter einer erfolgreichen Therapie erbracht werden[2].
Abelson[2] konnte in einer Nachuntersuchung an 18 Patienten, die über einen Zeitraum von 12 Wochen mit Alprazolam therapiert wurden, eine signifikante Korrelation zwischen Cortisolwerten vor Therapie und Therapieerfolg nachweisen. Dabei war der Cortisolwert in seiner Vorhersagewertigkeit sogar klinischen Parametern überlegen. Patienten, die nach der Therapiephase nicht remittiert waren, zeigten vor Beginn der Therapie, in den frühen Morgenstunden zu einer Tageszeit in der die Aktivität des HPA-Systems am höchsten und negative Feedback-Mechanismen unwirksam sind deutlich höhere Cortisolwerte als Patienten, die von der Behandlung profitierten.

Dieses Ergebnis steht in Übereinstimmung mit einer Untersuchung von Coryell[30], in der ebenfalls eine signifikante Korrelation zwischen einer Non-Suppression im Dexamethason-Test vor Beginn einer Therapie der Panikstörung und dem klinischen Verlauf nach 2-4 Jahren nachgewiesen werden konnte.

1.5 Gammaaminobuttersäure-System

1.5.1 GABA als Neurotransmitter

Gammaaminobuttersäure (GABA) entsteht durch Decarboxylierung aus Glutaminsäure. Glutaminsäure entsteht aus α-Ketoglutarat, einem Zwischenprodukt des Citratzyklus. Nach Ausschüttung aus präsynaptischen Speichervesikeln, interagiert GABA mit spezifischen Rezeptoren. Durch Bindung von GABA an den Rezeptor kommt es zu einer Zunahme der Membranleitfähigkeit für Chloridionen und dementsprechend zu einem Chloridioneneinstrom in die Zelle. Dies führt zu einer Hyperpolarisation der Zelle und damit zu einer Mindererregbarkeit. Dabei kann sowohl eine über Interneurone vermittelte präsynaptische als auch eine postsynaptische Hemmung ausgelöst werden.
Durch die präsynaptische Hemmung wird die Transmitterfreisetzung exitatorischer Synapsen vermindert, während bei der postsynaptischen Hemmung die Erregbarkeit der Zelle abnimmt.
Mittels eines natriumabhängigen Mechanismus wird GABA aus dem synaptischen Spalt wieder in präsynaptische Nervenendigung oder in Gliazellen aufgenommen und durch spezifische GABA-Transaminasen zu Bernsteinsäurealdehyd abgebaut. Bei diesem Abbauprozess entsteht Glutaminsäure als unmittelbarer Vorläufer von GABA.
GABA gilt als wichtigster inhibitorischer Neurotransmitter im zentralen Nervensystem. Bis zu 30 % aller zentralen synaptischen Verbindungen sind GABAerg.

1.5.2 GABA-Rezeptoren

1.5.2.1 Allgemeines

Nach pharmakologischen, neurochemischen und elektrophysiologischen Kriterien können GABA-Rezeptoren in 3 Subtypen unterteilt werden: $GABA_A$, $GABA_B$- und $GABA_C$-Rezeptoren[66]. Der $GABA_A$-Rezeptor gibt

den wichtigsten Rezeptortyp wieder. Ausschließlich dieser Rezeptor kann durch Benzodiazepine beeinflusst werden.
Der Rezeptor stellt ein aus fünf Untereinheiten zusammengesetztes Heteropentamer dar, durch das ein Chloridionenkanal gebildet wird. Jede Untereinheit besteht aus einem großen extrazellulären Bereich mit mehreren Glykolsilierungsstellen, einem Transmembranbereich und einem intrazellulären Bereich.
Durch biochemische und molekularbiologische Untersuchungen ließen sich verschiedene Untereinheiten (α_{1-6}, β_{1-3}, γ_{1-3}, δ, ε, π, ρ_{1-3}) des Rezeptors identifizieren. Untereinheiten, die zu der selben Gruppe gehören, sind zu einem hohen Maß homolog, während Untereinheiten unterschiedlicher Gruppen wenig Homologie aufweisen. Die unterschiedliche Zusammensetzung aus diesen Untereinheiten zeigt sich für die physiochemischen und pharmakologischen Eigenschaften des Rezeptors verantwortlich.

$GABA_A$-Rezeptoren finden sich in der höchsten Konzentration in der grauen Substanz des Kortex. Daneben sind $GABA_A$-Rezeptoren in hoher Dichte in basolateralen und lateralen Amygdalakernen, im Locus coeruleus, im Hippokampus und im Kleinhirn lokalisiert.

1.5.2.2 Benzodiazepinbindungsstelle des $GABA_A$-Rezeptors

Durch biochemische Untersuchungen konnten hochspezifische Bindungsstellen für Benzodiazepine identifiziert werden, die mit dem $GABA_A$-Rezeptor assoziiert sind.
Benzodiazepine binden an den Benzodiazepinrezeptor (BDZ-Rezeptor), eine allosterisch modulatorische Bindungsstelle des $GABA_A$-Rezeptors. Dabei sind vor allem α-und γ-Einheiten für die Benzodiazepinbindungseigenschaft verantwortlich. Durch Expression unterschiedlicher α-Untereinheiten resultieren unterschiedliche Bindungsaffinitäten am $GABA_A$-Rezeptor für unterschiedliche Benzodiazepinliganden. Rezeptoren die eine α_1-Untereinheit enthalten, sogenannte BDZ-1-Rezeptoren, besitzen eine hohe Affinität für Zolpidem. Rezeptoren mit $\alpha_{2,3,5}$ Untereinheiten,

sogenannte BDZ-2-Rezeptoren, weisen dagegen keine spezifische Affinität für Zolpidem auf.
BDZ-1-Rezeptoren sind in hoher Dichte im Kleinhirn, aber nur selten im Hippokampus nachweisbar, während BDZ-2-Rezeptoren eine umgekehrte Verteilung zeigen. Beide Rezeptor-Typen kommen in gleicher Häufigkeit im zerebralen Kortex vor.
Neben den mit dem $GABA_A$-Rezeptor assoziierten, zentralen BDZ-Rezeptoren gibt es noch weitere Benzodiazepinbindungsstellen im ZNS, die peripheren BDZ-Rezeptoren. Diese peripheren Rezeptoren sind intrazellulär an der äußeren Mitochondrienmembran lokalisiert, tragen aber vermutlich nicht zur klinischen Wirkung der Benzodiazepine bei.

Durch Bindung von Benzodiazepinen an den Rezeptor wird die Kopplung von $GABA_A$-Rezeptor und Chloridionenkanal verbessert und somit die GABA Wirkung verstärkt. Trotz gleichbleibender GABA-Konzentration im synaptischen Spalt nimmt die Öffnungshäufigkeit des Chloridionenkanals zu. Dabei kann die durch Benzodiazepine erhöhte Leitfähigkeit für Chloridionen bei bereits maximalen GABA-Konzentrationen im synaptischen Spalt nicht weiter gesteigert werden.

Die intrinsische Aktivität der $GABA_A$-Rezeptor-Liganden scheint nicht nur von deren molekularen Struktur, sondern auch von der Zusammensetzung des Rezeptors beeinflusst zu werden.

Die unterschiedliche Wirkung von Agonisten und inversen Agonisten, die an der selben Bindungsstelle ankoppeln, lässt sich auf die inverse Beeinflussung des Chloridionenstroms zurückführen. Dabei ist eine Konformationsänderung des Rezeptors für die gegensätzlichen Wirkprofile verantwortlich. Durch die Konformationsänderung des $GABA_A$-Rezeptors wird die Affinität für GABA jeweils verringert oder erhöht und damit die Frequenz der GABA-induzierten Öffnung des Ionenkanals gesteigert oder vermindert.
Inzwischen gibt es Hinweise darauf, dass es nicht nur im Bereich der BDZ-Bindungsstelle eine bidirektionale Modulation durch unterschiedliche

Liganden gibt, sondern dass auch unterschiedliche Steroide am $GABA_A$-Rezeptor inverse Wirkungen über eine allosterische Modulation entfalten können[77].

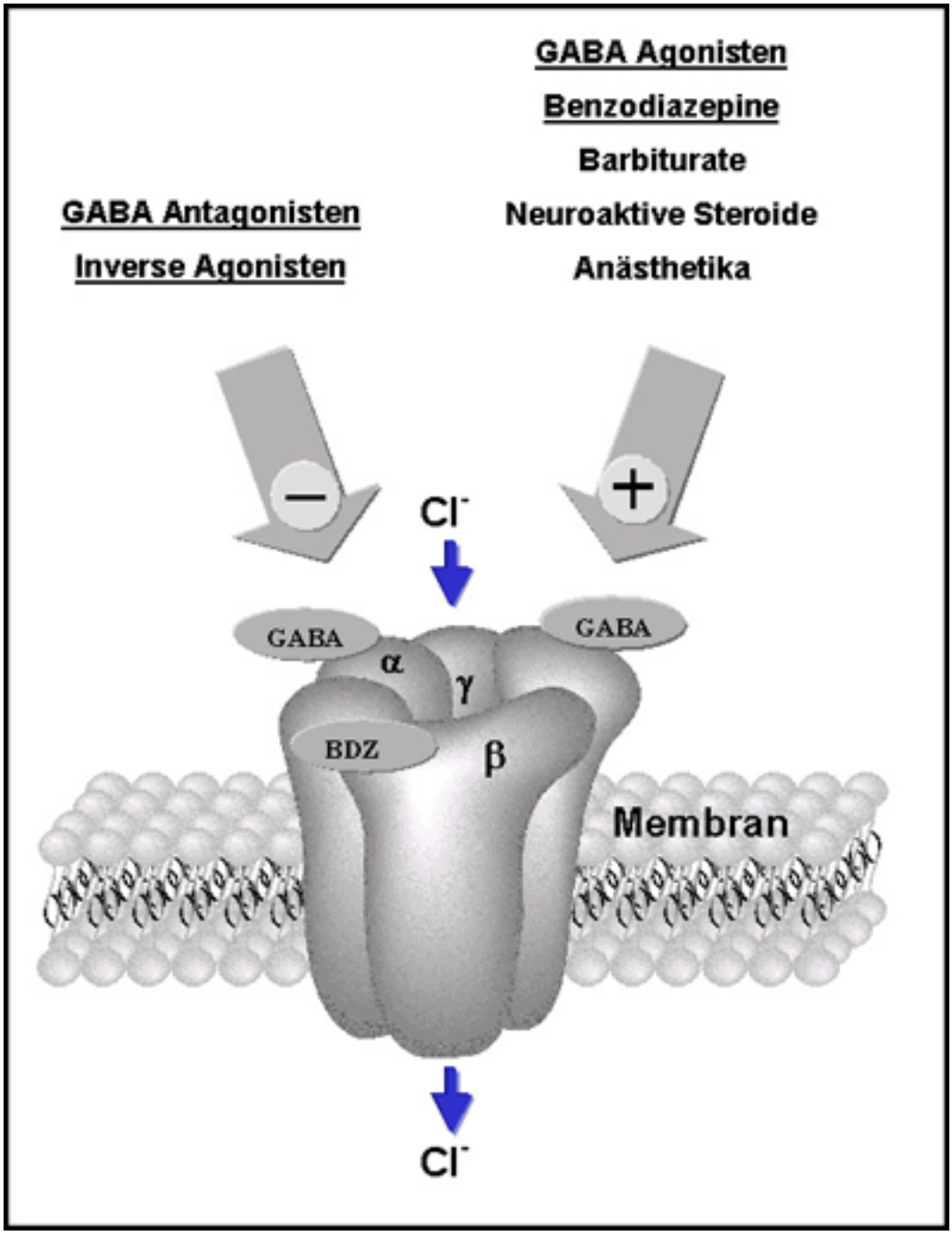


Abb. 3: GABA-Benzodiazepinrezeptorkomplex

Aufbau aus verschiedenen Untereinheiten (α, β, γ) und Beeinflussbarkeit des Chloridionenstroms (Cl^-) durch GABA-agonistische (Verstärkung des Cl^--Stroms) und GABA-antagonistische (Hemmung des Cl^--Stroms) Substanzen. Endogenes GABA bindet am Rezeptor (GABA), Benzodiazepine binden an spezifische Benzodiazepinbindungsstellen (BDZ)

1.5.2.3 Agonisten und Antagonisten am $GABA_A$-Rezeptor

Neben der allosterischen Modulation der Rezeptoren scheinen auch andere molekulare Mechanismen eine Rolle bei der Wirkung von Liganden am $GABA_A$-Rezeptor zu spielen. So unterscheidet man volle Agonisten von partiellen Agonisten, die diesen gegenüber eine geringere intrinsische Aktivität entfalten und dementsprechend erst bei einer höheren Rezeptorbelegung zu vergleichbaren Wirkungen führen.

Substanzen, die am Rezeptor agonistisch wirken, verstärken die inhibitorische Wirkung des Neurotransmitters GABA. Dazu zählen Benzodiazepine, Barbiturate und einige Anästhetika.
Während Benzodiazepine zu einer Steigerung der Öffnungsfrequenz des Chloridionenkanals in Abhängigkeit von extrazellulär anwesendem GABA führen und eine dosisabhängige, anxiolytische, muskelrelaxierende, antikonvulsive, sedierende und schlafinduzierende Wirkung entfalten, führen sowohl Barbiturate als auch Anästhetika zu einer Verlängerung der Öffnungszeit des durch GABA aktivierten Chloridionenkanals. Dieser Wirkmechanismus ist nicht an die Anwesenheit von GABA im synaptischen Spalt gekoppelt, sodass diese Substanzen in höheren Konzentrationen auch in Abwesenheit von GABA zu einer Verstärkung der Neurotransmission führen. Durch diesen unterschiedlichen Wirkmechanismus lässt sich die höhere Toxizität dieser Substanzen erklären.

Substanzen mit invers agonistischer Aktivität entfalten durch Bindung am GABA-BDZ-Rezeptor entgegengesetzte Effekte. Die GABA-Transmission wird durch diese Substanzen abgeschwächt. Klinisch zeigt sich dies in einem anxiogenen, konvulsiven und stimulierenden Wirkpotenzial.

Antagonistische Substanzen, wie beispielsweise Flumazenil, binden hochspezifisch am BDZ-Rezeptor, zeigen aber keinen Einfluss auf den Chloridionenstrom. Allerdings wird durch die Bindung am Rezeptor sowohl die Wirkung von Agonisten als auch von inversen Agonisten aufgehoben.

1.5.3 GABA-Funktion: Neuromodulation der Angst

Eine Dysregulation im Bereich des GABA-Systems wird heute als kausaler Faktor bei der Genese der Panikstörungen angesehen.
Der schnelle anxiolytische Wirkeintritt und die hohe anxiolytische Potenz von Benzodiazepinen lässt auf eine ursächliche Beteiligung des BDZ-Rezeptorkomplexes schließen.

In tierexperimentellen Studien zeigte sich unter chronischer Stressexposition, die zu einer Veränderung des Verhaltensrepertoires führte und als Modell für pathologische Angstreaktionen beim Menschen angesehen wird, eine Verminderung der Benzodiazepinbindungskapazität im frontalen Kortex und Hippokampus[99].

Bei Patienten mit Panikstörung zeigte sich in magnetresonanz-spektroskopischen Untersuchungen eine verminderte GABA-Konzentration im Bereich des occipitalen Kortex [37].

In einer quantitativen Untersuchung mit dem Iomazenil-SPECT[23] konnte bei diesen Patienten zudem eine signifikant verminderte Benzodiazepin-Bindungskapazität im Bereich des linken Hippokampus und des Praecuneus belegt werden. Zusätzlich wiesen Patienten, die während der Untersuchung eine Panikattacke erlebten, eine deutlich geringere präfrontale Benzodiazepinbindungsdichte auf[23].
Als Erklärung wäre eine quantitative Veränderung der Rezeptoren bei Patienten denkbar, beispielsweise durch konstitutionelle Faktoren oder eine Rezeptor-down-regulation. Andererseits könnten die erhobenen Befunde auch durch qualitative Veränderungen hervorgerufen werden, beispielsweise durch eine generelle Dysregulation der GABA-Transmission.

Eine generelle Verminderung der GABA-Serumkonzentration, als Maß der zentralen GABA-Aktivität, konnte bislang nur bei Patienten mit depressiver Störung[67], nicht aber bei Patienten mit Panikstörung gezeigt werden[38]. Allerdings konnte bei gesunden Probanden, nach Laktat-induzierten

Panikattacken, eine signifikante Reduktion der peripheren GABA-Konzentration[9] beobachtet werden.

Von Nutt[65] wurde eine „*Rezeptor-Shift-Hypothese*“ favorisiert, die von einer Verschiebung der $GABA_A$-Rezeptorfunktion ausgeht. Durch eine Änderung der molekulargenetischen Struktur bei Patienten mit Panikstörung soll die Bindungseigenschaft und damit die intrinsische Aktivität der Liganden verändert werden. Agonisten würden demnach eine geringere intrinsische Aktivität aufweisen, während Antagonisten eine invers-agonistische Aktivität und damit intrinsische Eigenwirkung entfalten würden. Gleichzeitig würde sich damit die geringere Wirksamkeit von reinen Agonisten bei Patienten mit Panikerkrankungen erklären.

1.6 Wechselwirkungen zwischen CCK- GABA- und HPA-System

1.6.1 Wechselwirkung zwischen CCK-4 und HPA-System

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[33]. Bei Panikpatienten konnte dagegen bislang nur ein CCK-4-induzierter Anstieg von ACTH nachgewiesen werden[86].

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[10].
In Übereinstimmung mit diesen Ergebnissen und in Anbetracht, 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 Verabreichung von CCK-4 mit einer stärkeren Paniksymptomatik reagieren, zu einer signifikant höheren CCK-4-induzierten Cortisolausschüttung kommt[58]. Von den Autoren wurde dementsprechend angenommen, dass es sich bei der CCK-4-induzierten Stimulation der HPA-Achse nicht um einen reinen pharmakologischen Effekt handelt, sondern die induzierte

Stresshormonausschüttung mit der experimentell induzierten Paniksymptomatik korreliert[58].
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[102].

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 in Zusammenhang zu stehen[58].
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[86].

1.6.2 Wechselwirkung zwischen GABA- und HPA-System

Regionen des Hypothalamus, welche die Aktivität des Hypophysenvorderlappens kontrollieren, unterliegen einem GABAergen Einfluss. In zahlreichen Studien konnte eine enge Verbindung zwischen der stressinduzierten CRH-Ausschüttung und dem GABA-System dokumentiert werden. Tierexperimentell konnte gezeigt werden, dass Benzodiazepine die Synthese und Ausschüttung von CRH hemmen[49].

Klinische Studien belegen, dass Benzodiazepine inhibitorisch auf das HPA-System wirken. Bereits die einmalige Verabreichung des Benzodiazepins Alprazolam führte bei Probanden zu einer verminderten Ausschüttung von Cortisol und ACTH unter Stressbedingungen[74].

Dabei konnte in vivo[52] bewiesen werden, dass Alprazolam nicht die ACTH-Ausschüttung beeinflusst, sondern direkt hemmend auf die CRH-Ausschüttung wirkt.
Arvat[6] konnte in einer Untersuchung gesunder Probanden sogar dann diesen Effekt von Alprazolam auf die CRH-Ausschüttung nachweisen, wenn zuvor Metyrapon, ein starker Inhibitor der Cortisolbiosynthese und damit ein potenter Stimulus der CRH-Ausschüttung, verabreicht wurde.

Abelson[3] konnte bei Patienten mit Panikstörung nach 12-wöchiger Therapie mit Alprazolam eine Reduktion erhöhter Cortisolwerte im Tagesverlauf und im 24-Stunden-Mittel belegen. Patienten, die vor Therapie eine geringere Panikattackenfrequenz aufwiesen, hatten zum Baselinezeitpunkt tendenziell höhere ACTH-Tageswerte. Bei Patienten mit hoher Panikfrequenz zeigten sich vor Therapie normale ACTH-Werte und ein verminderter ACTH/Cortisol-Quotient, als Ausdruck einer gesteigerten Sensitivität der Nebennierenrinde auf den ACTH-Stimulus.
Der physiologische Mechanismus, der bei beiden Patientengruppen nach Therapie mit Alprazolam gleichermaßen zu einer Normalisierung des Cortisolspiegels führt, scheint noch weitgehend ungeklärt.

Eine Wirkung von Alprazolam ist auf allen drei Ebenen des HPA-Systems denkbar. Eine Verminderung der hypothalamischen CRH-Ausschüttung, eine Verminderung der hypophysären CRH-Sensitivität und eine verminderte Antwort der Nebennierenrinde auf den ACTH-Stimulus würde gleichermaßen zu einer Normalisierung des Cortisolspiegels beitragen.

Die beobachtete Normalisierung nach Alprazolamtherapie lässt sich allerdings nicht vollständig unter einen peripheren Effekt auf das HPA-System subsumieren.

Deswegen wurde von diesen Autoren eine zentrale Wirkung von Alprazolam auf die CRH-Ausschüttung postuliert[3].

Bei Patienten mit hoher Panikattackenfrequenz würde durch eine Verminderung der CRH-Ausschüttung die Übersensitivität der Nebennierenrinde auf einen ACTH-Stimulus normalisiert. Der ACTH/Cortisol-Quotient würde ansteigen und geringere Mengen an Cortisol könnten zu einer effektiven Feedback-Hemmung ausreichen.

Bei Patienten mit geringerer Attackenfrequenz und höherem ACTH/Cortisol Quotienten vor Therapie würde eine Inhibition der CRH-Ausschüttung sowohl zu einer Reduktion der Cortisol-, als auch der ACTH-Spiegel führen.

Daher könnte die Tatsache, dass Benzodiazepine in das HPA-System regulatorisch eingreifen, ein entscheidender Wirkmechanismus bei dieser Therapie der Panikstörung sein.

1.6.3 Wechselwirkungen zwischen CCK- und GABA-System

Das CCK-System zeigt Wechselwirkungen mit unterschiedlichen Neurotransmittersystemen. Nach Verabreichung von CCK-Agonisten konnte beispielsweise ein Anstieg der Plasmakonzentrationen von Dopamin, Adrenalin, Noradrenalin und Neuropeptid Y beobachtet werden[12].
Insbesondere zwischen CCK- und GABA-System wird eine enge Wechselwirkung vermutet.
Die Neurotransmitter CCK und GABA sind in Neuronen des Neokortex und des limbischen Systems [84] kolokalisiert.
In vivo wurde bewiesen, dass die CCK-8-induzierte Erregung hippokampaler Neuronen durch Zufuhr von GABA oder Benzodiazepinen inhibierbar ist.
Im Tierexperiment wird die CCK-4-induzierte Angstsymptomatik durch Verabreichung von Benzodiazepinen aufgehoben[46].
Bereits die einmalige Verabreichung eines Benzodiazepins und ein Benzodiazepinentzug wird von einer Erhöhung der mRNA für CCK begleitet[70]. Außerdem konnte nach Absetzen des Benzodiazepins Diazepam ein Anstieg der CCK-Rezeptordichte im Bereich des frontalen Kortex und des Hippokampus nachgewiesen werden[43].

Die beiden Neurotransmittersysteme beeinflussen sich reziprok. Tierexperimentell wurde gezeigt, dass GABA oder Benzodiazepine die CCK-Ausschüttung reduzieren[92], der $GABA_A$-Rezeptorantagonist Bicucullin erhöht dagegen die CCK-Ausschüttung[101].
Durch CCK-8 wird die Ausschüttung von GABA stimuliert[92], wobei diese Stimulation durch den CCK-B Rezeptorantagonisten L365,260 aufgehoben wird[92].

Anknüpfend an diese Ergebnisse kann auch bei der CCK-4-induzierten Paniksymptomatik eine Wechselwirkung zwischen CCK-4 und GABA-System postuliert werden.

In einer Einzelfallbeschreibung an vier Probanden konnte gezeigt werden, dass die Vorbehandlung mit dem Benzodiazepin Lorazepam zu einer fast vollständigen Blockade der CCK-4-induzierten Panikattacken führt [33].

Durch selektive, indirekte Erhöhung der GABAergen Neurotransmission konnte eine bedeutsame Reduktion CCK-4-induzierter Paniksymptomatik erreicht werden.
Durch Behandlung mit dem GABAergen Antiepileptikum Vigabatrin wurde bei Probanden ein signifikanter Rückgang der CCK-4-induzierten Paniksymptomatik belegt[103].

Ebenso führte die Behandlung mit dem GABAergen Antiepileptikum Tiagabin[104] zu einer signifikanten Reduktion der CCK-4 Sensitivität bei gesunden Probanden.
Um festzustellen, ob die CCK-4-induzierte Symptomatik durch eine Wechselwirkung mit dem BDZ-Rezeptor vermittelt wird, wurde in einer Studie von Bradwejn[17] die Auswirkung einer Vorbehandlung mit dem zentralen Benzodiazepinrezeptorantagonisten Flumazenil auf die CCK-4-induzierte Paniksymptomatik untersucht. In dieser doppelblinden Studie wurde in einem Cross-over-Design 30 Probanden Flumazenil oder Placebo unmittelbar vor der CCK-4-Challenge verabreicht.
Die experimentell induzierte Paniksymptomatik wurde dabei durch Flumazenil nicht abgeschwächt. Dementsprechend wurde von den Autoren postuliert, dass CCK-4 nicht direkt den BDZ-Rezeptor beeinflusst, sondern dass eine komplexe Wechselwirkung zwischen CCK- und GABA-System besteht[17].

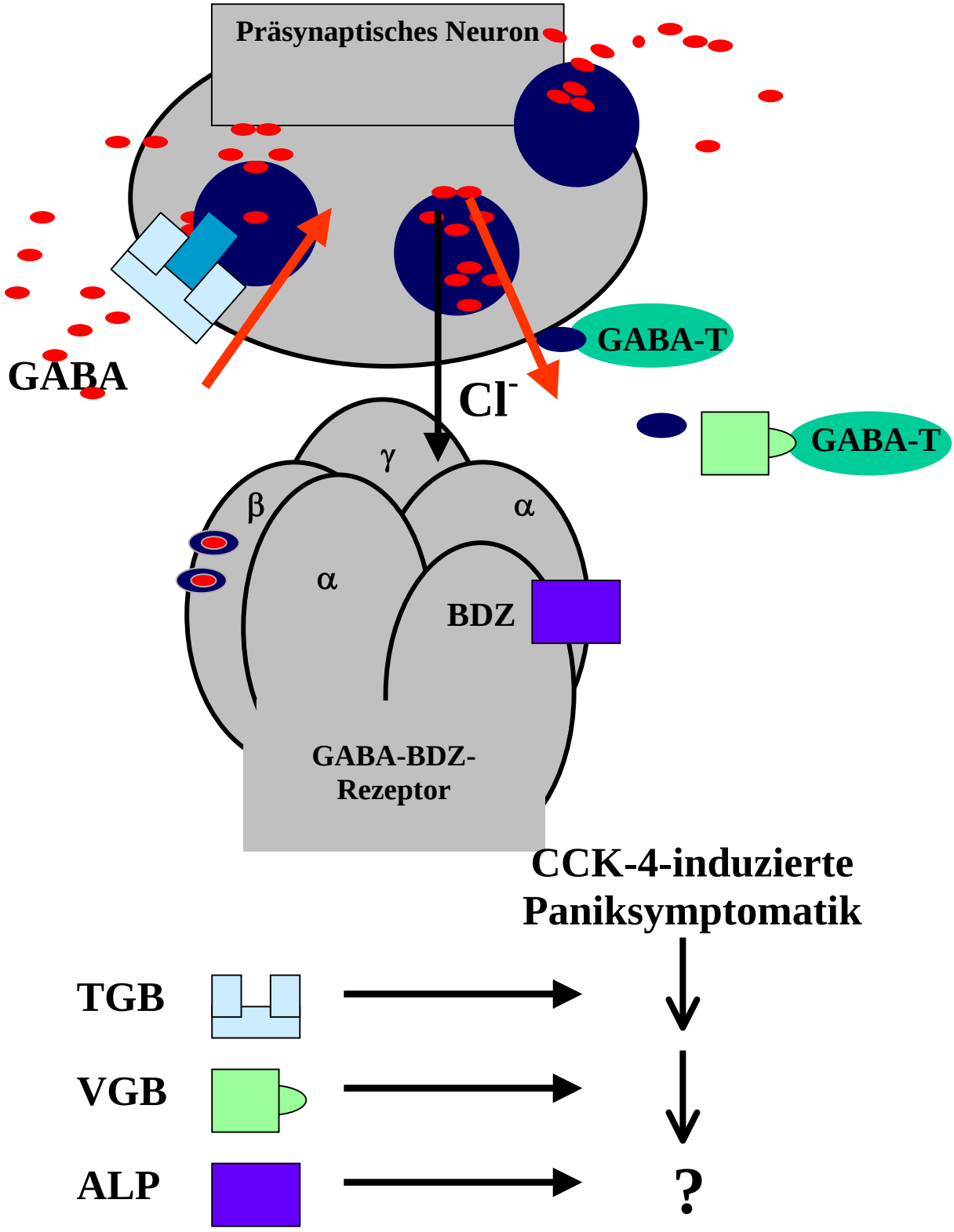


Abb. 4: Schematische Darstellung der Angriffspunkte GABAerger Substanzen am $GABA_A$-Rezeptor
Vigabatrin (VGB) hemmt das abbauende Enzym GABA-Transaminase (GABA-T), Tiagabin (TGB) hemmt die Wiederaufnahme von GABA aus dem synaptischen Spalt, Alprazolam (ALP) bindet an die Benzodiazepinbindungsstelle (BDZ) des $GABA_A$-Rezeptors. VGB und TGB reduzieren die CCK-4-induzierte Paniksymptomatik, die Wirkung von ALP auf die CCK-4-induzierte Symptomatik wurde bislang noch nicht untersucht.

1.7 Fragestellung

Die durch CCK-4 hervorgerufene Paniksymptomatik kann durch selektive Verstärkung der GABAergen Neurotransmission moduliert werden.
In der Akuttherapie der Panikstörung gelten Benzodiazepine mit Angriffspunkt am $GAGA_A$-BDZ-Rezeptorkomplex als potenteste anxiolytische Substanzen. Als Mittel der ersten Wahl kommt dabei Alprazolam zum Einsatz. Die Wirksamkeit dieses klassischen Therapieverfahrens wurde bislang im CCK-4-Modell nicht kontrolliert untersucht.

Deswegen sollte in der vorliegenden Untersuchung der Frage nachgegangen werden, welchen Einfluss die einmalige Verabreichung von Alprazolam bei gesunden Probanden auf die CCK-4-induzierte Paniksymptomatik hat.
In einem doppelblinden Ansatz sollte überprüft werden, ob eine Behandlung mit Alprazolam zu einer Reduktion der experimentellen Paniksymptomatik führt und ob diese Reduktion von einer Veränderung physiologischer und neuroendokrinologischer Parameter begleitet wird.

2 Material und Methoden

2.1 Probandenauswahl

Untersucht wurden **30 gesunde Probanden** (19 männlich = 63.3%, 11 weiblich = 27.7%) im Alter von 18 bis 30 Jahren (23.6 ± 2.98 Jahre), die durch öffentliche Aushänge aus Personal und Studentenschaft der Ludwig-Maximilians-Universität rekrutiert wurden.

Der Gesundheitszustand der Probanden wurde durch körperliche Untersuchung, Elektrokardiogramm, Elektroenzephalogramm sowie durch eine Laboruntersuchung überprüft.Zum Ausschluss eines Drogenkonsums (Cannabis, Opiate, Benzodiazepine, Amphetamine, LSD) in den letzten vier Wochen vor Studieneinschluss, wurde ein Urin-Screening durchgeführt.

Als Ausschlusskriterien wurde eine bestehende oder eine zurückliegende, psychiatrische Erkrankung, eine positive psychiatrische Familienanamnese, akute Suizidalität sowie die Einnahme von Psychopharmaka definiert. Ein Anfallsleiden in der Vorgeschichte oder eine andere Erkrankung des zentralen Nervensystems wurden anamnestisch ausgeschlossen. Das Vorliegen von internistischen Erkrankungen, wie Zustand nach akutem Myokardinfarkt, Herzrhythmusstörungen der Grade 4 und 5 nach Lown, schwerwiegende Leber- und Nierenfunktionsstörungen, Stoffwechselerkrankungen, wie Diabetes mellitus oder Störung der Schilddrüsenfunktion, sowie Störungen der Hämatopoese wurden ebenso als Ausschlusskriterien definiert.

Das Studienprotokoll wurde durch die lokale Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität genehmigt. Nachdem die Probanden mündlich und schriftlich über das Ziel der Studie, Durchführung, Risiken, Belastung, Freiwilligkeit, Widerrufsrecht und Versicherungsschutz aufgeklärt wurden gaben sie ihr schriftliches Einverständnis zur Studienteilnahme. Die Teilnahme wurde nach Abschluss der Untersuchungen honoriert.

2.2 Untersuchungsdesign

Jeder Proband nahm an zwei Tagen, im Abstand von einer Woche, an zwei CCK-4-Provokationen (CCK-1 am Tag 0 und CCK-2 am Tag 8) teil.
Die CCK-4-Provokationen fand zwischen 8.15 Uhr und 11.30 Uhr an der Psychiatrischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München statt.

Um 8.15 Uhr wurde eine periphere Verweilkanüle im Bereich des Unterarmes gelegt. Während des gesamten Untersuchungszeitraums wurde physiologische Kochsalzlösung mit einer Tropfgeschwindigkeit von 50 ml/h perfundiert.

Es erfolgte eine kontinuierliche Überwachung der Vitalparameter. Die Herzfrequenz wurde mit dem DATEX-OHMEDA Monitor (Datex-Ohmeda, Finnland), abgeleitet. Dazu wurde eine 3-Punkt-EKG-Ableitung (dritter Interkostalraum rechts und links sowie Herzspitze) gewählt. Im Abstand von 10 Minuten wurde der Blutdruck ermittelt.

Während des Untersuchungszeitraums befand sich der jeweilige Proband, alleine in liegender Position, in einem ruhigen, reizabgeschirmten Einzelzimmer. Durch eine kontinuierliche Videoüberwachung konnten die Probanden vom Nebenraum beobachtet werden. Über eine Gegensprechanlage war die Befragung der Probanden vom angrenzenden Funktionsbereich aus möglich. Von hier erfolgte auch, über einen eigens dafür vorgesehenen Verbindungskanal, die Aufzeichnung der physiologischen Parameter, die Infusion, die CCK-Injektion und die Blutabnahmen. Durch diese sogenannte „Durch-die-Wand“-Technik konnte gewährleistet werden, dass die Probanden während der Untersuchungssituation möglichst wenigen Reizsituationen ausgesetzt waren.

Um 10.00 Uhr des jeweiligen Untersuchungstages wurde 50 µg CCK-4 (Clinalfa, Lauelfingen, Schweiz), gelöst in 2ml Kochsalzlösung, im Bolus injiziert. Die Injektion von CCK-4 wurde den Probanden nicht eigens angekündigt.

2.3 Alprazolam

Vor der zweiten CCK-4-Provokation am Tag 8 wurde den Probanden unter doppelblinden Bedingungen in randomisierter Abfolge, um 9.00 Uhr entweder 1 mg Alprazolam (ALP) oder Placebo (PLA) oral, verabreicht.
15 Probanden (50%) wurden mit 1 mg Alprazolam (ALP) und 15 Probanden (50%) mit Placebo (PLA) behandelt. Die Behandlung erfolgte doppelblind. Die Zubereitung und Verblindung der Medikation erfolgte durch die Apotheke der Ludwig-Maximilians-Universität. Die Kapseln wurden einzeln verpackt, nummeriert geliefert und bei Raumtemperatur gelagert. Die Entblindung erfolgte nach Abschluss der Studie.
Nach oraler Verabreichung von Alprazolam erfolgt eine rasche Resorption, die erreichte Plasmakonzentration ist dabei proportional zur eingenommenen Dosis. In Anlehnung an vorangegangene Untersuchungen zur Pharmakokinetik einer oralen Dosierung von 1 mg Alprazolam bei Gesunden, die eine maximale Plasmakonzentration nach 0.67 bis 2.5 Stunden (im Mittel 1.17 h)[83] bzw. nach 1.4 Stunden[53] ermittelt hatten, wurde die Medikation in der vorliegenden Untersuchung 1 Stunde vor CCK-4-Provokation verabreicht. Die mittlere Halbwertzeit von Alprazolam betrug in den genannten Untersuchungen 11.8 bzw. 15.8 Stunden. Alprazolam wird im Körper zu α-Hydroxyalprazolam und einem Benzophenonderivat metabolisiert und renal ausgeschieden. Bei Gesunden tritt als häufigste Nebenwirkung einen Sedation ein, die bei oraler Einnahme nach 1 bis 2 Stunden[83] maximal ausgeprägt ist.

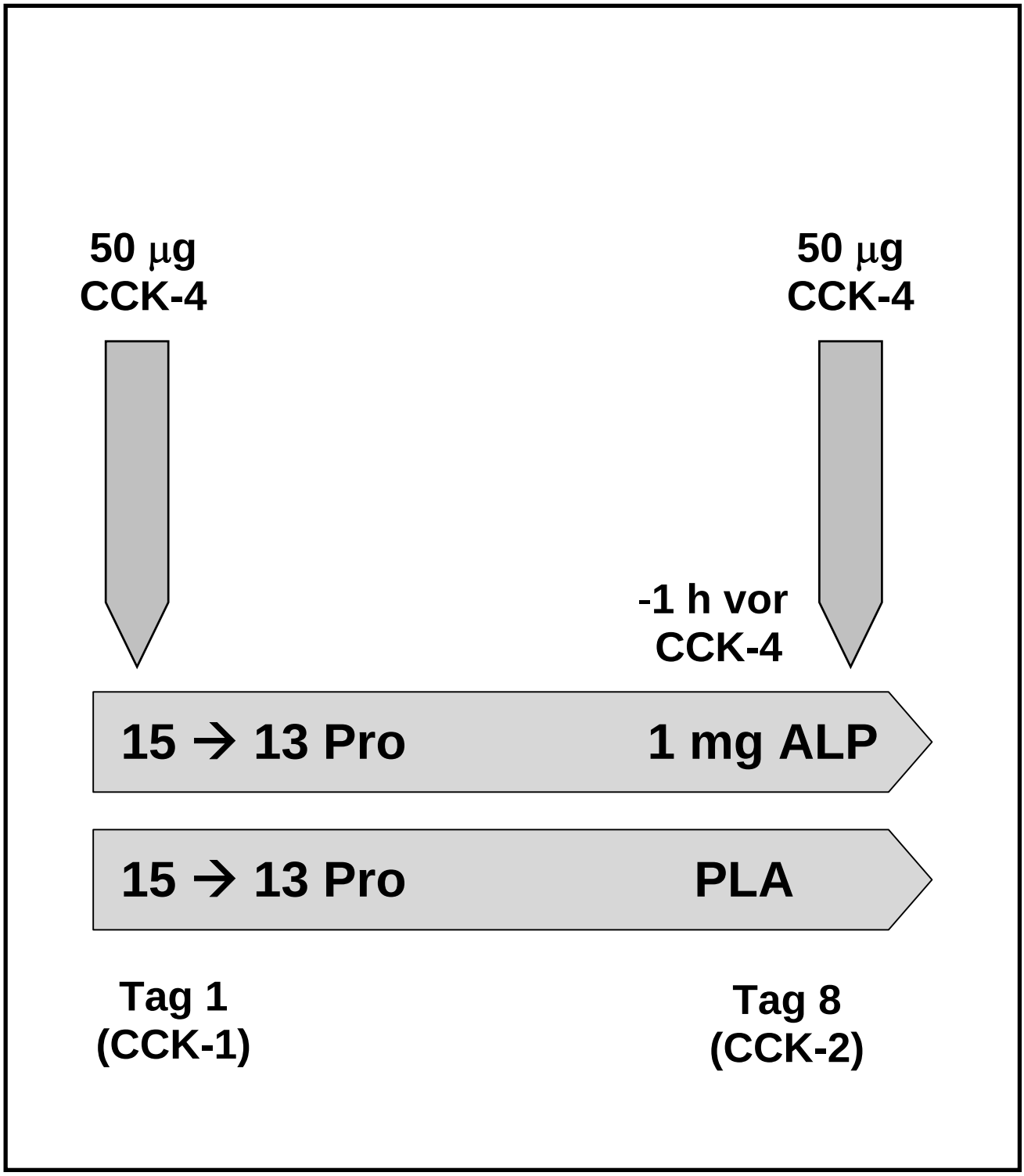


Abb. 5: Schematische Darstellung des Untersuchungsdesigns
Bei 30 Probanden (PRO) wurde am Tag 1 (CCK-1) eine Panikattackenprovokation mit 50 µg CCK-4 durchgeführt. 26 Probanden reagierten darauf mit einer ausreichenden Paniksymptomatik. Bei diesen 26 Probanden wurde die Panikattackenprovokation im Abstand von 7 Tagen wiederholt (CCK-2). Eine Stunde vor der erneuten Provokation wurde 1 mg Alprazolam (ALP) oder Placebo (PLA) verabreicht.

2.4 Erfassung der experimentellen Paniksymptomatik

Die Ausprägung der durch CCK-4 ausgelösten psychopathologischen Symptomatik wurde mittels zweier Selbstratingskalen ermittelt. Dabei kam der Acute Panic Inventory (API) nach Dillon[34] sowie die an DSM-IV angelehnte Panic-Symptom-Scale (PSS) nach Bradwejn[21] zur Anwendung.

Mit dem API-Score steht eine Skala zur Verfügung, die eine zuverlässige Differenzierung zwischen einer echten Panikattacke und der normalen Stressreaktion gesunder Probanden oder der antizipatorischen Angst von Patienten in der Untersuchungssituation erlaubt.
Der API-Score umfasst ursprünglich 17 für eine natürliche Panikattacke typische Symptome. In Anlehnung an die durch DSM-IV definierten Symptome einer Panikattacke und zur Evaluation möglicher typischerweise durch CCK-4 hervorgerufener peripherer Symptome wurde der API-Score um 9 Symptome erweitert. Die Ausprägung der Symptome sollte vom Probanden mit einer Skala von 0 bis 3 bewertet werden:

0 = das Symptom ist gar nicht vorhanden
1 = das Symptom ist wenig ausgeprägt
2 = das Symptom ist mittel ausgeprägt
3 = das Symptom ist schwer ausgeprägt vorhanden.
Maximal konnte ein Summenwert von 78 Punkten erreicht werden.

Mit Hilfe des PSS-Scores werden 18 typische Symptome einer natürlich auftretenden Panikattacke erfasst, die durch die Probanden mit einer Skalierung von 0 bis 4 bewertet werden:

0 = das Symptom ist gar nicht vorhanden
1 = das Symptom ist wenig ausgeprägt
2 = das Symptom ist mittel ausgeprägt
3 = das Symptom ist stark ausgeprägt
4 = das Symptom ist extrem stark ausgeprägt

Zum Ausschluss einer möglichen Fehlbewertung durch die Probanden wurden zusätzlich die Symptome Ohrgeräusch und Sehstörungen abgefragt, die bei Panikattacken nicht auftreten.

In die Auswertung gingen die Summe der Intensität der berichteten Symptome (Summe PSS), mit einer möglichen maximalen Bewertung von 80 Punkten, sowie die Anzahl der positiv bewerteten Symptome (Symptome PSS), mit einer möglichen maximalen Punktzahl von 20, in die Auswertung mit ein.

Der API-Score und der PSS-Score wurden um 9.55 Uhr (Baseline) vor der CCK-4-Injektion, um 10.05 Uhr unmittelbar nach der Injektion (max), um 10.10 Uhr, 10.20 Uhr 10.30 Uhr und 11.00 Uhr durch Befragung der Probanden ermittelt.

Als Panik-Kriterium wurde ein Anstieg von mindestens 14 Punkten gegenüber dem Ausgangswert im API-Score gefordert.

Vor und nach Injektion von CCK-4 wurden die Probanden zum Zeitpunkt 10.55 Uhr und 10.05 Uhr zusätzlich aufgefordert, die Kriterien „maximale Angst“ (**Angst %**) und „maximale Anspannung“ (**Anspannung %**) auf einer Prozentskala von 0 bis 100 zu bewerten. Dabei wurden die Teilnehmer aufgefordert, vergleichend mit normalen Stresssituationen ihr Befinden zu bewerten.

API-Score	
1.	Verspüren Sie ein Ohnmachtgefühl?
2.	Haben Sie Angst zu sterben?
3.	Sind Sie insgesamt furchtsam?
4.	Haben Sie Herzklopfen?
5.	Haben Sie Atembeschwerden oder atmen Sie schneller?
6.	Haben Sie Harndrang?
7.	Haben Sie Stuhldrang?
8.	Fühlen Sie sich benommen oder schwindlig?
9.	Fühlen Sie sich verwirrt?
10.	Kommt Ihnen etwas unwirklich vor?
11.	Kommt Ihnen Ihr Körper oder ein Teil des Körpers wie lösgelöst vor?
12.	Ist es schwierig für Sie sich zu konzentrieren?
13.	Schwitzen Sie?
14.	Ist es schwierig für Sie zu sprechen?
15.	Wäre jetzt Ihre Arbeitsfähigkeit reduziert?
16.	Empfinden Sie irgendein Beben, Zittern oder Zucken?
17.	Ist Ihnen übel?
18.	Haben Sie Magen-Darm-Beschwerden?
19.	Verspüren Sie ein Gefühl der Schwäche?
20.	Verspüren Sie einen trockenen Mund?
21.	Schlägt Ihr Herz schneller oder unregelmäßiger?
22.	Sind Sie kurzatmig oder verspüren Sie Atemnot?
23.	Haben Sie Schmerzen oder Beklemmungsgefühle in der Brust oder befürchten Sie zu ersticken?
24.	Haben Sie Angst die Kontrolle zu verlieren oder befürchten Sie verrückt zu werden?
25.	Haben Sie Hitzewallungen oder Kälteschauer?
26.	Haben Sie Taubheitsgefühle oder Kribbelgefühle?

PSS-Score	
1.	Dyspnoe
2.	Palpitationen
3.	Schwitzen
4.	Ohnmachtgefühl
5.	Übelkeit oder Schwindel
6.	Ängstlichkeit
7.	Brustschmerz
8.	Parästhesien
9.	Hitze- oder Kälteschauer
10.	Angst verrückt zu werden
11.	Angst die Kontrolle zu verlieren
12.	Angst zu sterben
13.	Zittern oder Unruhe
14.	Erstickungsgefühl
15.	Gastrointestinale Beschwerden
16.	Gefühl von Losgelöstsein oder Unwirklichkeit
17.	Starre oder Krämpfe
18.	Kopfschmerzen

Tabelle 2 und 3: API- und PSS-Score Einzelsymptome

2.5 Physiologische Kriterien

Die Herzfrequenz wurde kontinuierlich während der gesamten Untersuchung abgeleitet. In die Auswertung wurden die Werte für Herzfrequenz und Blutdruck vor CCK-4-Gabe um 9.59 Uhr (-1 min), der Maximalwert unmittelbar nach CCK-4-Injektion (max), sowie um 10.05 Uhr (+5min), 10.10 Uhr (+10 min) und 10.20 Uhr (+20 min) in die Auswertung miteinbezogen.

2.6 Neuroendokrinologische Kriterien

Zur Bestimmung der Plasmacortisol- und ACTH-Spiegel wurde das Blut über die periphere Verweilkanüle abgenommen. Dazu wurde die Kochsalzperfusion kurzzeitig unterbrochen, das zunächst aus dem Perfusionschlauch verdünnt gewonnene Blut verworfen und schließlich 20 ml Blut gewonnen.Nach weiterer Aufbereitung wurden die Proben zunächst bei –80°C (ACTH) bzw. –30°C (Cortisol) gelagert und schließlich gemeinsam ausgewertet.

Die ACTH-Serumkonzentration wurde mittels eines kommerziell erhältlichen chemoluminiszierenden Immunassays (ACTH 100T Kit, Nichols Institute Diagnostics, San Juan Capistrano, USA) bestimmt. Die untere Nachweisgrenze lag bei 0.11 pmol/l, die Intra-Assay- und Inter-Assay-Variabilitätskoeffizienten betrugen 3.8% und 7.0%.

Die Serumkonzentration von Cortisol wurde mittels eines kommerziellen Radioimmunassays (Cortisol-RIA, Diagnostic Products Corporation Biermann, Bad Nauheim, Deutschland) mit einer Sensitivität von 8,28 nmol/l ermittelt. Die Intra-Assay-Variabilität betrug 2.4%, der Inter-Assay-Variabilitätskoeffizient betrug 6.4%.

Die Blutentnahmen erfolgten um 9.59 Uhr (-1 min), 10.05 Uhr (+5min), 10.10 Uhr (+10 min) und 10.20 Uhr (+20 min).

2.7 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde mittels SPSS für Windows (Release 10.0.5, SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA) durchgeführt. Die Ergebnisse wurden als Mittelwerte und Standardfehler des Mittelwertes (SEM) ausgedrückt.

Um Baselinedifferenzen zwischen den beiden Gruppen auszuschließen, wurden die demographischen, die psychopathologischen, die physiologischen und die neuroendokrinologischen Daten einer einfaktoriellen ANOVA unterzogen.

Zur Evaluation eines signifikanten Behandlungseffektes wurde eine Univarianzanalyse (ANOVA-Prozedur) für Messwiederholungen mit dem Innersubjektfaktor Zeit (Untersuchungstag) und dem Zwischensubjektfaktor Behandlung (ALP/PLA) durchgeführt.
Im Falle signifikanter Ergebnisse wurde für den Faktor Behandlung eine Post-hoc-Analyse mittels des Student-t-Tests angeschlossen.
Bei der Auswertung der Hormonkonzentrationen wurden diese als Mittelwerte mit zugehörigen Standardfehlern der Mittelwerte angegeben.
Die Gesamt-Cortisol- und Gesamt-ACTH-Konzentrationen wurden in Form von der Flächenintegrale der Hormonkonzentration (AUC= Area under the Curve) nach der Simpson-Regel berechnet.
Zur Evaluation eines signifikanten Behandlungseffektes auf diese AUC-Werte wurde ebenfalls eine ANOVA-Prozedur für Messwiederholungen mit dem Innersubjektfaktor Zeit (Untersuchungstag) und dem Zwischensubjektfaktor Behandlung (ALP/PLA) durchgeführt. Im Falle signifikanter Zeiteffekte wurde eine Post-hoc-Analyse mittels des Student-t-Tests angeschlossen.
Zur Reduktion der großen Streubreite bei den neuroendokrinologischen Daten wurde eine „Log-Transformation“ ($x^*=\ln[x]$) durchgeführt. Als Signifikanzniveau wurde Alpha = 0.05 definiert.

3 Ergebnisse

3.1 Probandenauswahl

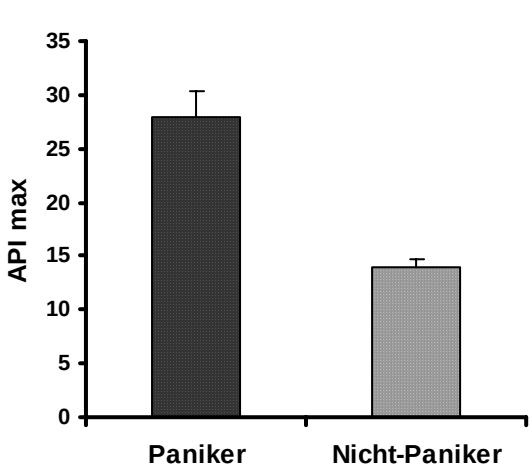
Um die Auswirkung einer Alprazolamgabe auf die CCK-4-vermittelte Paniksymptomatik adäquat prüfen zu können wurden in die Auswertung nur diejenigen Probanden eingeschlossen, die auf die erstmalige Verabreichung von CCK-4 mit einer ausreichenden Paniksymptomatik reagierten. Als Panikkriterium wurde ein Anstieg im API-Score gegenüber dem Baselinewert von mindestens 14 Punkten, sowie eine mindestens moderate (Punktwert $\geq$ 2) Angstsymptomatik im PSS-Score gefordert.

Insgesamt reagierten 26 von 30 Probanden mit einer ausreichenden Angstsymptomatik auf die erstmalige Verabreichung von CCK-4 und wurden somit in die Auswertung eingeschlossen.

Die Gruppe der Nicht-Paniker umfasste nur männliche Probanden, die sich hinsichtlich Alter ($F(1,28)=0.44$, $p=.51$) und Angstniveau in den API-Baselinewerten ($F(1,28)=2.08$, $p=.16$), nicht signifikant von der Gruppe der Paniker unterschieden.

Der maximale API-Score betrug in der Nicht-Panikergruppe 14 ± 0.8 Punkte, in der Gruppe der Paniker dagegen 27.96 ± 2.03, womit sich ein hochsignifikanter Unterschied ergab ($F(1,28)=6.0$, $p<.001$).

Ebenso unterschieden sich die erreichten PSS-Scores (Nicht-Paniker: 10 ± 1.47, Paniker: 19.8 ± 1.94) und die Anzahl der positiv gewerteten PSS-Symptome (Nicht-Paniker: 6 ± 1.22, Paniker: 9,62 ± 0.62) zwischen den beiden Gruppen signifikant (PSS-Score: $F(1,28)=2.58$, $p=.001$, PSS-Symptome: $F(1,28)=4.91$, $p=.05$).



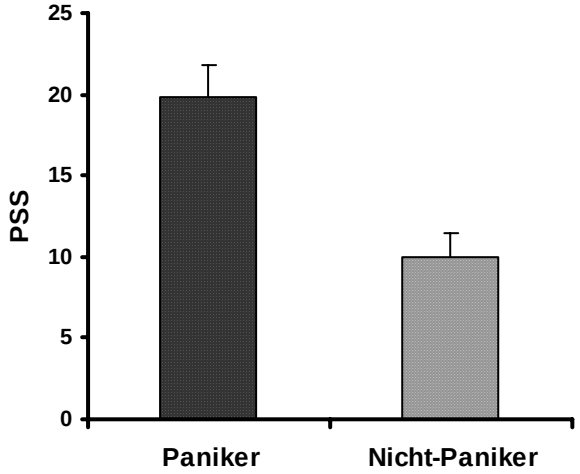


Abb. 6 und 7: Gruppenvergleich Paniker und Nicht-Paniker
Maximal erreichter API-Score (API max) und PSS-Score (PSS) nach erster CCK-4-Provokation in der Gruppe der Paniker (n=26) und Nicht-Paniker (n=4)

3.2 Charakterisierung der eingeschlossenen Probanden

Die Gruppe der eingeschlossenen Probanden umfasste 13 Placebo-behandelte (PLA-Gruppe)und 13 Alprazolam-behandelte (ALP-Gruppe) Probanden.

Diese beiden Gruppen unterschieden sich weder hinsichtlich demographischer (Alter: ALP: 22.62 ± .69, PLA: 24.31 ± .97, $F(1,24)=2.01$ $p=.17$) noch psychometrischer Daten bei der ersten CCK-4-Challenge.

Es zeigten sich keine Unterschiede zwischen maximalem API-Score (API max) ($F(1,24)=.34$ $p=.57$), Anstieg im API-Score gegenüber dem Baselinewert (delta API) ($F(1,24)=2.01$, $p=.17$), im PSS-Score ($F(1,24)=.05$, $p=.83$), in der Anzahl der positiv bewerteten PSS-Symptome ($F(1,24)=.00$, $p=1,0$) und auch keine Unterschiede innerhalb der Bewertungen der Prozentskalen für Angst (Angst %) ($F(1,24)=1.24$, $p=.28$) oder Anspannung (Anspannung %) ($F(1,24)=.56$, $p=.46$).

	Alprazolam (n=13)		Placebo (n=13)			
	MW	SEM	MW	SEM	F-Wert	p
API-Score	29.2	2.6	26.8	3.1	.34	.57
Delta-API	26.38	2.1	25	2.84	2.01	.17
PSS-Score	20.3	2.6	19.4	3.2	.05	.83
PSS-Symptomzahl	9.6	0.7	9.6	1.0	.00	1.0
Angst %	48	6.1	40	5.0	1.24	.28
Anspannung %	51	6.6	44	5.7	.56	.46

Tabelle 4: Vergleich der Baselinewerte in der Alprazolam- und Placebogruppe

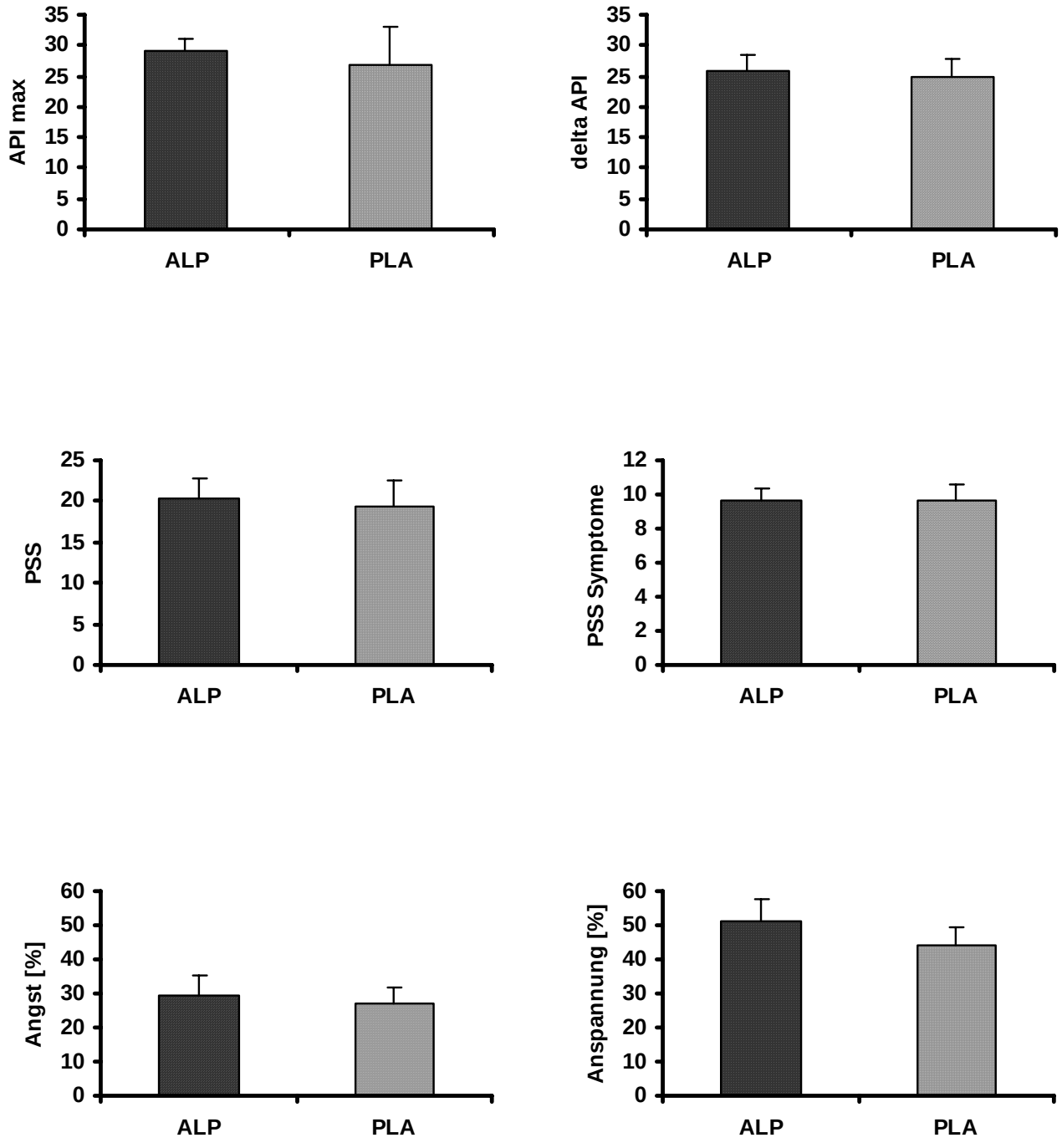


Abb. 8 bis 13: Vergleich psychometrischer Daten zwischen der ALP- und PLA- Gruppe nach erster CCK-4-Provokation
Maximaler API-Score (API max), Anstieg im API-Score (delta API), PSS-Score (PSS), Anzahl positiv gewerteter PSS-Symptome (PSS Symptome), Prozentskalen für Angst (Angst %) und Anspannung (Anspannung %) in der Alprazolam (ALP)- und Placebo (PLA)-behandelten Gruppe

3.3 API-Score

Am ersten Untersuchungstag (CCK-1) konnte nach Injektion von CCK-4 ein steiler **Anstieg des API-Scores gegenüber dem Baselinewert** verzeichnet werden. In der ALP-Gruppe stieg der API-Score von 2.77 ± .74 auf 29.15 ± 2.6 in der PLA-Gruppe von 1.77 ± .46 auf 26,77 ± 3.15.
Dieser Anstieg war in beiden Gruppen im Vergleich zum Ausgangswert hochsignifikant (ALP: T(1,12)= -12.1, p<.001, PLA: T(1,12)= -8.8, p<.001).

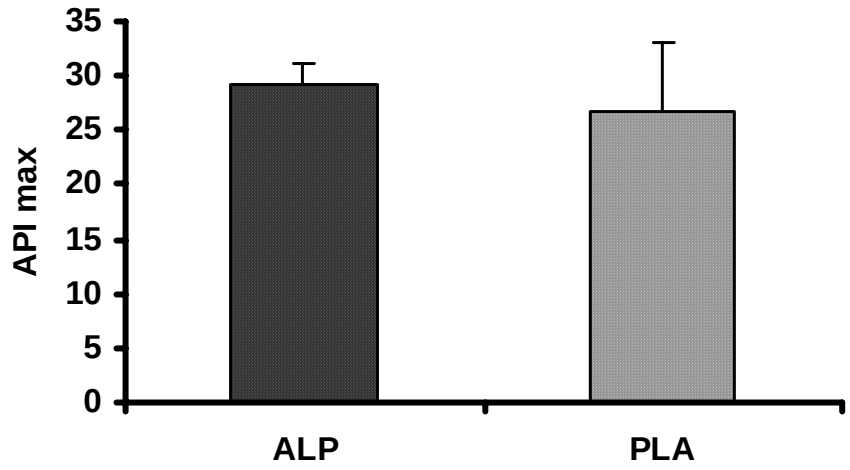


Abb.14: Maximal erreichter API-Score nach erster CCK-4-Provokation
(API max) in der Alprazolam (ALP)- und Placebo (PLA)-behandelten Gruppe

Die **mittleren maximal erreichte Summenwerte** im API-Score unterschieden sich dagegen zwischen den beiden Behandlungsgruppen (ALP: 29.15 ± 2.6; PLA: 26.77 ± 3.15) nicht signifikant (F(1,24)= .34, p=.57).

Bereits zum nächsten Messzeitpunkt (10 min) konnte ein deutlicher und signifikanter Rückgang der induzierten Paniksymptomatik beobachtet werden. Sowohl in der ALP-Gruppe, als auch in der PLA-Gruppe sank der API-Score auf 1.54 ± .433 bzw. auf 1.54 ± .7 (ALP: T(1,12)= -5.22, p<.001, PLA: T(1,12)= -7.2, p<.001).
Zu keinem späteren Messzeitpunkt konnte ein signifikanter Wiederanstieg des API-Scores verzeichnet werden.

Am zweiten Untersuchungstag (CCK-2) konnte nach CCK-4-Injektion wiederum ein steiler **Anstieg des API-Scores gegenüber dem Baselinewert** beobachtet werden. In der ALP-Gruppe stieg der API-Score von 1.85 ± .67 auf 13.08 ± 2.38, in der PLA-Gruppe von 0.77 ± .38 auf 20.1 ± 2.56.

Dieser Anstieg war innerhalb der jeweiligen Gruppen signifikant (ALP: $T(1,12)=-5.22$, $p<.001$, PLA: $T(1,12)=-7.2$, $p<.001$) gegenüber dem Baselinewert.

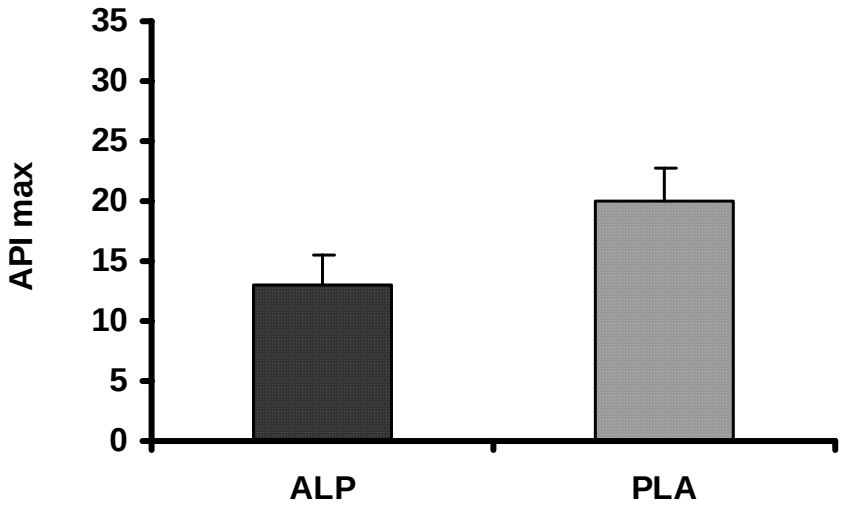


Abb. 15: Maximal erreichter API-Score nach zweiter CCK-4-Provokation (API max) in der Alprazolam (ALP)- und Placebo (PLA)-behandelten Gruppe

Auch an diesem Untersuchungstag zeigte sich 10 Minuten nach CCK-4-Injektion bereits ein deutlicher und signifikanter Rückgang der induzierten Paniksymptomatik, mit annäherndem Erreichen des Ausgangsniveaus des API-Scores (ALP 1.92 ± .33, PLA 0.85 ± .27).

Eine Univarianzanalyse mit dem Innersubjektfaktor Zeit und dem Zwischensubjektfaktor Art der Behandlung ergab einen signifikanten Zeit x Behandlungseffekt für den maximal erreichten API-Score (API max) ($F(1,24)=7.30$, $p=.012$), und für die Differenz zwischen Baseline- und Maximalwert (delta API) ($F(1,24)=9.82$, $p=.005$).

Durch die **Behandlung** sank der **maximal erreichte, mittlere API-Score** in der Verumgruppe signifikant um 54% von 29.2 Punkte auf 13.1 Punkte, während der API-Score in der Placebo-Gruppe lediglich um 24% von 26.8 Punkte auf 20.1 Punkte absank. Somit konnte ein signifikanter Behandlungseffekt nachgewiesen werden ($F(1,24)=11.26$, $p=.003$).

Eine durchgeführte Post-hoc-Analyse zeigte einen signifikanten Unterschied bei der zweiten CCK-Provokation für Delta API ($T=-2.35$, $p=.027$).

Die Post-hoc-Analyse des maximal erreichten API-Scores nach der zweiten CCK-4-Gabe zeigte einen Trend zu Signifikanz, ohne diese jedoch zu erreichen ($T=-2.0$, $p=.057$).

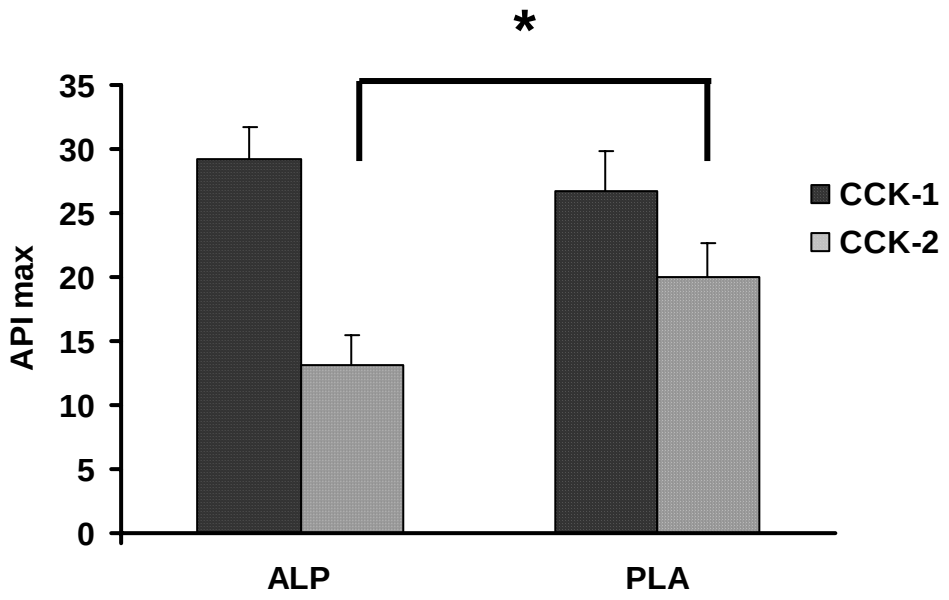


Abb. 16: Gruppenvergleich maximal erreichter API-Score nach CCK-4-Provokation
(API max) in der Alprazolam(ALP)- und Placebo (PLA)- behandelten Gruppe vor (CCK-1) und nach (CCK-2) Behandlung

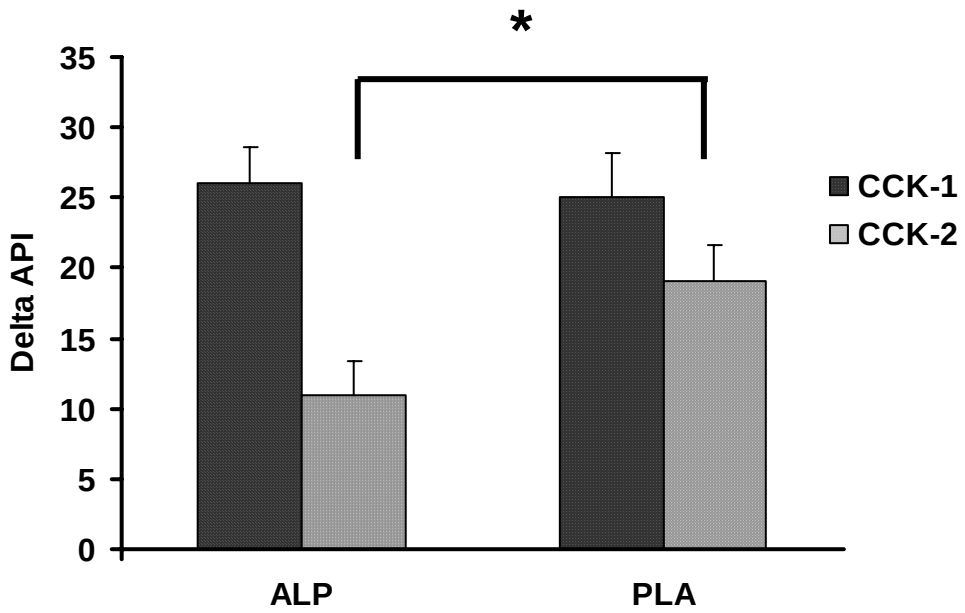


Abb. 17: Gruppenvergleich Anstieg des API-Scores nach CCK-4-Provokation
(Delta API) Anstieg vom Baselinewert auf Maximalwert in der Alprazolam- (ALP) und Placebo (PLA)-behandelten Gruppe vor (CCK-1) und nach (CCK-2) Behandlung

3.4 PSS-Score

Am ersten Untersuchungstag (CCK-1) erreichte der **mittlere Summenwert des PSS-Scores** in der ALP-Gruppe 20.2 ± 2.7 Punkte und in der PLA-Gruppe 19.38 ± 2.6 Punkte, somit unterschieden sich die beiden Behandlungsgruppen nicht signifikant (F(1,24)=.05, p=.83).

Dabei werteten sowohl die Probanden der Verum- als auch der Placebo-Gruppe im Mittel 9.62 (ALP: ± .73, PLA ± 1) **PSS-Symptome** positiv.

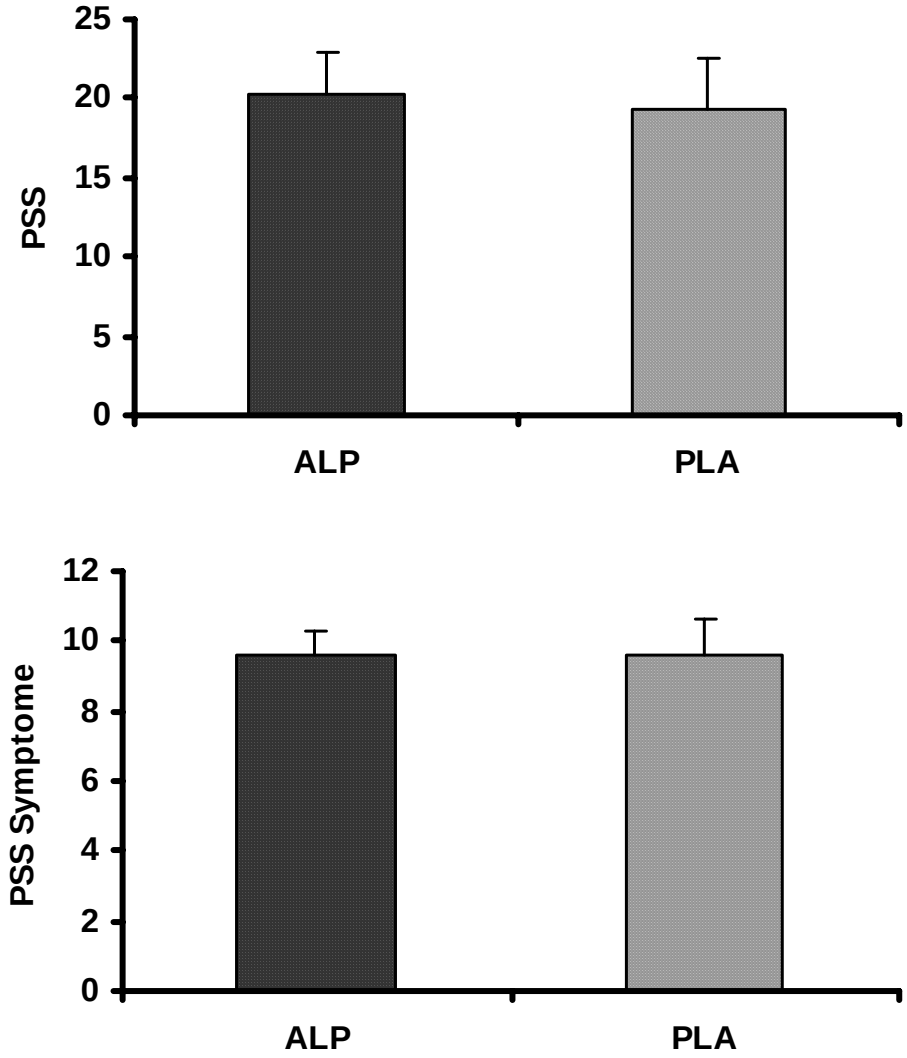


Abb. 18 und 19: Maximal erreichter PSS-Score und PSS-Symptomzahl nach erster CCK-4-Provokation
Summe im PSS-Score (PSS) und Anzahl positiv gewerteter Symptome (PSS-Symptome) in der Alprazolam (ALP)- und Placebo (PLA)-behandelten Gruppe

Am zweiten Untersuchungstag (CCK-2) sank der **mittlere PSS-Score** in der ALP-Gruppe auf 8.2 ± 1.9, in der PLA-Gruppe dagegen nur auf 14.2 ± 2.0 Punkte.

Die Anzahl positiv bewerteter **Symptome** sank in der ALP-Gruppe auf 5.3 ± .9 Symptome und blieb in der PLA-Gruppe annähernd konstant mit 8.1 ± 1.0 positiv gewerteter Symptome.

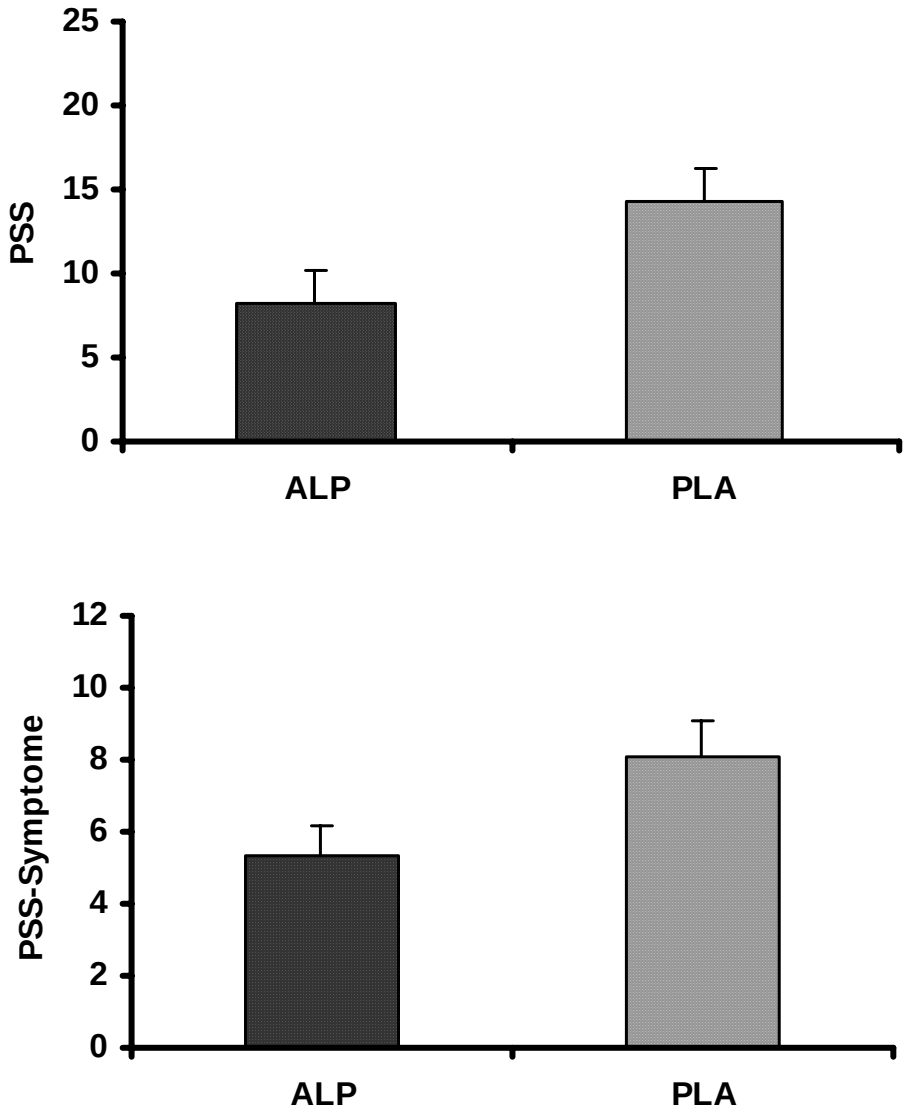


Abb. 20 und 21: Maximal erreichter PSS-Score und PSS-Symptomzahl nach zweiter CCK-4-Provokation
Summe im PSS-Score (PSS) und Anzahl positiv gewerteter Symptome (PSS-Symptome) in der Alprazolam (ALP)- und Placebo (PLA)-behandelten Gruppe

Eine Univarianzanalyse mit dem Innersubjektfaktor Zeit und dem Zwischensubjektfaktor Art der Behandlung ergab einen signifikanten Zeit x Behandlungseffekt für den Summenwert ($F(1,24)=5.48$, $p=.028$) als auch für die Anzahl berichteter Symptome ($F(1,24)=6.45$, $p=.018$).

Es zeigte sich ein **signifikanter Behandlungseffekt** mit Absinken des mittleren PSS-Summenwertes um 60 % in der Verumgruppe, während in der Placebo-Gruppe lediglich eine Reduktion von 24% erreicht wurde ($F(1,24)=9.93$, $p=.004$).

Ebenso wurde in der Post-hoc-Analyse sowohl für den Summenwert ($T= -2.14$, $p=.043$), als auch für die Symptomanzahl ($T=-2.21$, $p=.037$) Signifikanz erreicht.

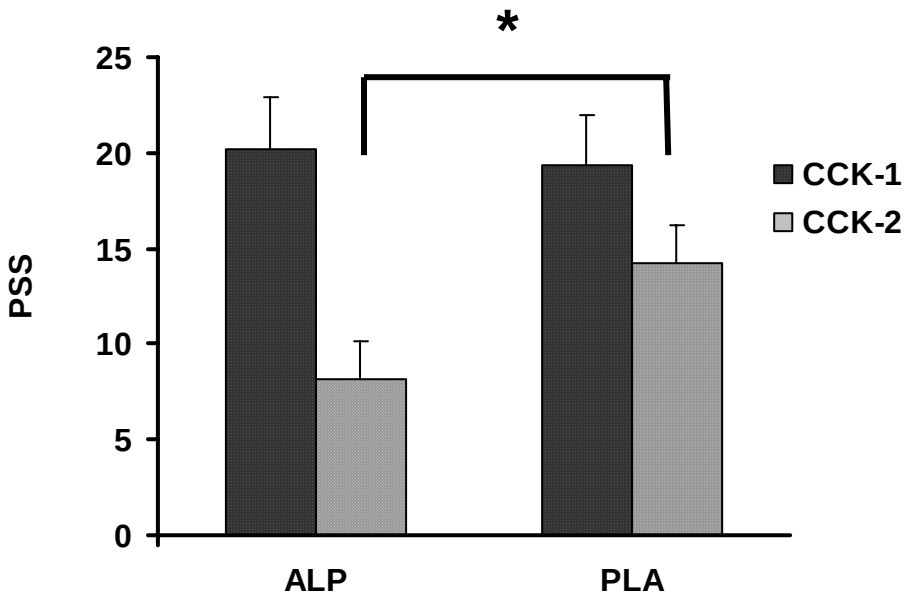


Abb. 22: Gruppenvergleich maximal erreichter PSS-Score
PSS-Summenwert (PSS) nach CCK-4-Provokation in der Alprazolam (ALP)- und Placebo (PLA)- behandelten Gruppe vor (CCK-1) und nach (CCK-2) Behandlung

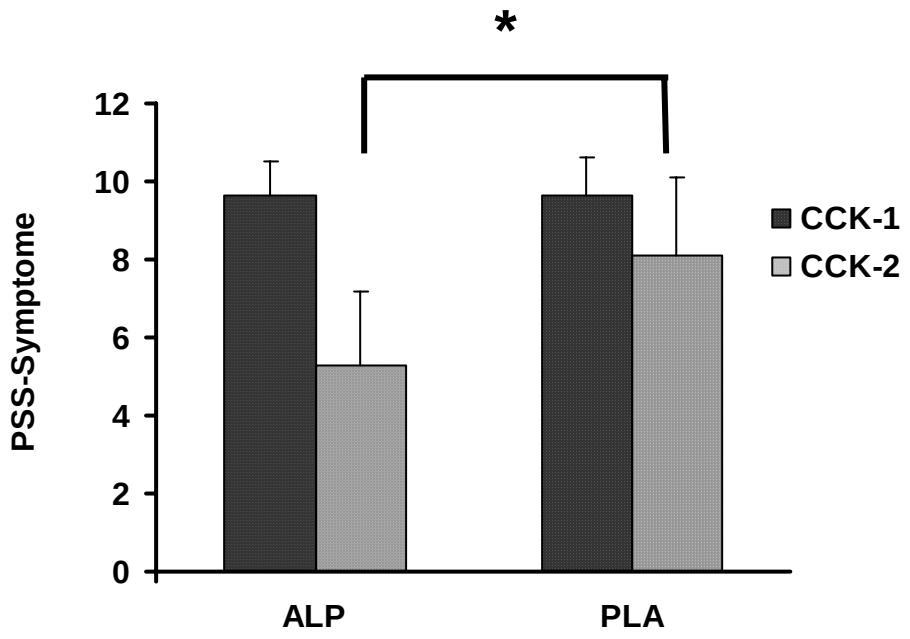


Abb. 23: Gruppenvergleich PSS-Symptome
Anzahl positiv gewerteter PSS-Symptome (PSS Symptome) nach CCK-4-Provokation in der Alprazolam (ALP)- und Placebo (PLA) - behandelten Gruppe vor (CCK-1) und nach (CCK-2) Behandlung

3.5 Skalen für Angst und Anspannung

Am ersten Untersuchungstag (CCK-1) wurde das Kriterium **Angst** von den Probanden der ALP-Gruppe mit 48 ± 6.1 Prozent und von den Probanden der PLA-Gruppe mit 40 ± 5.0 Prozent bewertet. Hierbei zeigte sich zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied (F1,24)=1.24, p=.28).

Am zweiten Untersuchungstag (CCK-2) zeigte sich bei den mit Alprazolam vorbehandelten Probanden eine Reduktion der Bewertung um 65% (auf 17 ± 5.1%), in der Placebogruppe konnte dagegen nur eine Reduktion um 25 % (auf 30 ± 5.3 %) beobachtet werden.

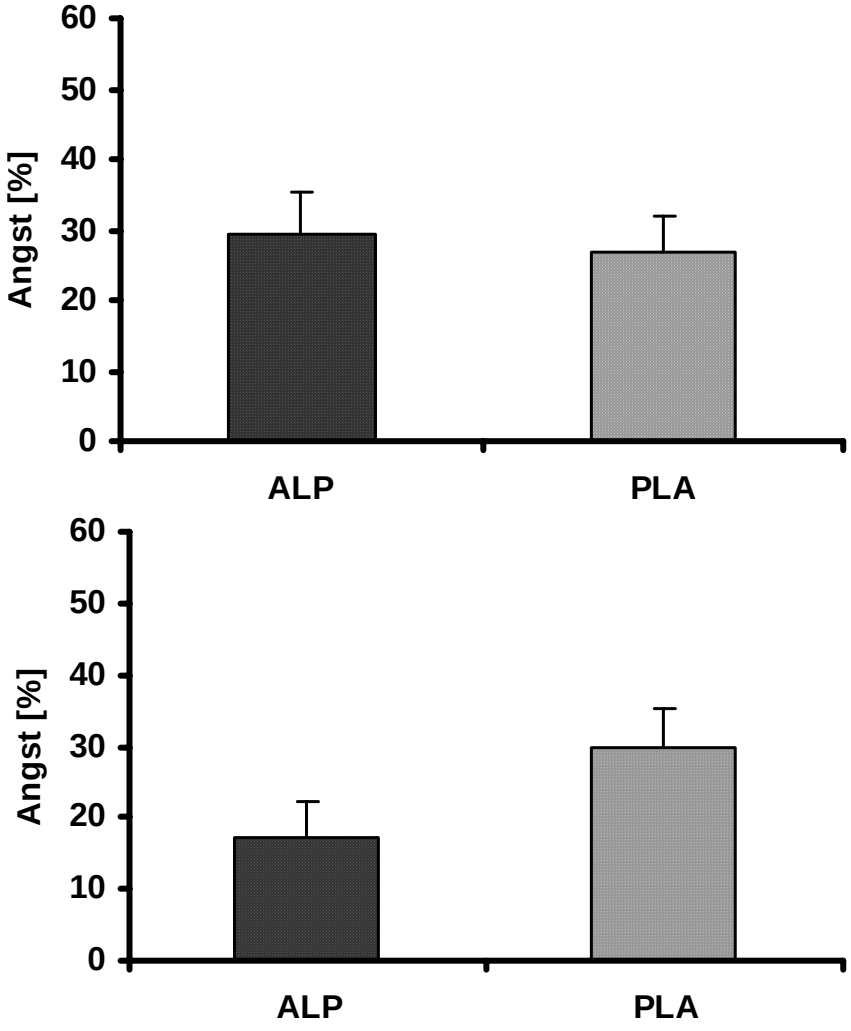


Abb. 24 und 25: Gruppenvergleich Skalenbewertung für das Kriterium Angst (Angst %) nach CCK-4-Provokation vor (oben) und nach (unten) Behandlung in der Alprazolam (ALP)- und Placebo (PLA)- behandelten Gruppe

In der durchgeführten Univarianzanalyse ergab sich sowohl ein signifikanter Zeit x Behandlungseffekt ($F(1,24)=8.57$, $p=.007$) als auch ein signifikanter Zeiteffekt ($F(1,24)=28.2$, $p<.001$).

Die durchgeführte Post-hoc-Analyse ergab dagegen keine statistische Signifikanz.

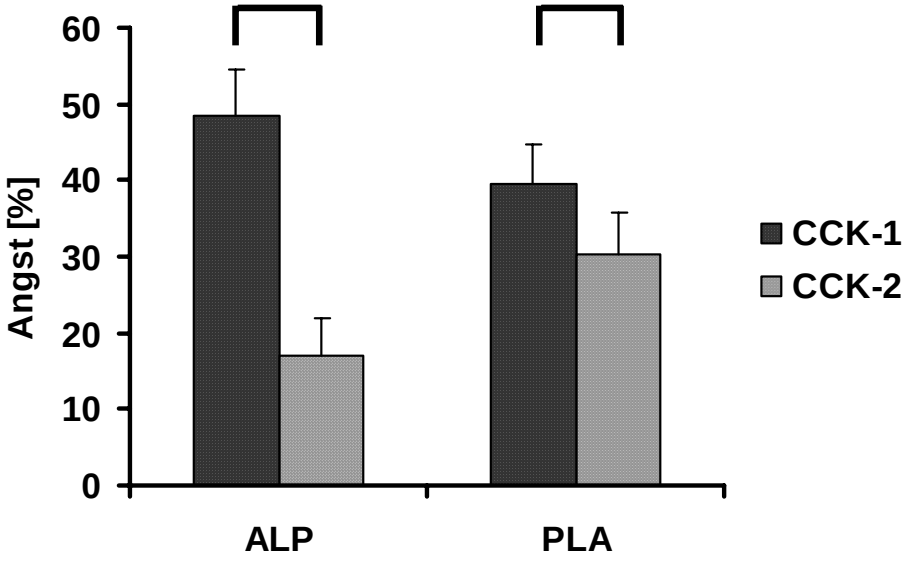


Abb. 26: Gruppenvergleich Skalenbewertung für das Kriterium Angst
(Angst %) nach CCK-4-Provokation vor (CCK-1) und nach (CCK-2) Behandlung in der Alprazolam (ALP)- und Placebo (PLA)-behandelten Gruppe

Das Kriterium **Anspannung** wurde am ersten Untersuchungstag (CCK-1) mit 51 ± 6.6 in der ALP- Gruppe und mit 44 ± 5.7 in der PLA-Gruppe bewertet.

Nach Behandlung zeigte sich am zweiten Untersuchungstag (CCK-2) eine deutliche Reduktion um 49% in der Alprazolam-behandelten Gruppe (auf 26 ± 5.1%), in der Placebogruppe dagegen nur eine Reduktion um 9 % (auf 40 ± 5.4 %).

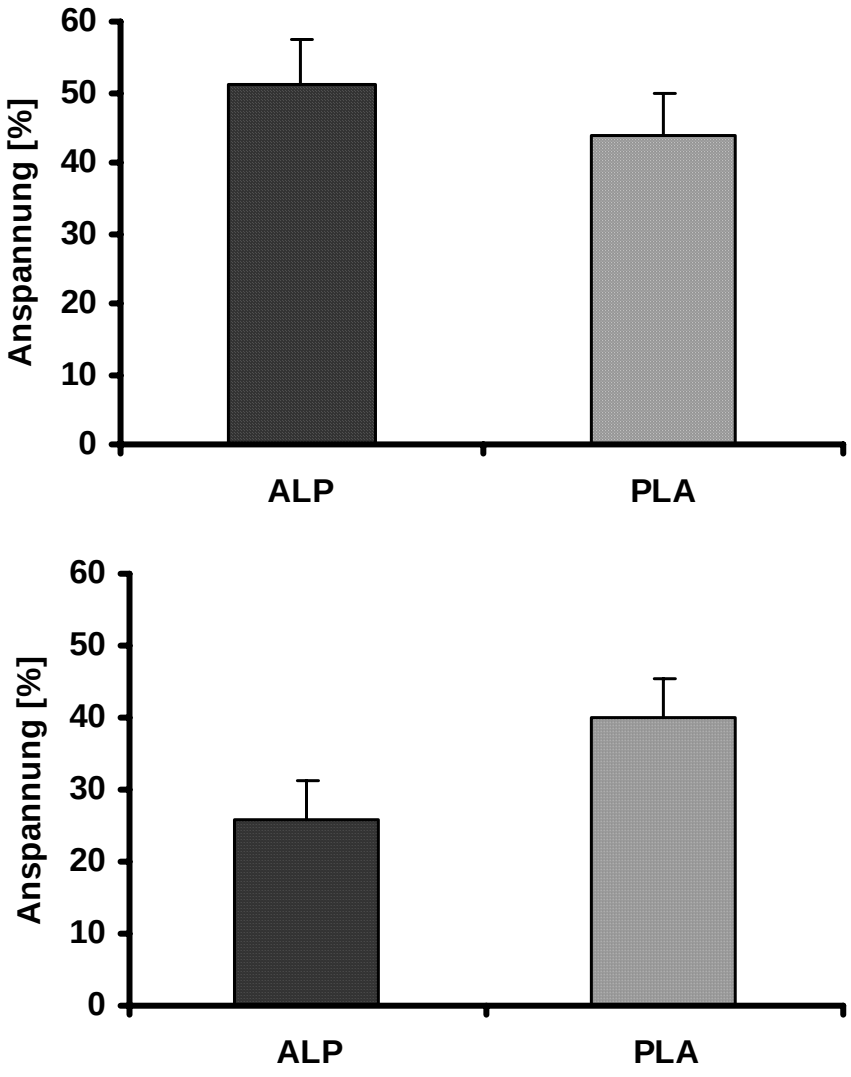


Abb. 27 und 28: Gruppenvergleich Skalenbewertung für das Kriterium Anspannung
(Anspannung %) nach CCK-4-Provokation vor (oben) und nach (unten) Behandlung in der Alprazolam (ALP)- und Placebo (PLA)- behandelten Gruppe

Auch für das Kriterium Anspannung zeigte sich in der Univarianzanalyse ein signifikanter Zeit x Behandlungseffekt (F(1,24)=7.03, p=.014).

Allerdings konnte auch für das Kriterium Anspannung keine Signifikanz im Post-hoc-t-Test erreicht werden.

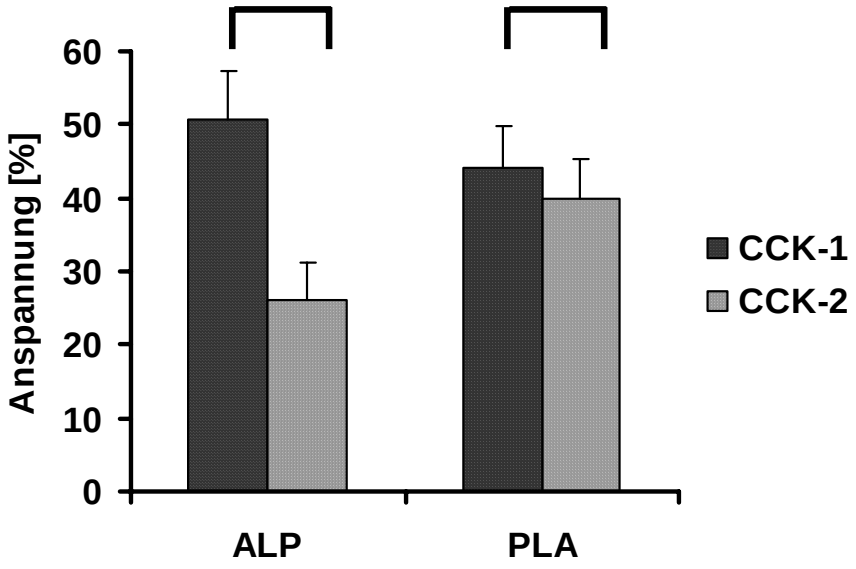


Abb. 29: Gruppenvergleich Skalenbewertung für das Kriterium Anspannung (Anspannung %) nach CCK-4-Provokation vor (CCK-1) und nach (CCK-2) Behandlung in der Alprazolam (ALP)- und Placebo (PLA)-behandelten Probandengruppe

3.6 Physiologische Parameter

Die beiden Behandlungsgruppen unterschieden sich hinsichtlich der **mittleren Herzfrequenz vor CCK-4-Gabe** (-1 min) weder am ersten (ALP: 72 ± 4.9/min; PLA: 67 ± 5.0/min) noch am zweiten (ALP: 74 ± 5.0/min; PLA: 69 ± 4.2/min) Untersuchungstag (CCK1: $F(1,24)=.56$, $p=.46$; CCK2: $F(1,24)=.44$, $p=.52$).

Nach **Injektion von CCK-4** stieg die **mittlere Herzfrequenz** an beiden Untersuchungstagen in beiden Gruppen peakförmig für kurze Zeit (max) an, erreichte aber bereits fünf Minuten nach Injektion wieder den Ausgangswert.

Am ersten Untersuchungstag (CCK-1)konnte ein Anstieg von 72/min auf 116.1 ± 6.1/min in der ALP-Gruppe und von 67 auf 108 ± 5.7/min in der PLA-Gruppe beobachtet werden.

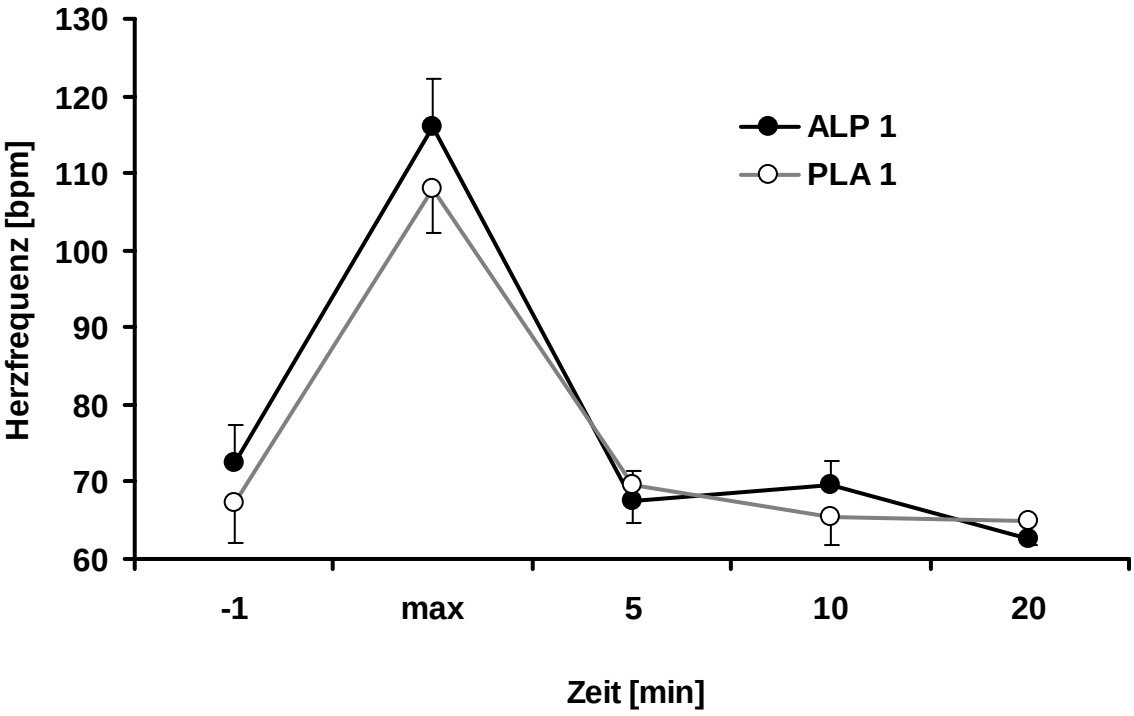


Abb. 30: Herzfrequenz im Verlauf am ersten Untersuchungstag
(-1 min vor CCK-4-Gabe bis 20 min nach Provokation) in der Alprazolam (ALP 1 -•-) -Gruppe und in der Placebo (PLA 1 -o-)-Gruppe

Nach Behandlung am zweiten Untersuchungstag (CCK-2) wurde in der ALP-Gruppe ein Anstieg der mittleren Herzfrequenz von 74 ± 5.0/min auf 101,2 ± 6.5/min, in der PLA-Gruppe dagegen ein erneuter Anstieg von 69 ± 4.2/min auf 108 ± 5.4/min verzeichnet.

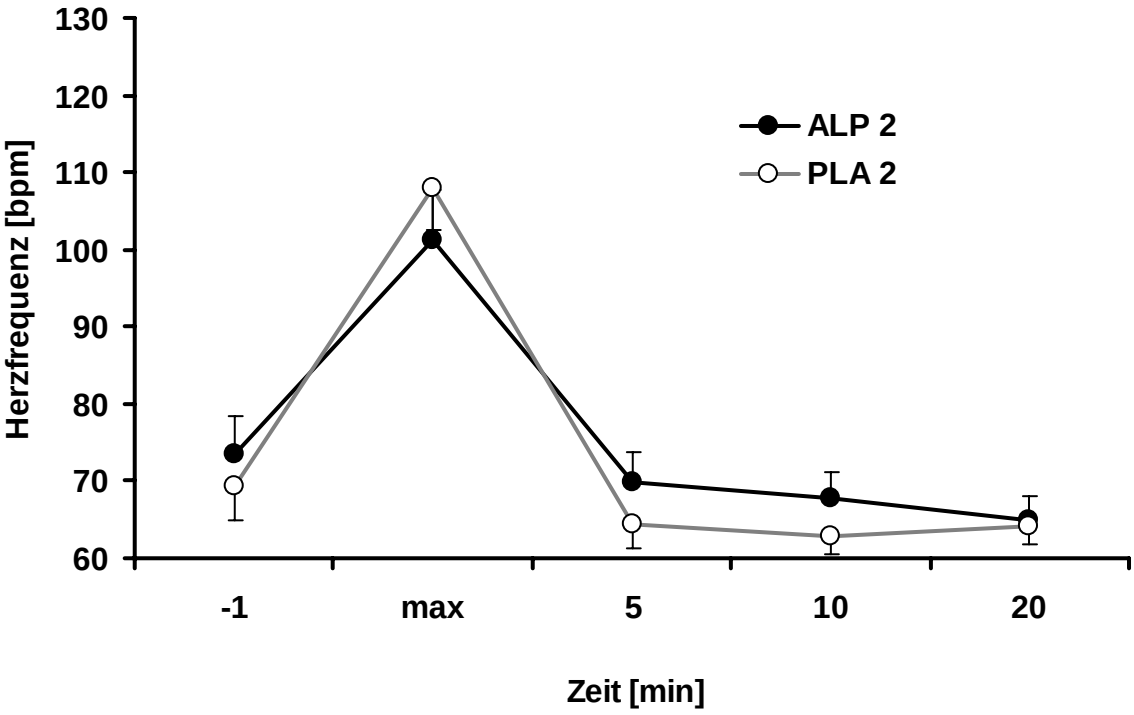


Abb. 31: Herzfrequenz im Verlauf am zweiten Untersuchungstag
(-1 min vor CCK-4-Gabe bis 20 min nach Provokation) in der Alprazolam (ALP 1 -●-) -Gruppe und in der Placebo (PLA 1 -o-)-Gruppe

Der peakförmige Anstieg der Herzfrequenz, nach Injektion von CCK-4, drückt sich in der durchgeführten Univarianzanalyse in einem signifikanten **Zeiteffekt** ($F(1,24)=7.72$, $p=.001$) aus.

Allerdings konnte auch hier ein signifikanter **Zeit x Behandlungseffekt** ($F(1,24)=7.72$, $p=.001$) zwischen den beiden Gruppen nachgewiesen werden.

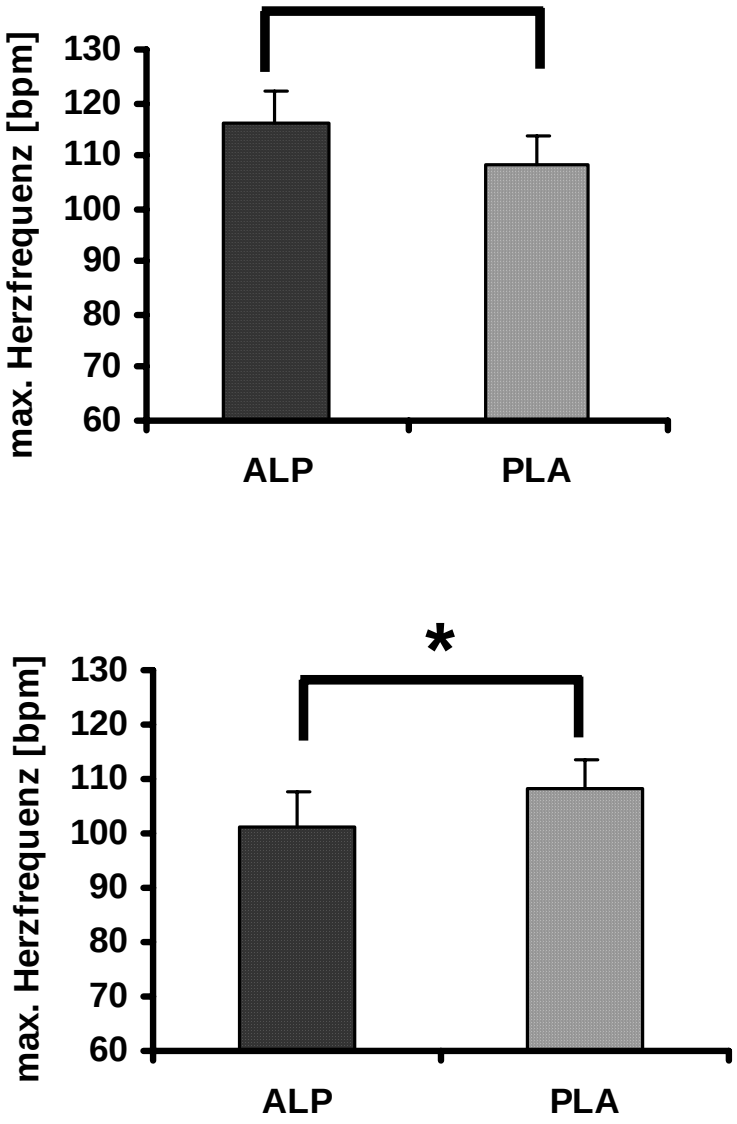


Abb. 32 und 33: Gruppenvergleich Maximale Herzfrequenz nach CCK-4-Injektion
Maximale Herzfrequenz nach CCK-4-Injektion vor (oben) und nach (unten) Behandlung in der Alprazolam (ALP)- und Placebo (PLA)- behandelten Gruppe

Der **mittlere systolische Blutdruckwert** unterschied sich zwischen den beiden Behandlungsgruppen zum Baselinezeitpunkt (-1 min) **vor CCK-4-Gabe** nicht signifikant (CCK1: ALP: 122 ± 2.7mmHg, PLA: 124 ± 5.4 mmHg, CCK2: ALP: 114 ± 2.6 mmHg, PLA: 123 ± 4.6 mmHg).

Nach **Gabe von CCK-4** stieg der **mittlere systolische Blutdruckwert** am ersten Untersuchungstag in beiden Gruppen peakförmig (ALP: 130 ± 2.1 mmHg, PLA: 134 ± 6.0 mmHg) über den Ausgangswert an, wobei das Maximum unmittelbar nach CCK-4-Injektion erreicht wurde (max). In der PLA-Gruppe wurde bereits fünf Minuten nach CCK-4-Injektion das Ausgangsniveau wieder erreicht (121 ± 6.3 mmHg), in der ALP-Gruppe dagegen erst 10 Minuten (123 ± 2.2 mmHg) nach Injektion.

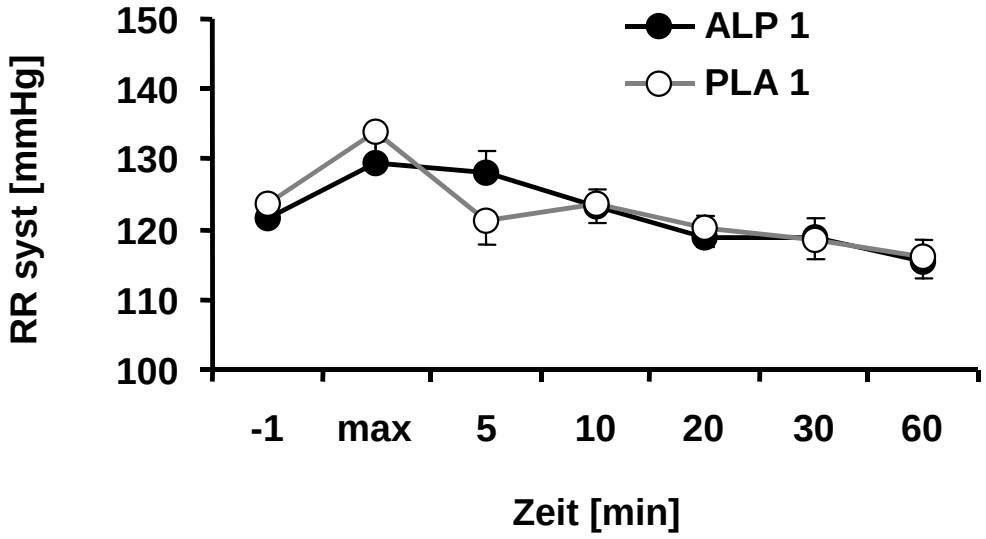


Abb. 34: Systolischer Blutdruckwert im Verlauf am ersten Untersuchungstag (-1 min vor CCK-4-Gabe bis 60 min nach Provokation) in der Alprazolam (ALP 1 -●-) -Gruppe und in der Placebo (PLA 1 -o-)-Gruppe

Auch am zweiten Untersuchungstag zeigte sich in beiden Gruppen ein steiler Anstieg des systolischen Blutdruck gegenüber dem Baselinewert von 114 ± 2.6 mmHg auf 122 ± 3.6 mmHg in der ALP-Gruppe und von 123 ± 4.6 mmHg auf 134 ± 4.3 mmHg in der PLA-Gruppe. Das Ausgangsniveau wurde dabei in der ALP-Gruppe bereits 5 Minuten nach Injektion erreicht (117 ± 3.3 mmHg), in der PLA-Gruppe dagegen erst nach zehn Minuten (122 ± 3.3mmHg).

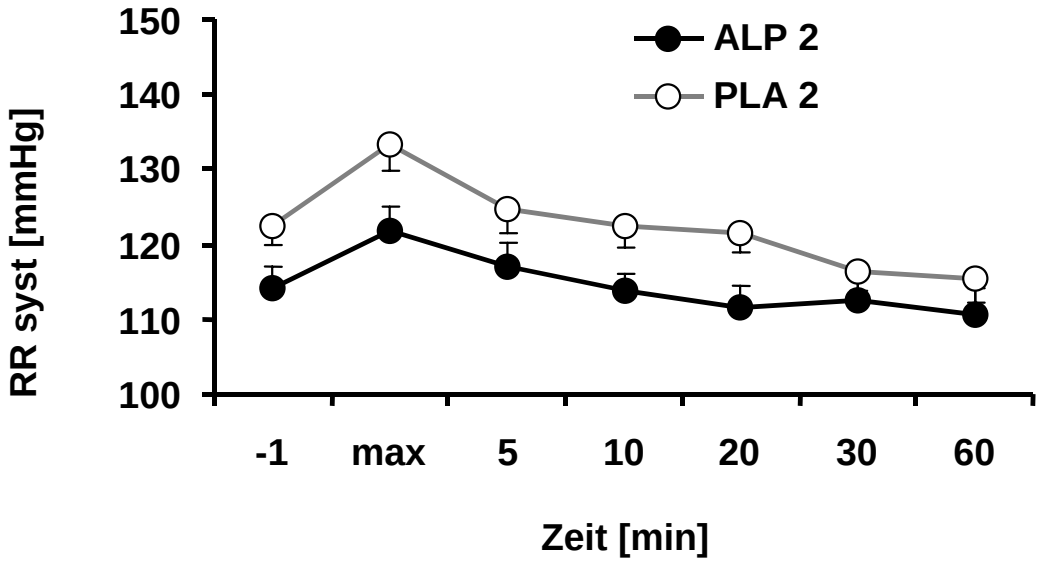


Abb. 35: Systolischer Blutdruckwert im Verlauf am zweiten Untersuchungstag
(-1 min vor CCK-4-Gabe bis 60 min nach Provokation) in der Alprazolam (ALP 1 -●-) -Gruppe und in der Placebo (PLA 2-o-)-Gruppe

Für den Maximalwert des systolischen Blutdrucks ergab sich in der durchgeführten Univarianzanalyse kein signifikanter Effekt zwischen den Gruppen. Allerdings zeigte sich fünf Minuten nach CCK-4-Provokation ein signifikanter **Zeit x Behandlungseffekt** (F(1,24)=9.7, p=.005).

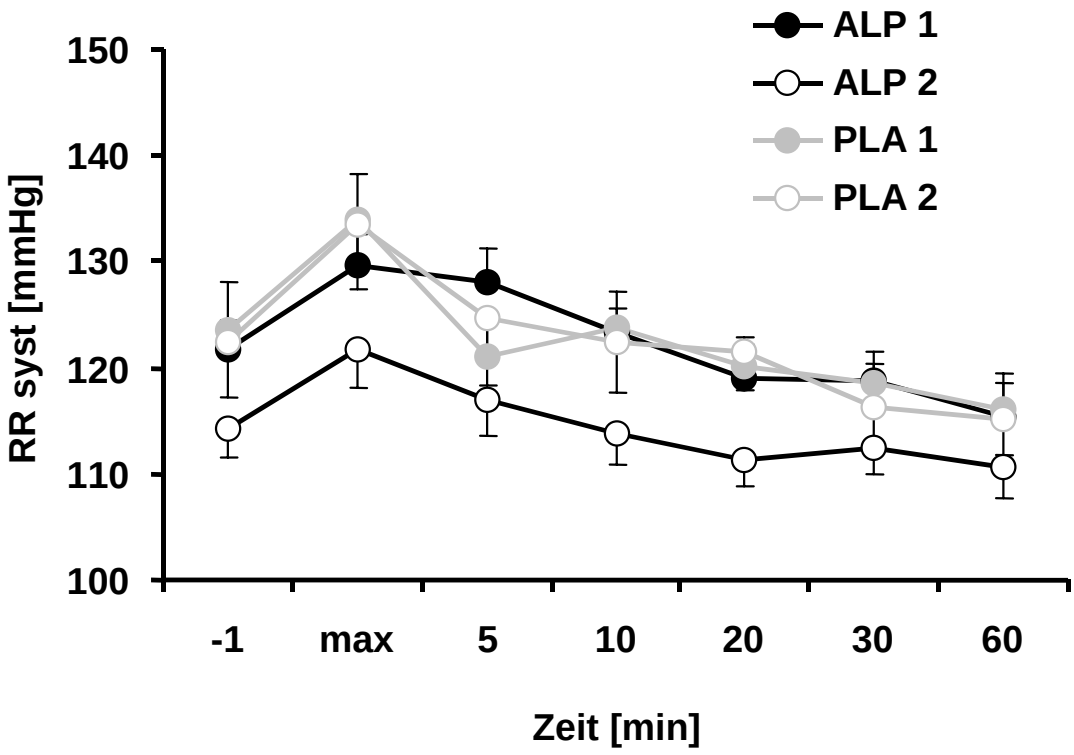


Abb. 36: Gruppenvergleich Systolischer Blutdruckwert im Verlauf
(-1 min vor CCK-4-Gabe bis 60 min nach Provokation) in der Alprazolam-Gruppe (vor Behandlung: ALP 1 -●- und nach Behandlung ALP 2 -o-) und in der Placebo-Gruppe (vor Behandlung PLA 1-●- und nach Behandlung PLA 2-o-)

3.7 Neuroendokrinologische Kriterien

3.7.1 Cortisol

Am ersten Untersuchungstag unterschieden sich die **mittleren Basalwerte** des Cortisolplasmaspiegels vor CCK-4-Gabe zwischen den beiden Behandlungsgruppen (ALP: 15.25 ± 2.08 µg/dl, PLA: 16.05 ± 2.64 µg/dl) nicht signifikant ($F(1,24)=.006$, $p=.928$).

Am zweiten Untersuchungstag lagen die **mittleren Basalwerte** tendenziell etwas niedriger als bei erster Provokation (ALP: 12.37 ± 1.86 µg/dl; PLA: 13.39 ± 2.75 µg/dl) aber auch hier konnte kein signifikanter Gruppenunterschied festgestellt werden ($F(1,24)=.001$, $p=.975$).

Nach Gabe von CCK-4 kam es am ersten Untersuchungstag zu einer deutlichen **Stimulation der Cortisolausschüttung**, wobei der maximale Anstieg der Cortisolplasmakonzentration 20 Minuten nach CCK-4-Injektion erreicht wurde (ALP: von 15.26 ± 2.08 µg/dl auf 20.4 ± 1.66 µg/dl, PLA: von 16.05 ± 2.64 µg/dl auf 17.91 ± 2.24 µg/dl).

Am zweiten Untersuchungstag wurde die CCK-4-induzierte Cortisolausschüttung durch die Vorbehandlung mit Alprazolam deutlich reduziert. Dabei zeigte sich in der ALP-Gruppe lediglich ein Anstieg von 12.37 ± 1.86 µg/dl auf 12.86 ± 1.81 µg/dl, hingegen in der PLA-Gruppe von 13.39 ± 2.75 µg/dl auf 16.19 ± 2.16 µg/dl.

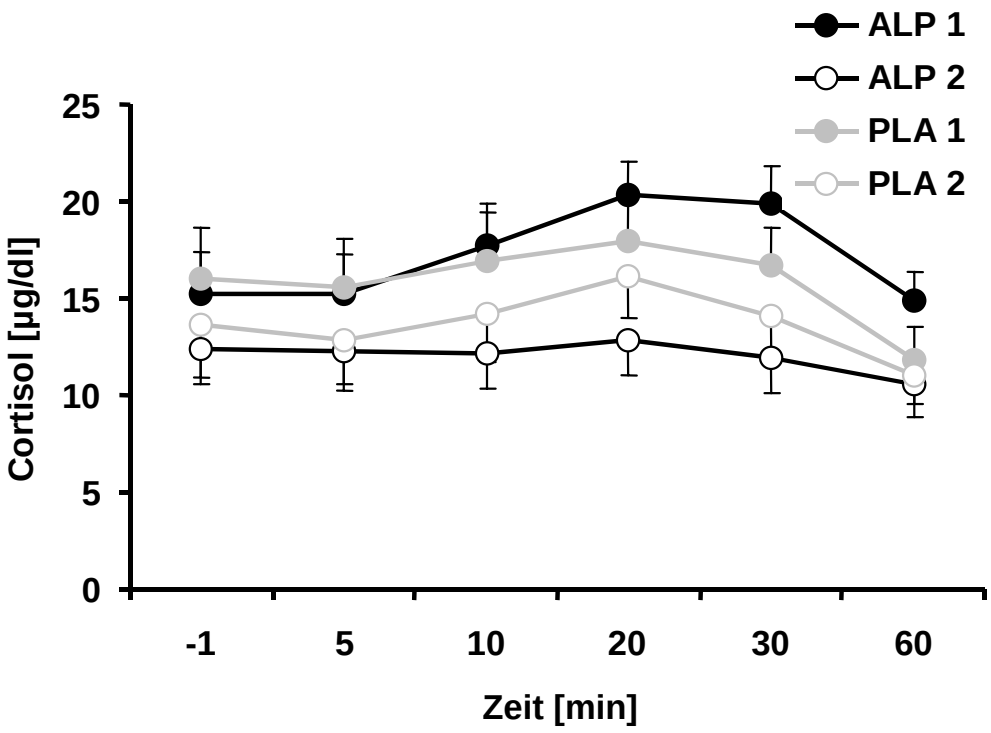
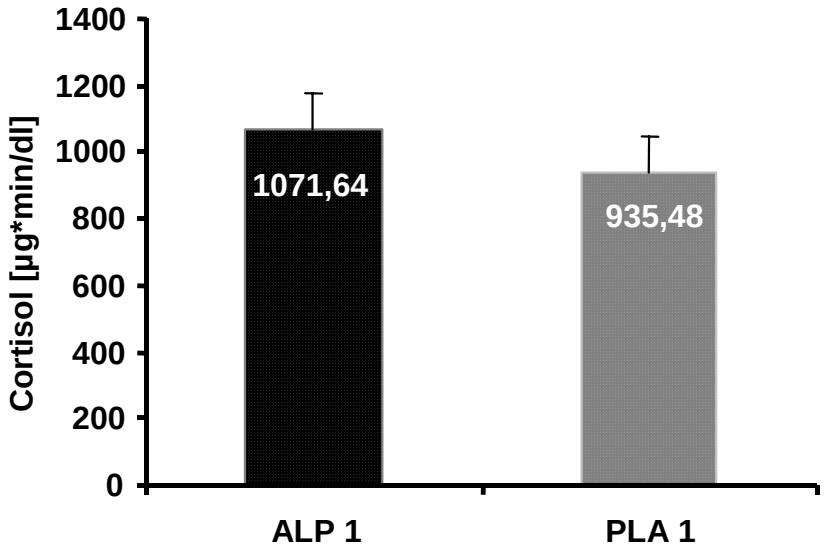


Abb. 37: Cortisolplasmakonzentration im Verlauf
(-1 min vor bis 60 min nach CCK-4-Gabe) in der Alprazolam-Gruppe (vor Behandlung ALP 1 —•— und nach Behandlung ALP 2—o—) und in der Placebo Gruppe (vor Behandlung PLA 1 —•— und nach Behandlung PLA 2—o—)

In der durchgeführten Univarianzanalyse zeigte sich ein signifikanter Zeiteffekt ($F(1,24)= 23.97$; $p<.001$ für die CCK-4-induzierte Cortisolausschüttung sowie ein signifikanter Zeit x Behandlungseffekt ($F(1,24)= 7.31$; $p=.012$)

Die **mittleren AUC-Werte** (-1 min bis +60 min) lagen in der Alprazolam-Gruppe (1071.64 ± 102,8 µg/dl x min) am ersten Untersuchungstag etwas höher als in der Placebo-Gruppe (935.48 ± 111.56 µg/dl x min), nach Behandlung jedoch in der Alprazolam-Gruppe (710.24 ± 107.1 µg/dl x min) niedriger als in der Placebo-Gruppe (814.78 ± 118.18 µg/dl x min).



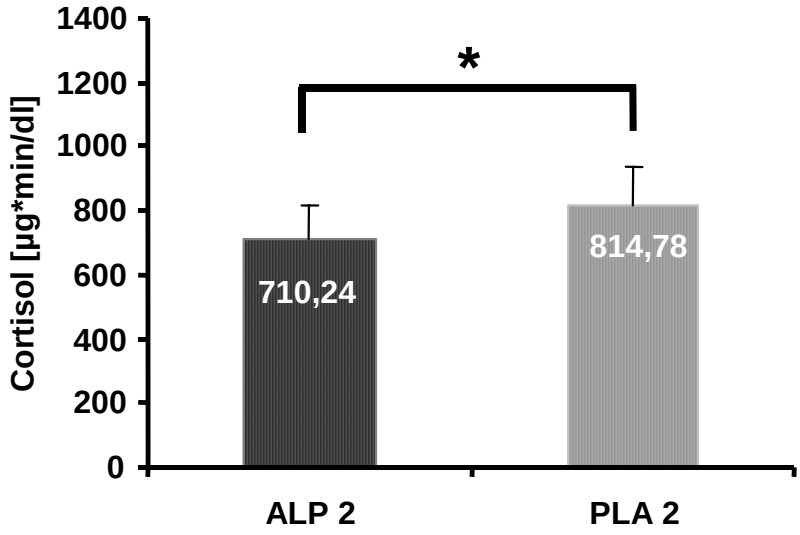


Abb. 38 und 39: Vergleich Behandlungsgruppen AUC-Cortisolplasmaspiegel
Flächenintegral der Cortisolkonzentration (AUC-Cortisol) in der Alprazolam (ALP)- und Placebo (PLA)-behandelten Gruppe zum Zeitpunkt der ersten (ALP 1 und PLA 1) und zweiten CCK-4-Provokation (ALP 2 und PLA 2)

Ein **Vergleich der mittleren AUC-Werte** in der Alprazolamgruppe **vor und nach Behandlung** ergibt eine signifikante Reduktion im Post-hoc-t-Test (T= 4.36; p=.001). Die Reduktion der AUC-Werte in der Placebogruppe vor und nach Behandlung ist zwar geringer, dennoch wird im t-Test Signifikanz erreicht (T= 2.28; p=.042).

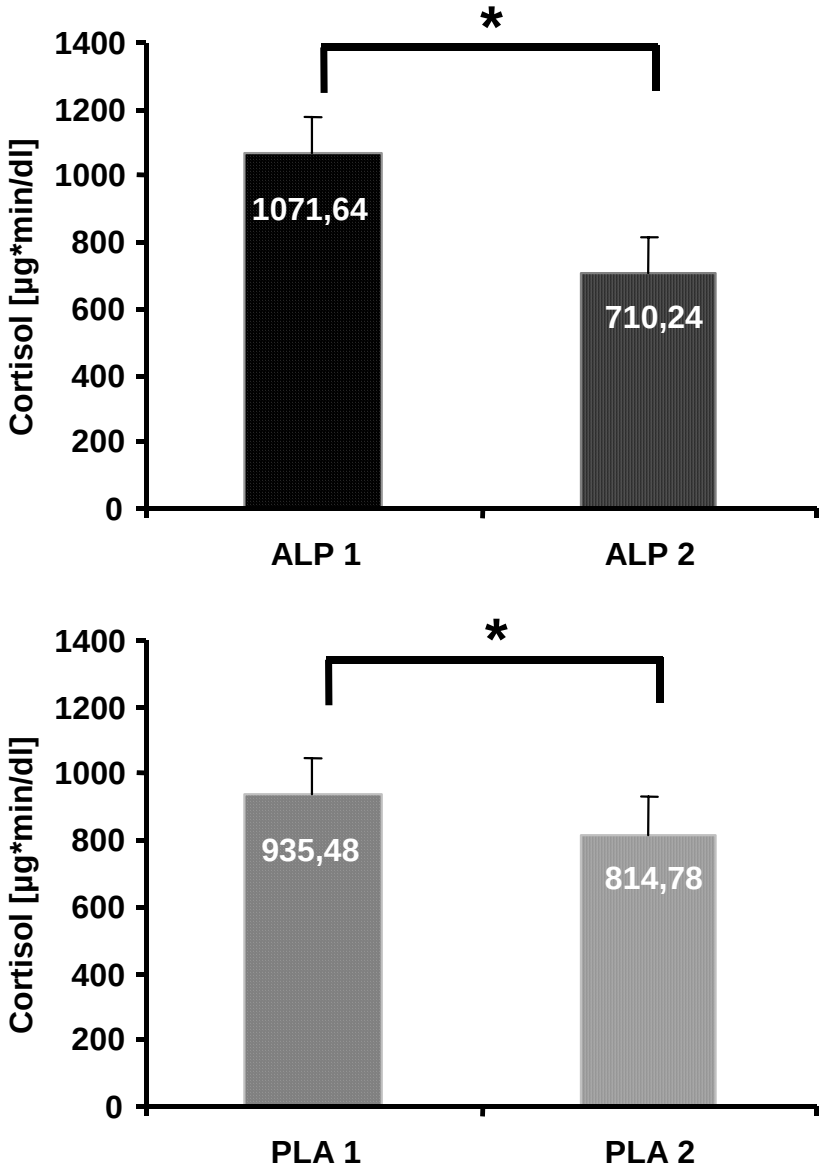


Abb. 40 und 41: Vergleich Untersuchungstage AUC-Cortisolplasmaspiegel
Flächenintegral der Cortisolkonzentration (AUC-Cortisol) in der Alprazolam (ALP)- und Placebo (PLA)-behandelten Gruppe zum Zeitpunkt der ersten (ALP 1 und PLA 1) und zweiten CCK-4-Provokation (ALP 2 und PLA 2)

Bei einem Vergleich zwischen den AUC-Werten und psychopathologischen Parametern konnte weder für den API-Score (p=.8), noch für den PSS-Score (p=.5) in einer Korrelationsanalyse nach Pearson eine signifikante Korrelation gefunden werden.

3.7.2 ACTH

Am ersten Untersuchungstag unterschieden sich die **mittleren Basalwerte** des ACTH-Pasmaspiegels vor CCK-4-Gabe zwischen der ALP-Gruppe (28.78 ± 5.74 pg/ml) und der PLA-Gruppe (26.94 ± 9.1 pg/ml) nicht signifikant ($F(1,24)=.681$, $p=.417$).

Am zweiten Untersuchungstag lagen die **mittleren Basalwerte** tendenziell etwas niedriger als bei der ersten Provokation (ALP:14.02 ± 1.7 pg/ml, PLA: 18.25 ± 3.5 pg/ml). Auch an diesem Untersuchungstag zeigten sich keine signifikanten Gruppenunterschiede zum Baselinezeitpunkt ($F(1,24)=1.14$, $p=.296$).

Nach Injektion von CCK-4 kam es am ersten Untersuchungstag zu einer deutlichen **Stimulation der ACTH-Ausschüttung,** wobei der maximale Anstieg der ACTH-Plasmakonzentration 10 Minuten nach CCK-4-Gabe erreicht wurde (ALP: 77.51 ± 13.3 pg/ml, PLA: 52.68 ± 16.78 pg/ml).

Am zweiten Untersuchungstag wurde die CCK-4-induzierte ACTH-Ausschüttung durch die Vorbehandlung mit Alprazolam deutlich gemindert, in der Alprazolam-behandelten Gruppe zeigte sich lediglich ein Anstieg auf 28.45 ± 7.7 pg/ml, in der Placebo-behandelten Gruppe stieg der Wert dagegen auf 43.59 ± 13.57 pg/ml an.

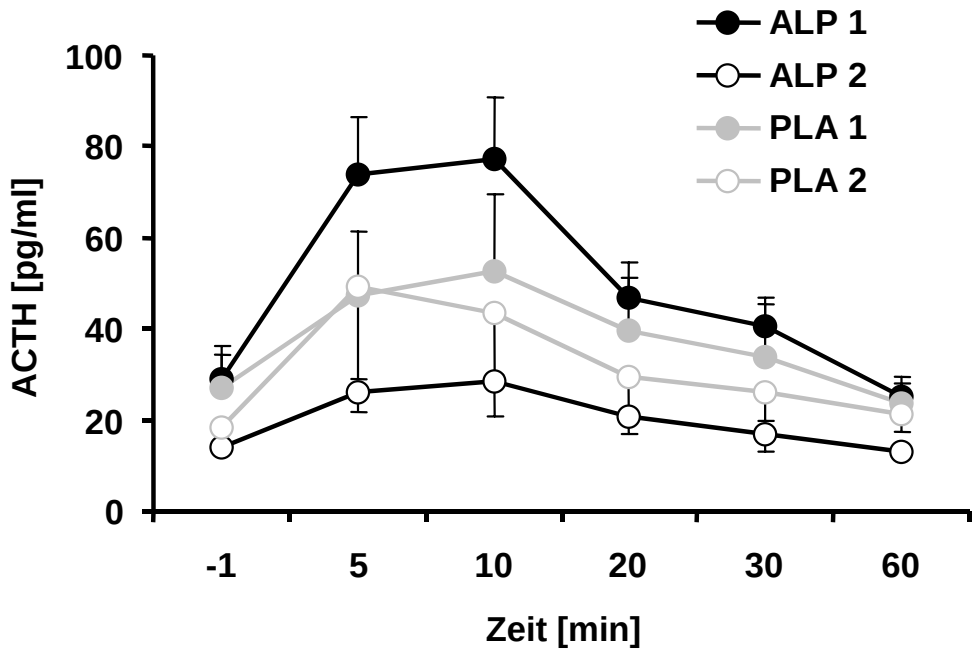


Abb. 42: ACTH-Plasmakonzentration im Verlauf
(-1 min vor bis 60 min nach CCK-4-Gabe) in der Alprazolam-Gruppe (vor Behandlung ALP 1 ─●─ und nach Behandlung ALP 2 ─o─) und in der Placebo Gruppe (vor Behandlung PLA 1 ─●─ und nach Behandlung PLA 2─o─)

In der durchgeführten Univarianzanalyse zeigte sich für die CCK-4-induzierte ACTH-Ausschüttung ein signifikanter Zeiteffekt ($F(1,24)= 23.97$; $p<.001$ und ein signifikanter Zeit x Behandlungseffekt ($F(1,24)= 5,74$; $p=.025$).

Die **mittleren AUC-Werte** (-1 min bis +60 min) lagen in der Alprazolam-Gruppe (2648.72 ± 384,71 pg/ml x min) am ersten Untersuchungstag etwas höher als in der Placebo-Gruppe (2114.12 ± 615.25 pg/ml x min), nach Behandlung jedoch in der Alprazolam-Gruppe (1121.78 ± 193.45 pg/ml x min) niedriger als in der Placebo-Gruppe (1753.03 ± 466.83 pg/ml x min).

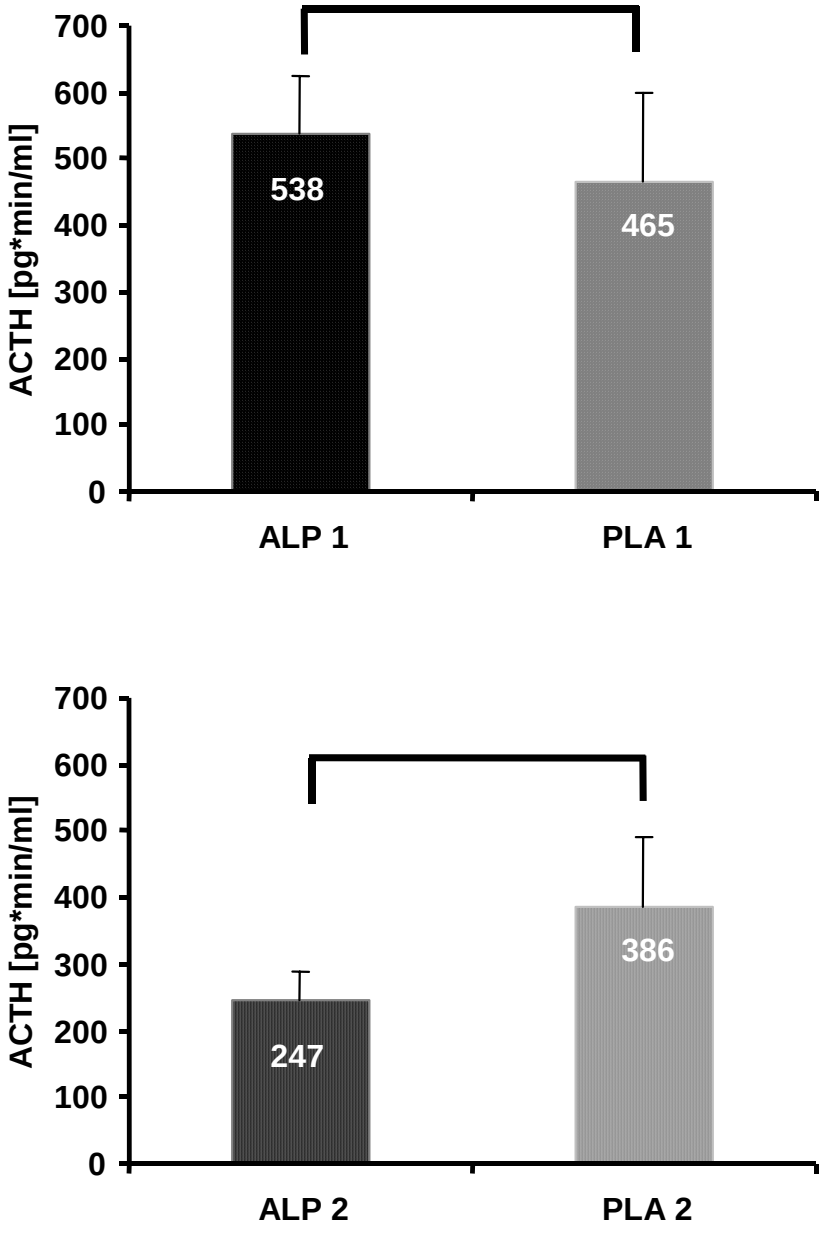


Abb. 43 und 44: Vergleich Behandlungsgruppen AUC-ACTH Plasmaspiegel
Flächenintegral der ACTH-Konzentration (AUC-ACTH) in der Alprazolam (ALP)- und Placebo (PLA)-behandelten Gruppe zum Zeitpunkt der ersten (ALP 1 und PLA 1) und zweiten CCK-4-Provokation (ALP 2 und PLA 2)

Ein **Vergleich der AUC-Werte** in der Alprazolamgruppe **vor und nach Behandlung** ergibt eine signifikante Reduktion im Post-hoc-t-Test (T= 5.39; p=.000) . Die Reduktion der AUC-Werte in der Placebogruppe vor und nach Behandlung ist deutlich geringer und nicht signifikant (T= 1.08; p=.303).

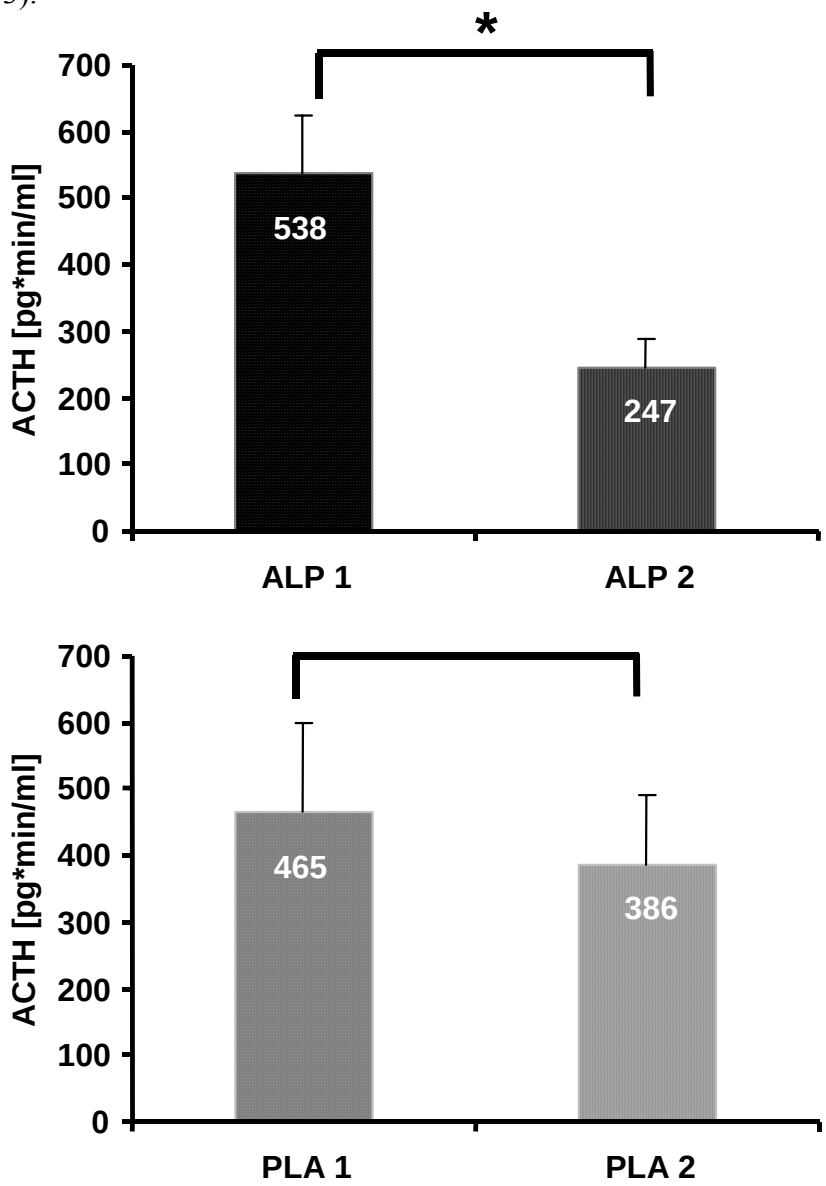


Abb. 45 und 46: Vergleich Untersuchungstage AUC-ACTH-Plasmaspiegel
Flächenintegral der ACTH-Konzentration (AUC-ACTH) in der Alprazolam (ALP)- und Placebo (PLA)-behandelten Gruppe zum Zeitpunkt der ersten (ALP 1 und PLA 1) und zweiten CCK-4-Provokation (ALP 2 und PLA 2)

Bei einem Vergleich zwischen den AUC-Werten und psychopathologischen Parametern konnte weder für den API-Score (p=.7), noch für den PSS-Score (p=.6) in einer Korrelationsanalyse nach Pearson eine signifikante Korrelation gefunden werden.

4 Diskussion

Zusammenfassend konnte in der vorgestellten Untersuchung gezeigt werden, dass die einmalige Verabreichung von Alprazolam bei gesunden Probanden zu einer deutlichen Reduktion der CCK-4-induzierten Paniksymptomatik und HPA-Achsen Stimulation führt.

Im Gegensatz zu Placebo konnte nach Vorbehandlung mit Alprazolam eine bedeutsame Reduktion der experimentellen Angstsymptomatik beobachtet werden.
Der API-Score sank in der Verumgruppe signifikant um 54 %. Der PSS-Summenwert nahm im Vergleich zur ersten CCK-4-Provokation sogar um 60 % ab und die Anzahl der positiv bewerteten PSS-Symptome reduzierte sich signifikant um 55 %. In den Selbstbewertungsskalen gaben die Probanden am zweiten Untersuchungstag ein deutlich geringeres Angst- und Anspannungsniveau an, sodass eine Abnahme um 65% und 49% verzeichnet wurde.

In der Placebo-behandelten Gruppe wurde dagegen nur eine gewisse Reduktion der CCK-4-induzierten Paniksymptomatik beobachtet. Sowohl der API-, als auch der PSS-Score sanken bei der wiederholten Provokationsuntersuchung lediglich um 24 %. Im Gegensatz zur Verumgruppe wurden nur 26% weniger PSS-Symptome positiv bewertet. Das durch die CCK-4 induzierte Angst- und Anspannungsgefühl wurde in den entsprechenden Skalen nur um 25% und 9% vermindert bewertet.
Allerdings wurde damit, trotz der geringeren Reduktion der Paniksymptomatik, erstmals systematisch ein Placeboeffekt bei der CCK-4-Provokation erfasst.

Die beobachtete Reduktion der experimentellen Paniksymptomatik nach Vorbehandlung mit Alprazolam steht in Einklang mit dessen bekannter klinischer Wirksamkeit. Alprazolam ist das einzige Benzodiazepin, das in Deutschland zur Behandlung der Panikstörung zugelassen ist. Die Effektivität von Alprazolam konnte in zahlreichen klinischen Untersuchungen belegt werden.

In einer von Ballenger[7] publizierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Multicenterstudie wurden 481 Panikpatienten über einen Zeitraum von acht Wochen mit Alprazolam behandelt. Bei einer mittleren täglichen Dosierung von 5,7 mg Alprazolam konnte bei 50 % der Patienten eine komplette Remission der Panikstörung erreicht werden. Im Gegensatz dazu betrug die Remissionsrate in der Placebogruppe lediglich 28 %. Zudem wurden in der Placebogruppe mit 44 % signifikant mehr Studienabbrüche beobachtet als in der Verumgruppe, in der nur 8 % der Patienten die Studie vorzeitig beendeten.

Eine doppelblinder, placebokontrollierter Vergleich von Alprazolam und dem trizyklischen Antidepressivum Imipramin[1] konnte für beide Substanzen bei der Behandlung der Panikstörung gleich gute Wirksamkeit belegen. Dabei wurden 319 Patienten mit Alprazolam, 273 Patienten mit Imipramin und 220 Patienten mit Placebo über acht Wochen behandelt. Die Remissionsrate betrug in beiden Verumgruppen 70 %, in der Placebogruppe dagegen nur 50%. Hinsichtlich des Wirkeintritts unterscheiden sich Alprazolam und Imipramin signifikant. Der therapeutische Effekt von Alprazolam setzte bereits in der ersten bis zweiten Behandlungswoche ein und konnte unter Imipramin erst in der vierten Behandlungswoche beobachtet werden. Auch in dieser Untersuchung zeigte sich Alprazolam mit 17,4 % Studienabbrüchen sowohl gegenüber Placebo mit 43,7% als auch gegenüber Imipramin mit 30,2% Studienabbrüchen überlegen.

Außerdem konnte gezeigt werden, dass eine mehrwöchige Behandlung mit Alprazolam bei Patienten mit Panikstörung zu einer Reduktion der experimentell mittels Laktat-induzierten Panikattacken führt.

In einer doppelblinden Untersuchung an 36 Patienten[31] wurde jeweils vor und nach achtwöchiger Therapie mit Alprazolam eine Panikattackenprovokation durchgeführt. 12 der 20 Verumpatienten und 9 der 16 Placebopatienten waren in der achten Behandlungswoche frei von Panikattacken. Obwohl sich die Responsesraten zwischen den beiden Behandlungsgruppen demzufolge nicht stark unterschieden, konnte eine signifikante Reduktion der experimentellen Panikrate in der Verumgruppe dokumentiert werden. Im Gegensatz zur Placebogruppe, in der sich die experimentelle Panikrate nicht veränderte, reduzierte sich diese in der Alprazolamgruppe um 66 %.

Zusammenfassend stellt Alprazolam eine effektive Therapieoption zur Behandlung der Panikstörung dar. Die klinische Wirksamkeit konnte sowohl im Vergleich zu Placebo als auch zu Referenzpräparaten belegt werden.
In Einklang mit diesen Ergebnissen zeigte sich auch in der vorgelegten Untersuchung ein deutlicher anxiolytischer Effekt von Alprazolam bei der experimentellen Panikprovokation mittels CCK-4.

Dieses Ergebnis stimmt zudem mit vorangehenden Untersuchungen überein, die zeigen konnten, dass das CCK-4-Modell nicht nur Aufschluss über neurobiologische Aspekte der Panikstörung geben kann, sondern auch zur Untersuchung pharmakologischer Aspekte geeignet ist[14].
Die CCK-4-Provokation kann zur zuverlässigen Evaluation antipanisch wirksamer Substanzen herangezogen werden. Dabei drückt sich die anxiolytische Potenz klinisch etablierter Substanzen in einer Reduktion der experimentellen Paniksymptomatik aus.

In einer offenen Studie an 11 Patienten konnte Bradwejn[14] nach klinisch erfolgreicher Therapie mit Imipramin eine signifikante Reduktion der CCK-4-induzierten Angstsymptomatik nachweisen. Dabei wurde vor Beginn der medikamentösen Therapie eine Panikattackenprovokation mit 20 µg CCK-4 durchgeführt und im Durchschnitt nach 13,2 Monaten, nach kompletter

Remission der Panikstörung, wiederholt. Der in dieser Untersuchung verwendete 18 Punkte umfassende PSS-Score sank um 68 %, die positiv gewerteten PSS-Symptome reduzierten sich bei der 2. Challenge um 57 %.

Auch nach medikamentöser Behandlung mit Fluvoxamin[95] zeigte sich in einer doppelblinden Untersuchung an 26 Patienten ein deutlicher Rückgang der CCK-4-induzierten Paniksymptomatik. Während vor Beginn der medikamentösen Therapie 76% der Patienten auf die Gabe von CCK-4 mit einer Panikattacke reagierten, reduzierte sich die experimentell induzierte Panikrate nach achtwöchiger Behandlung auf 29 %.

Ebenso zeigte sich nach achtwöchiger Behandlung mit Citalopram[80] in einer offenen Untersuchung an 8 Patienten eine 50-prozentige Reduktion der experimentell mittels CCK-4 ausgelösten Panikattacken.

Zusammenfassend konnte in diesen Untersuchungen belegt werden, dass klinisch in der Behandlung der Panikstörung etablierte Substanzen auch zu einer Reduktion der CCK-4-induzierten Paniksymptomatik beitragen. Die antipanikogene Potenz der verwendeten Substanzen lässt sich dementsprechend im CCK-4-Modell abbilden. Allerdings handelt es sich dabei ausschließlich um Untersuchungen an Patienten, die antipanikogene Wirksamkeit wurde bei gesunden Probanden im Rahmen der CCK-4-Challenge bislang nicht evaluiert.

Obwohl Benzodiazepine, neben Antidepressiva, eine effektive Therapieoption bei der Behandlung der Panikstörung darstellen und insbesondere Alprazolam bei der Akuttherapie von Panikattacken als Mittel der ersten Wahl gilt, lagen bislang keine kontrollierten Untersuchungen zur Wirksamkeit von Benzodiazepinen im CCK-4-Paradigma vor.
Lediglich in einer Einzelfallbeschreibung von Montigny[33] wurden die Auswirkungen einer Vorbehandlung mit dem Benzodiazepin Lorazepam beschrieben.

In dieser grundlegenden Untersuchung, in der erstmals der panikogene Effekt von CCK-4 bei gesunden Probanden belegt werden konnte, wurden 21 CCK-4-Provokationen bei 10 Probanden durchgeführt. 7 der 10 Probanden reagierten auf die Verabreichung von CCK-4 mit einer Panikattacke, die als intensives, unerklärbares Angstgefühl beschrieben wurde.

Bei vier der Probanden, die auf die Verabreichung von CCK-4 mit einer Panikattacke reagiert hatten, wurde die CCK-4-Challenge in mindestens einwöchigem Abstand, in konstanter Dosierung wiederholt. Die Probanden wurden mit insgesamt 4 mg Lorazepam vorbehandelt. Die Verabreichung erfolgte in drei Einzeldosen, 1 mg wurde um 20.00 Uhr des Vorabends, 2 mg vor dem Zubettgehen und 1 mg um 8.00 Uhr morgens, eine Stunde vor der CCK-4-Injektion, verabreicht. Abgesehen von leichten Magen-Darm Beschwerden rief die wiederholte Injektion von CCK-4 weder einen Herzfrequenzanstieg noch ein Angstgefühl hervor. Bei keinem der Probanden wurde erneut eine Panikattacke induziert und die verwendeten psychometrischen Panikskalen reduzierten sich um ca. 75%.

Bei zwei dieser Probanden wurde die Attackenprovokation in einwöchigem Abstand erneut wiederholt. Diese Probanden wurden mit dem Anxiolytikum Mepromat, einem Carbaminsäurederivat, welches keine Affinität zum BDZ-Rezeptor besitzt, vorbehandelt. Im Gegensatz zu Lorazepam konnte dadurch keine komplette Blockade der experimentellen Panikattacken erreicht werden.

Übereinstimmend mit den Untersuchungsergebnissen Montignys[33] konnten auch wir nach Vorbehandlung mit Alprazolam einen signifikanten Rückgang der CCK-4-induzierten Angstsymptomatik beobachten. Die Effektgrößen der beiden Studien können aufgrund der verwendeten, unterschiedlichen psychometrischen Skalen nicht unmittelbar verglichen werden. Stellt man allerdings die prozentualen Veränderungen der Summenwerte gegenüber, so zeigte sich in unserer Studie mit einer 60- bzw. 54-prozentigen Reduktion ein etwas geringerer Effekt im Vergleich zu Montignys[33] Untersuchung. Inwieweit sich darin die unterschiedlichen Zusammensetzungen der Skalen widerspiegeln, kann nicht abschließend

beurteilt werden. Möglicherweise handelt es sich aber auch um einen Dosiseffekt. Alprazolam wurde in unserer Untersuchung nur einmalig verabreicht, die verwendete Dosis entspricht etwa 2 mg Lorazepam. Vermutlich hätte die wiederholte Gabe von Alprazolam in höheren Dosierungen auch in unserer Untersuchung zu noch deutlicheren Effekten geführt.

Weitere Untersuchungen zur Wirksamkeit von Benzodiazepinen im CCK-4-Modell liegen nicht vor, sodass ein unmittelbarer Vergleich der erhobenen Effektstärken von Alprazolam nicht möglich ist.

Allerdings wurden Substanzen, die indirekt die GABAerge Neurotransmission erhöhen und somit einen benzodiazepinähnlichen pharmakologischen Wirkmechanismus aufweisen, im CCK-4-Modell evaluiert. Die experimentelle Panikattackenprovokation mittels CCK-4 wurde dabei herangezogen, um die postulierte antipanikogene Potenz dieser GABAergen Substanzen zu überprüfen.

Es handelt sich um neuere Antiepileptika, die bislang nicht zur Behandlung der Panikstörung zugelassenen sind, deren pharmakologischer Wirkmechanismus aber einen therapeutischen Effekt vermuten lässt.
Das Antikonvulsivum Vigabatrin entfaltet seine Wirkung über eine irreversible Inhibition des GABA-abbauenden Enzyms GABA-Transaminase. Durch Blockade dieses hauptmetabolisierenden Enzyms wird die zentrale GABA-Konzentration erhöht und die antikonvulsive Wirkung entfaltet.
Nach einwöchiger Behandlung mit Vigabatrin konnte bei zehn untersuchten Probanden eine signifikante Reduktion der CCK-4-induzierten Paniksymptomatik nachgewiesen werden[103]. Der API-Score nahm um 45 % ab. Im PSS-Score wurde eine Reduktion von 54% verzeichnet und es wurden 50 % weniger Symptome positiv gewertet.

In einer weiteren offenen Studie konnte gezeigt werden, dass auch die Vorbehandlung mit dem GABAerg wirkenden Antiepileptikum Tiagabin zu

einer Reduktion der CCK-4-Sensitivität bei gesunden Probanden führt[104]. Im Gegensatz zu Vigabatrin wirkt Tiagabin als GABA-Reuptakeinhibitor und verstärkt über die Blockade der präsynaptischen Wiederaufnahme die GABAerge Neurotransmission. Nach einwöchiger Therapie mit Tiagabin wurde bei 15 Probanden, bei wiederholter CCK-4-Provokation, eine signifikante Reduktion des API-Scores um 31,7% und eine Reduktion des PSS-Summenscores um 37 % beobachtet.

In Übereinstimmung mit den Untersuchungsergebnissen zur Wirksamkeit der GABAergen Antiepileptika Vigabatrin und Tiagabin konnten auch wir eine signifikante Reduktion der CCK-4-induzierten Paniksymptomatik nach Vorbehandlung mit dem GABAerg wirkenden Benzodiazepin Alprazolam beobachten.
Ein Vergleich der Effektstärken von Vigabatrin, Tiagabin und Alprazolam im CCK-4-Modell ist möglich, da in allen drei Studien ein vergleichbares Probandenkollektiv untersucht wurde. Die Verabreichung von CCK-4 erfolgte nach den selben standardisierten Methoden und es wurden die gleichen psychometrischen Skalen verwendet.
Bei Gegenüberstellung der prozentualen Veränderungen zeigte sich, dass die Vorbehandlung mit Alprazolam zur deutlichsten Reduktion der experimentellen Paniksymptomatik führte, gefolgt von Vigabatrin, welches stärker als Tiagabin wirksam war.

Zusammenfassend konnte nachgewiesen werden, dass Alprazolam, neben der klinischen Wirksamkeit auch im CCK-4-Modell antipanikogene Potenz besitzt. Wie die Antidepressiva Citalopram, Fluoxetin und Imipramin und analog zur antipanikogenen Wirksamkeit der GABAergen Substanzen Lorazepam, Vigabatrin und Tiagabin führte auch die Vorbehandlung mit Alprazolam zu einer Reduktion der CCK-4-Sensitivität und zu einer signifikanten Reduktion der experimentellen Paniksymptomatik.

Dieses Ergebnis wird auch durch präklinische Daten gestützt, die eine gegenseitige Beeinflussung von CCK- und GABA-System belegen konnten. Bradwejn[13] konnte in einer elektrophysiologischen Untersuchung erstmals zeigen, dass Benzodiazepine die CCK-8-induzierte neuronale Erregung selektiv antagonisieren.

Anknüpfend an vorangehende Untersuchungen in denen gezeigt wurde, dass mikroiontophoretisch appliziertes CCK-8 eine Erregung tiefer kortikaler und hippokampaler Neurone induziert, und dass geringe Dosen von Benzodiazepinen die Spontanaktivität hippokampaler Neurone hemmen[13], wurde die Wirkung von Benzodiazepinen auf die mikroiontophoretisch mittels CCK-8 induzierte Erregung hippokampaler Pyramidenzellen evaluiert.

Zur Anwendung kamen die Benzodiazepine Flurazepam, Lorazepam und Diazepam, die nach intravenöser Verabreichung die CCK-8-induzierte Erregung der untersuchten Neurone inhibierten, jedoch keinen Einfluss auf eine Acetylcholin- oder Met-Enkephalin-induzierte Erregung hatten[13].
Dabei konnte gleichzeitig eine selektive antagonistische Wirkung der Benzodiazepine nachgewiesen werden. Durch mikroiontophoretische Applikation der wasserlöslichen Benzodiazepine Flurazepam und Chlodiazepioxid wurde die CCK-8-induzierte Erregung antagonisiert, die beiden Benzodiazepine hatten jedoch keinen Einfluss auf eine Enkephalin-, Gluatamat- oder Aspartat- induzierte neuronale Erregung.
Die Spezifität dieses Benzodiazepineffektes wurde dadurch belegt, dass die ebenfalls anxiolytisch wirkenden Substanzen Haloperidol, Phenobarbital und Mepromat nicht in der Lage waren, die CCK-8-induzierte Erregung zu hemmen.

Schließlich konnte in der selben Studie gezeigt werden, dass die CCK-8-antagonistische Wirkung der Benzodiazepine über eine Wechselwirkung mit dem BDZ-Rezeptor vermittelt wird[13], nachdem die gleichzeitige Verabreichung des BDZ-Rezeptorantagonisten RO 15-1788 die CCK-8-antagonistische Wirkung der Benzodiazepine aufhob. Zusammenfassend

wurde von Bradwejn[13] postuliert, dass das anxiolytische Wirkprofil der Benzodiazepine unter anderem durch deren CCK-8-antagonistische Wirkung zustande kommt.

In Übereinstimmung mit diesen Grundlagenergebnissen konnte in weiterführenden tierexperimentellen Untersuchungen gezeigt werden, dass die CCK-induzierte Angstsymptomatik durch Benzodiazepine antagonisiert werden kann[46].

Neben der Beeinflussbarkeit der CCK-induzierten neuronalen Erregung durch exogene Benzodizapinzufuhr konnte aber auch gezeigt werden, dass das endogene CCK- und GABA-Transmittersystem engen Wechsel-wirkungen unterliegen. Die beiden Neurotransmitter sind in Regionen des Neokortex und des limbischen Systems kolokalisiert[84]. Die beiden Neurotransmittersysteme können sich reziprok beeinflussen. Durch GABA wird die endogene CCK-Ausschüttung vermindert[92], durch CCK-8 wird dagegen die Ausschüttung von GABA stimuliert[92].

Zudem beeinflusst GABA auch die Transkription von endogenem CCK. Bereits die einmalige Verabreichung von Diazepam führt bei Ratten zu einem Anstieg der CCK messenger-RNA[70] und im Rahmen eines Benzodiazepinentzugs konnte eine erhöhte Dichte an CCK-Rezeptoren beobachtet werden [44].

In Einklang mit den dargestellten präklinischen und tierexperimentellen Studienergebnissen ist von einer GABAergen Beeinflussbarkeit der CCK-induzierten Angstsymptomatik und von einer engen Wechselwirkung zwischen CCK- und GABA-System auszugehen.

Dementsprechend konnten wir nach Verabreichung von Alprazolam eine deutliche Reduktion der CCK-4-induzierten Paniksymptomatik nachweisen. Die Ergebnisse unserer Untersuchung stützen dabei die Annahme einer Interaktion zwischen GABA- und CCK-Sytem, die zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismen scheinen jedoch nicht monokausal, sondern komplex und sind letztlich noch nicht abschließend geklärt.

Neben dem deutlichen antipanikogenen Effekt von Alprazolam konnte auch nach Vorbehandlung mit Placebo eine gewisse Reduktion der experimentellen Paniksymptomatik beobachtet werden. Dies steht in Einklang mit den Ergebnissen einer Placebo-kontrollierten Untersuchung zur Wirksamkeit von Fluvoxamin im CCK-4-Paradigma[95]. Auch in dieser Studie wurde in der Placebo-behandelten Patientengruppe eine Reduktion der experimentellen Panikrate um 11% dokumentiert. In unserer Untersuchung konnten wir eine etwas höhere Effektstärke von Placebo beobachten, sowohl der API- als auch der PSS-Score veränderte sich um 24 %. Die etwas höhere Placebo-Responserate lässt sich unter Umständen dadurch erklären, dass es sich bei den vorgestellten Daten um eine Untersuchung an gesunden Probanden handelt.

Grundsätzlich steht der beobachtete Placeboeffekt in Übereinstimmung mit der bekannten klinischen Wirksamkeit von Placebo bei der Panikstörung. In zahlreichen klinischen Untersuchungen an Patienten zeigen sich konsistent relativ hohe Placeboresponseraten, wenn als Wirksamkeitskriterium das Sistieren der Panikattacken definiert wird[69].
In einer Placebo-kontrollierten Untersuchung an 278 Panikpatienten zur Wirksamkeit von Paroxetin von Ballenger[8] waren 50 % der Placebo-behandelten Patienten nach 10-wöchiger Therapie frei von Panikattacken. In den drei Verumgruppen wurden im Vergleich dazu Remissionsraten von 86%, 65,2% und 67,4% erreicht. Somit konnte nur in der Patientengruppe, die mit der höchsten Verumdosis behandelt wurde, eine signifikante Überlegenheit von Paroxetin gegenüber Placebo belegt werden.

In einer weiteren Placebo-kontrollierten Studie zur Therapieeffektivität von Alprazolam[78] an 194 Panikpatienten konnte nach sechswöchiger Therapie unter Placebo sogar in 61 % der Fälle eine komplette Remission der Panikattacken beobachtet werden.

Analog zu diesen klinischen Daten, die bei natürlich auftretenden Panikattacken eine hohe Placebosensitivität belegen, konnten auch wir in

unserer Untersuchung eine Reduktion der CCK-4-Sensitivität unter Placebo nachweisen.
Dabei muss jedoch berücksichtigt werden, dass in beiden Behandlungsgruppen bei der wiederholten CCK-4-Provokation auch ein Gewöhnungs- oder Lerneffekt eine Rolle spielen kann. Dieser Effekt könnte in gewissem Umfang zu einer Reduktion der experimentellen Paniksymptomatik beigetragen haben. Allerdings kann aufgrund der erhobenen Daten alleine das Ausmaß dieses potenziellen Wiederholungseffektes nicht abschließend beurteilt werden.

Neben subjektiven Paniksymptomen wurden im Rahmen der durchgeführten CCK-4-Provokationen auch psychovegetative und neuroendokrinologische Parameter untersucht.

An beiden Untersuchungstagen wurde in beiden Gruppen durch CCK-4 ein steiler und signifikanter Anstieg von Herzfrequenz und systolischem Blutdruck gegenüber den Baselinewerten induziert.
Dies steht in Einklang mit früheren Studien[33;58], bei denen ebenfalls unmittelbar nach CCK-4-Injektion signifikante Veränderungen der Herzfrequenz und des Blutdrucks beobachtet wurden.

In einer Untersuchung[58] an 20 gesunden männlichen Probanden stiegen Herzfrequenz und systolischer Blutdruck sowohl bei Probanden, die auf CCK-4 mit einer Panikattacke reagierten, als auch bei Nicht-Panikern signifikant gegenüber dem Baselinewert an.
Montigny[33] konnte bei gesunden Probanden nach Verabreichung von CCK-4 einen signifikanten Anstieg der Herzfrequenz nachweisen, jedoch keine Veränderung des Blutdrucks. Allerdings wurde der Blutdruck in dieser Studie erst zehn Minuten nach CCK-4-Injektion abgeleitet, wobei sich auch in unserer Untersuchung zu diesem Zeitpunkt bereits eine Normalisierung eingestellt hatte.
Durch CCK-4 wird also eine deutliche kardiovaskuläre Reaktion hervorgerufen, wobei wir in unserer Untersuchung einen signifikanten

Anstieg von Herzfrequenz und Blutdruck beobachten konnten. Der zugrundeliegende pathophysiologische Mechanismus ist dabei noch nicht abschließend geklärt, allerdings wurde eine Wechselwirkung von CCK-4 mit zentralen Kerngebieten, die Herzfrequenz und Blutdruck beeinflussen, postuliert[58].

Am zweiten Untersuchungstag unterschieden sich die maximale Herzfrequenz und der systolische Blutdruck fünf Minuten nach CCK-4-Injektion zwischen den beiden Behandlungsgruppen signifikant. Im Vergleich zu Placebo wurde durch Behandlung mit Alprazolam der Herzfrequenzanstieg vermindert und eine schnellere Normalisierung des maximalen Blutdrucks erreicht.
Bei Patienten konnte nach erfolgreicher Therapie mit Imipramin[14] bei der CCK-4-Provokation eine Reduktion des Blutdruckanstiegs beobachtet werden. Der Herzfrequenzanstieg zeigte sich dabei tendenziell, jedoch nicht statistisch signifikant verändert. Im Gegensatz dazu kam es bei gesunden Probanden nach Therapie mit Vigabatrin[103] oder Tiagabin[104], trotz signifikantem Rückgang der experimentellen Paniksymptomatik, zu keiner Veränderung des CCK-4-induzierten Herzfrequenzanstiegs[103;104].

Vorangehende Untersuchungen zeigten, dass bereits die einmalige Verabreichung von Alprazolam bei gesunden Probanden, sowohl unter Ruhe-, als auch unter Stressbedingungen, zu einem Absinken des Blutdrucks[74;91] und der Herzfrequenz[74] führt. Der zugrundeliegende pathophysiologische Mechanismus, über den Benzodiazepine einen hemmenden Einfluss auf das sympathische Nervensystem entfalten, ist dabei noch nicht abschließend geklärt. Allerdings lassen sich BDZ-Rezeptoren unter anderem in der Amygdala, im medialen Hypothalamus, Hippokampus und im Locus coeruleus nachweisen. Alle diese Gehirnstrukturen können nicht nur an der Auslösung einer Angstreaktion beteiligt sein, sondern haben auch Einfluss auf das sympathische Nervensystem. Dabei nimmt Alprazolam unter den Benzodiazepinen eine Sonderstellung ein. Alprazolam wirkt zusätzlich direkt suppressiv auf die CRH-Ausschüttung. CRH stellt wiederum einen potenten Stimulus des autonomen Nervensystems dar. Dementsprechend

sind vegetative Veränderungen unter Alprazolam sowohl über einen hemmenden GABAergen Einfluss auf zentrale Strukturen als auch über eine Reduktion der CRH-Ausschüttung erklärbar[91].
Dementsprechend könnten die beobachtete Reduktionen der Herzfrequenz und die schnellere Normalisierung des Blutdrucks nach CCK-4-Injektion auf einen direkten pharmakologischen Effekt von Alprazolam zurückgeführt werden.
Nachdem sich beide Behandlungsgruppen jedoch unmittelbar vor CCK-4-Gabe hinsichtlich vegetativer Parameter nicht unterschieden, scheint die Reduktion der experimentellen Angstsymptomatik unter Alprazolam zumindest zu einem gewissen Anteil zu einer verminderten vegetativen Sensitivität beigetragen zu haben.

Neben den beschriebenen Auswirkungen auf physiologische Parameter konnte in der vorgelegten Untersuchung auch eine deutliche Stimulation der Stresshormonausschüttung durch CCK-4 beobachtet werden.
Am ersten Untersuchungstag stiegen ACTH und Cortisol in beiden Gruppen signifikant gegenüber dem Baselinewert an, wobei der Serumspiegel von ACTH zehn Minuten und von Cortisol zwanzig Minuten nach CCK-4-Injektion ein Maximum erreichte.
Auch in früheren Untersuchungen an gesunden Probanden wurde nach Verabreichung von CCK-4[58] oder dem synthetischen Analogon Pentagastrin[62] eine Aktivierung der Stresshormonachse festgestellt.
In einer Untersuchung von Montigny[33] an 10 gesunden Probanden konnte 15 und 30 Minuten nach Injektion von CCK-4 ein bedeutsamer Anstieg von Cortisol gegenüber dem Baselinewert beobachtet werden. Ebenso wurde von Koszycki[58] in einer Untersuchung an 20 gesunden Probanden ein signifikanter Anstieg von Cortisol und ACTH nach CCK-4-Provokation notiert.
In einer Untersuchung zur Panikattackenprovokation mit Pentagastrin[4] konnte sogar eine Korrelation zwischen dem Ausmaß der HPA-Achsen-Stimulation und der verabreichten Pentagastrindosis nachgewiesen werden.

Bei Patienten mit Panikstörung wurde ebenfalls nach CCK-4-Provokation eine Steigerung der Stresshormonausschüttung beobachtet. Während Ströhle[86] jedoch nur eine gesteigerte ACTH-Ausschüttung nachweisen konnte, zeigte sich in einer Untersuchung von Kellner[54] ein signifikanter Anstieg von ACTH und von Cortisol.

Der zugrunde liegende pathosphysiologische Mechanismus, der bei der experimentellen Attackenprovokation zu einer Aktivierung der Stresshormonausschüttung führt, wird kontrovers diskutiert. Einerseits wurde ein rein pharmakologischer Effekt postuliert[4,] andererseits eine Wechselwirkung von CCK-4 mit CRH[11]oder AVP[60] vermutet.

Ob die experimentell induzierte Angstsymptomatik per se zu einem Anstieg der Stresshormone führt, ist ebenfalls nicht abschließend geklärt. Leider liegen nur wenige Untersuchungen zu hormonellen Veränderungen bei natürlich auftretenden Panikattacken vor. Während frühere Untersuchungen dabei keine Veränderungen von Cortisol[100]nachwiesen, zeigte Bandelow[10] in einer neueren Studie, dass es während spontan auftretender Panikattacken zu einem signifikanten Anstieg des Speichelcortisolspiegels kommt.

Im Gegensatz zu Placebo zeigte sich in unserer Untersuchung am zweiten Untersuchungstag nach Behandlung mit Alprazolam eine signifikante Reduktion der CCK-4-induzierten ACTH- und Cortisol-Ausschüttung.
Auch nach siebentägiger Behandlung mit dem irreversiblen GABA-Transaminaseinhibitor Vigabatrin konnte, bei wiederholter CCK-4-Provokation, eine signifikante Reduktion der CCK-4-vermittelten HPA-Achsen-Stimulation beobachtet werden[103].

Diese Ergebnisse stehen in Übereinstimmung mit präklinischen und klinischen Daten, die eine Inhibition der HPA-Achse durch Erhöhung der GABAergen Neurotransmission nachweisen[47].
In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass Alprazolam hemmenden Einfluss auf die Ausschüttung der Stresshormone hat.

Alprazolam beeinflusst nicht die CRH-vermittelte ACTH-Ausschüttung, sondern inhibiert direkt die CRH-Ausschüttung aus dem Locus coeruleus und dem Ncl. paraventricularis[52]. In tierexperimentellen Untersuchungen konnte ein direkter inhibitorischer Einfluss von GABA auf die CRH-Sekretion belegt werden[52].
Der inhibitorische Einfluss von Alprazolam auf die CRH-Sekretion ist sogar nach Verabreichung von Metyrapon, einem Inhibitor der Cortisol-biosynthese und einem potenten Stimulator der CRH-Ausschüttung, wirksam[52].
Bei Patienten mit Panikstörung führt die akute Verabreichung des Benzodiazepins Diazepam zu einer dosisabhängigen Verminderung der Cortisolspiegel und zu einer dosisunabhängigen Reduktion der ACTH-Serumwerte[47;75].
Somit ließe sich für die verminderte ACTH- und Cortisol-Ausschüttung in der Verumgruppe eine direkte pharmakologische Wechselwirkung zwischen Alprazolam und HPA-System postulieren.

Allerdings ergab ein Vergleich der Cortisol-AUC-Werte auch in der Placebo-behandelten Gruppe eine geringe, aber dennoch signifikante Reduktion der Gesamtcortisolausschüttung bei der zweiten CCK-4-Provokation.
Frühere Untersuchungen erwiesen, dass das Ausmaß der ACTH- und Cortisol-Ausschüttung bei der CCK-4-Provokation sowohl bei Patienten mit Panikstörung[86] als auch bei Gesunden[58] mit der Stärke der induzierten Angstsymptomatik korreliert.

Bei Patienten mit Panikstörung, bei denen durch die Gabe von CCK-4 eine Panikattacke ausgelöst wurde, zeigte sich im Vergleich zu Patienten, bei denen keine Attacke induzierte wurde, ein signifikant höherer ACTH-Plasmawert[86]. Ebenso konnte bei gesunden Probanden im CCK-4-Modell eine Korrelation zwischen ACTH-Ausschüttung und Induktion einer Panikattacke hergeleitet werden[58]. Dabei zeigten Probanden, die als „Paniker“ klassifiziert wurden, im Gegensatz zu „Nicht-Panikern“, trotz vergleichbarer ACTH- und Cortisol-Baselinewerte einen statistisch

signifikant höheren Anstieg von ACTH als auch einen tendenziell höheren Anstieg von Cortisol nach Verabreichung von CCK-4[58].

Fasst man diese Ergebnisse zusammen und berücksichtigt die neueren Beobachtungen zu Veränderungen der Cortisolspeichelkonzentration bei natürlich auftretenden Panikattacken, so scheinen die durch CCK-4-induzierten neuroendokrinologischen Veränderungen mit der hervorgerufenen Angstsymptomatik in Zusammenhang zu stehen.
Dementsprechend kann die beobachtete verminderte Cortisol-Ausschüttung in der Placebogruppe als Folge der reduzierten Angstsymptomatik bei wiederholter CCK-4-Provokation interpretiert werden.
Von Abelson[5] konnte gezeigt werden, dass die im Rahmen Pentagastrin-induzierter Panikattacken hervorgerufene Stresshormonausschüttung durch kognitive Verfahren vermindert werden kann. Dementsprechend wurde postuliert, dass auch emotionale oder kognitive Faktoren die experimentell induzierte HPA-Achsen-Stimulation beeinflussen können[5]. Somit wäre theoretisch auch eine zentrale Auswirkung der Placebobehandlung denkbar, die für die beobachtete Verminderung der Cortisolausschüttung verantwortlich sein könnte.

Grundsätzlich konnte in der vorgelegten Untersuchung gezeigt werden, dass die Vorbehandlung mit dem Benzodiazepin Alprazolam zu einer signifikanten Reduktion der CCK-4-induzierten Paniksymptomatik und HPA-Achsen-Stimulation führte.
Damit konnte die Annahme einer generellen Modulierbarkeit CCK-4 induzierter Paniksymptome durch Steigerung der GABAergen Neurotransmission bestätigt werden.
Damit wird nicht nur die klinische Bedeutung der Benzodiazepine in der Therapie der Panikstörung unterstrichen, sondern auch die Bedeutung des pharmakologischen Wirkprinzips des $GABA_A$-Rezeptoragonismus bei der Entwicklung weiterer anxiolytischer Substanzen gestützt. Ebenso bestätigen unsere Untersuchungsergebnisse die Hypothese einer engen Wechselwirkung zwischen CCK- und GABA-System.

Allerdings konnte in der vorgestellten Untersuchung durch die einmalige Verabreichung von Alprazolam keine völlige Suppression der CCK-4 induzierten Paniksymptomatik erreicht werden. In diesem Zusammenhang scheinen weitere Untersuchungen nötig, um zu klären, ob durch die wiederholte Verabreichung von Benzodiazepinen eine komplette Symptomunterdrückung im CCK-4-Modell erzielt werden kann.

In der vorgestellten Untersuchung konnte auch eine gewisse Reduktion der experimentellen Paniksymptomatik und der Stresshormonausschüttung unter Placebo beobachtet werden. Um dabei zwischen einem Placebo- oder einem Wiederholungseffekt sicher unterscheiden zu können müssen sich weitere Untersuchungen anschließen. Dabei muss einerseits die generelle Replizierbarkeit der CCK-4-Provokation bei gesunden Probanden überprüft werden, andererseits müssen weitere Untersuchungen darüber Aufschluss geben, ob eine Placebobehandlung auch bei Patienten mit Panikstörung im CCK-4-Modell Effektivität besitzt.

Gleichwohl können die nun erhobenen Ergebnisse zukünftig als Referenzwerte dienen. Dies erscheint insbesondere dann sinnvoll, wenn die anxiolytischen Effekte neuer pharmakologischer Substanzen im CCK-4-Modell evaluiert werden sollen. Dieses Vorgehen bietet den Vorteil, bereits zu einem frühen Zeitpunkt der klinischen Prüfung im Rahmen einer Probandenuntersuchung erste Aussagen über die potenziellen antipanikogenen Effekte eines Medikaments treffen zu können.
Dabei können die vorgelegten Daten zur Wirksamkeit von Alprazolam und Placebo auf die CCK-4-induzierte Paniksymptomatik vergleichend herangezogen werden.

5 Zusammenfassung

Das Syndrom der Panikattacke zeigt sich für die Grundlagenforschung im Bereich der Angsterkrankungen besonders geeignet. Panikattacken können mit einer Vielzahl von Substanzen unter kontrollierten Bedingungen experimentell ausgelöst werden und sind somit der klinischen Forschung zugänglich. Der Panikattackenprovokation zugrunde liegende neurobiologische und neurochemische Veränderungen lassen dabei Rückschlüsse auf die pathophysiologischen Ursachen der Panikstörung zu.

Experimentelle Panikattacken lassen sich unter anderem auch mittels Cholezystokinin-Tetrapeptid (CCK-4) induzieren[19]. CCK-4 leitet sich aus der konstanten terminalen Aminosäuresequenz aller endogenen CCK-Fraktionen ab und steht als Testsubstanz zur Verfügung[72]. Endogenes CCK stellt das am häufigsten nachweisbare Neuropeptid des zentralen Nervensystems dar und erfüllt gleichzeitig die Kriterien eines Neurotransmitters[92]. Die funktionelle Bedeutung des endogenen CCK-Systems steht im Zentrum umfangreicher Forschung, wobei ein Einfluss auf verschiedene psychiatrische Erkrankungen, insbesondere die Panikstörung, postuliert wird[15].

CCK-4 ruft sowohl bei Patienten mit Panikstörung, als auch bei gesunden Probanden in einem dosisabhängigen Verhältnis Paniksymptome hervor und erfüllt die Kriterien eines idealen Panikogens[16]. Die experimentelle Panikprovokation mittels CCK-4 gilt heutzutage als zuverlässiges, valides und sicheres Modell zur Untersuchung pathophysiologischer Ursachen der Panikstörung.
Dabei konnte gezeigt werden, dass die ausgelöste Paniksymptomatik bei Patienten durch klassische Substanzen der Paniktherapie, beispielsweise Imipramin[14] und SSRIs[95] inhibierbar ist. Dementsprechend wurde gefolgert, dass sich das CCK-4-Modell auch zur Untersuchung pharmakologischer Aspekte der Panikstörung eignet[15].

Neuere Untersuchungen haben sich mit dem Einfluss GABAerger Substanzen auf die CCK-4-induzierte Paniksymptomatik beschäftigt. Dabei konnte gezeigt werden, dass eine selektive Verstärkung der GABAergen Neurotransmission mit den Antiepileptika Vigabatrin[103] und Tiagabin[104] zu einer deutlichen Reduktion der experimentell induzierten Angstsymptomatik bei gesunden Probanden führt. Aufgrund dieser Ergebnisse wurde eine anxiolytische Wirkung dieser Substanzen bei der Therapie der Panikstörung postuliert[103].

Obwohl Benzodiazepine, insbesondere Alprazolam, weiter als ein Mittel der ersten Wahl bei der Therapie von Panikattacken gelten, lagen bislang keine kontrollierten Untersuchungen zu deren Effekten auf die CCK-4-induzierte Paniksymptomatik vor. In der vorgelegten doppelblinden, placebo-kontrollierten Untersuchung an gesunden Probanden wurde die anxiolytische Potenz von Alprazolam im CCK-4-Paradigma evaluiert.

Bei 30 gesunden Probanden wurde eine Panikattackeninduktion mittels 50 µg CCK-4 durchgeführt. 26 der 30 Probanden reagierten auf die intravenöse Injektion von CCK-4 mit einer ausgeprägten Paniksymptomatik. Bei diesen 26 Probanden wurde die CCK-4-Provokation im Abstand von sieben Tagen wiederholt. Eine Stunde vor der zweiten Panikprovokation wurde den Probanden 1 mg Alprazolam oder Placebo verabreicht. Die hervorgerufene Paniksymptomatik wurde mittels des Acute-Panic-Inventory (API) und einer an DSM-IV angelehnten Panik-Symptom-Skala (PSS) erfasst. Zusätzlich wurden die Anzahl positiv bewerteter PSS-Symptome sowie die prozentualen Bewertungen der Kriterien Angst und Anspannung in die Auswertung einbezogen. Als Panikkriterium wurde ein Anstieg von mindestens 14 Punkten im API-Score definiert. Die Herzfrequenz und der systolische Blutdruck wurden während der Untersuchung wiederholt gemessen und über einen Zeitraum von 60 Minuten wurden ACTH und Cortisol im Serum bestimmt.

Im Vergleich zu Placebo berichteten die Probanden nach Behandlung mit Alprazolam über einen deutlichen Rückgang der experimentellen Paniksymptomatik, was sich in einer signifikanten Reduktion des API- und PSS-Scores, der Anzahl positiv bewerteter PSS-Symptome und einem Absinken der Skalenwerte Angst und Anspannung widerspiegelte.
Es zeigte sich ein signifikanter Behandlungseffekt mit Reduktion des API-Scores um 54% und des PSS-Scores um 60 % im Vergleich zur Placebogruppe, in welcher sich beide Scores bei der wiederholten Challenge lediglich um 24 % reduzierten. In der Alprazolamgruppe wurde zudem eine signifikante Reduktion des CCK-4-induzierten Herzfrequenzanstiegs und der CCK-4-induzierten ACTH- und Cortisol-Ausschüttung erreicht.
Dennoch konnte auch nach Vorbehandlung mit Placebo eine gewisse Verringerung der experimentellen Angstsymptomatik und der CCK-4-induzierten Cortisolausschüttung beobachtet werden.

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass die Einmalgabe von Alprazolam zu einer signifikanten Reduktion der CCK-4-induzierten Paniksymptomatik und HPA-Achsen-Stimulation führt. Dieses Ergebnis stützen die Hypothese einer Interaktion zwischen CCK- und GABA-System. Zudem wird die Bedeutung des $GABA_A$-Rezeptors als pharmakologischer Angriffspunkt anxiolytischer Substanzen unterstrichen.

Zudem wurde, trotz der insgesamt geringeren Reduktion der Paniksymptomatik unter Placebo, erstmals systematisch ein Placeboeffekt im CCK-4-Modell nachgewiesen.

Auf Grundlage dieser Ergebnisse stehen Daten zur Verfügung, die zukünftig zum Vergleich herangezogen werden können und eine Validierung der antipanikogenen Potenz neuer Substanzen im CCK-4-Modell erlauben.

6 Literaturverzeichnis

1. Drug treatment of panic disorder. Comparative efficacy of alprazolam, imipramine, and placebo. Cross-National Collaborative Panic Study, Second Phase Investigators. Br J Psychiatry 1992; 160: 191-202

2. Abelson JL, Curtis GC. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in panic disorder: prediction of long-term outcome by pretreatment cortisol levels. Am J Psychiatry 1996; 153: 69-73

3. Abelson JL, Curtis GC, Cameron OG. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in panic disorder: effects of alprazolam on 24 h secretion of adrenocorticotropin and cortisol. J Psychiatr Res 1996; 30: 79-93

4. Abelson JL, Nesse RM, Vinik AI. Pentagastrin infusions in patients with panic disorder.II. Neuroendocrinology. Biol Psychiatry 1994; 36:84-96

5. Abelson JL, Young EA, Liberzon I. Hypothalamic-Pituitary-Adrenal response to pharmacological activation is cognitively manipulable. Biol Psychiatry 2001; 49: 167S

6. Arvat E, Maccagno B, Ramunni J, Di Vito L, Giordano R, Gianotti L, Broglio F, Camanni F, Ghigo E. The inhibitory effect of alprazolam, a benzodiazepine, overrides the stimulatory effect of metyrapone-induced lack of negative cortisol feedback on corticotroph secretion in humans. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 2611-2615

7. Ballenger JC, Burrows GD, DuPont RL, Jr., Lesser IM, Noyes R, Jr., Pecknold JC, Rifkin A, Swinson RP. Alprazolam in panic disorder and agoraphobia: results from a multicenter trial. I. Efficacy in short-term treatment. Arch Gen Psychiatry 1988; 45: 413-422

8. Ballenger JC, Wheadon DE, Steiner M, Bushnell W, Gergel IP. Double-blind, fixed-dose, placebo-controlled study of paroxetine in the treatment of panic disorder. Am J Psychiatry 1998; 155: 36-42

9. Balon R, Petty F, Yeragani VK, Kramer GL, Pohl R. Intravenous sodium lactate decreases plasma GABA levels in man. Psychopharmacology (Berl) 1993; 110: 368-370

10. Bandelow B, Wedekind D, Pauls J, Broocks A, Hajak G, Ruther E. Salivary cortisol in panic attacks. Am J Psychiatry 2000; 157: 454-456

11. Biro E, Sarnyai Z, Penke B, Szabo G, Telegdy G. Role of endogenous corticotropin-releasing factor in mediation of neuroendocrine and behavioral responses to cholecystokinin octapeptide sulfate ester in rats. Neuroendocrinology 1993; 57: 340-345

12. Boulenger JP, Jerabek I, Jolicoeur FB, Lavallee YJ, Leduc R, Cadieux A. Elevated plasma levels of neuropeptide Y in patients with panic disorder. Am J Psychiatry 1996; 153: 114-116

13. Bradwejn J, de Montigny C. Benzodiazepines antagonize cholecystokinin-induced activation of rat hippocampal neurones. Nature 1984; 312: 363-364

14. Bradwejn J, Koszycki D. Imipramine antagonism of the panicogenic effects of cholecystokinin tetrapeptide in panic disorder patients. Am J Psychiatry 1994; 151: 261-263

15. Bradwejn J, Koszycki D. The cholecystokinin hypothesis of anxiety and panic disorder. Ann N Y Acad Sci 1994; 713:273-82: 273-282

16. Bradwejn J, Koszycki D.Cholecystokinin and panic disorder: past and future clinical research strategies. Scand J Clin Lab Invest Suppl 2001; 19-27

17. Bradwejn J, Koszycki D, Couetoux du TA, Paradis M, Bourin M. Effects of flumazenil on cholecystokinin-tetrapeptide-induced panic symptoms in healthy volunteers. Psychopharmacology (Berl) 1994; 114: 257-261

18. Bradwejn J, Koszycki D, Couetoux du TA, van Megen H, den Boer J, Westenberg H. 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 1994; 51: 486-493

19. Bradwejn J, Koszycki D, Meterissian G. Cholecystokinin-tetrapeptide induces panic attacks in patients with panic disorder. Can J Psychiatry 1990; 35: 83-85

20. Bradwejn J, Koszycki D, Payeur R, Bourin M, Borthwick H. Replication of action of cholecystokinin tetrapeptide in panic disorder: clinical and behavioral findings. Am J Psychiatry 1992; 149: 962-964

21. Bradwejn J, Koszycki D, Shriqui C. Enhanced sensitivity to cholecystokinin tetrapeptide in panic disorder. Clinical and behavioral findings. Arch Gen Psychiatry 1991; 48: 603-610

22. Brambilla F, Bellodi L, Perna G, Battaglia M, Sciuto G, Diaferia G, Petraglia F, Panerai A, Sacerdote P. Psychoimmunoendocrine aspects of panic disorder. Neuropsychobiology 1992; 26: 12-22

23. Bremner JD, Innis RB, White T, Fujita M, Silbersweig D, Goddard AW, Staib L, Stern E, Cappiello A, Woods S, Baldwin R, Charney DS. SPECT [I-123]iomazenil measurement of the benzodiazepine receptor in panic disorder. Biol Psychiatry 2000; 47: 96-106

24. Butler PD, Weiss JM, Stout JC, Nemeroff CB. Corticotropin-releasing factor produces fear-enhancing and behavioral activating effects following infusion into the locus coeruleus. J Neurosci 1990; 10: 176-183

25. Carr DB, Sheehan DV, Surman OS, Coleman JH, Greenblatt DJ, Heninger GR, Jones KJ, Levine PH, Watkins WD. Neuroendocrine correlates of lactate-induced anxiety and their response to chronic alprazolam therapy. Am J Psychiatry 1986; 143: 483-494

26. Charney DS, Heninger GR, Breier A. Noradrenergic function in panic anxiety. Effects of yohimbine in healthy subjects and patients with agoraphobia and panic disorder. Arch Gen Psychiatry 1984; 41: 751-763

27. Charney DS, Heninger GR, Jatlow PI. Increased anxiogenic effects of caffeine in panic disorders. Arch Gen Psychiatry 1985; 42: 233-243

28. Charney DS, Woods SW, Goodman WK, Heninger GR. Neurobiological mechanisms of panic anxiety: biochemical and behavioral correlates of yohimbine-induced panic attacks. Am J Psychiatry 1987; 144: 1030-1036

29. Coplan JD, Tiffon L, Gorman JM. Therapeutic strategies for the patient with treatment-resistant anxiety. J Clin Psychiatry 1993; 54 Suppl:69-74.: 69-74

30. Coryell W, Noyes R, Jr., Reich J. The prognostic significance of HPA-axis disturbance in panic disorder: a three-year follow-up. Biol Psychiatry 1991; 29: 96-102

31. Cowley DS, Dager SR, Roy-Byrne PP, Avery DH, Dunner DL. Lactate vulnerability after alprazolam versus placebo treatment of panic disorder. Biol Psychiatry 1991; 30: 49-56

32. Curtis GC, Abelson JL, Gold PW. Adrenocorticotropic hormone and cortisol responses to corticotropin-releasing hormone: changes in panic disorder and effects of alprazolam treatment. Biol Psychiatry 1997; 41: 76-85

33. de Montigny C. Cholecystokinin tetrapeptide induces panic-like attacks in healthy volunteers. Preliminary findings. Arch Gen Psychiatry 1989; 46: 511-517

34. Dillon DJ, Gorman JM, Liebowitz MR, Fyer AJ, Klein DF. Measurement of lactate-induced panic and anxiety. Psychiatry Res 1987; 20: 97-105

35. Dorow R, Horowski R, Paschelke G, Amin M. Severe anxiety induced by FG 7142, a beta-carboline ligand for benzodiazepine receptors. Lancet 1983; 2: 98-99

36. Dunn AJ, Berridge CW. Physiological and behavioral responses to corticotropin-releasing factor administration: is CRF a mediator of anxiety or stress responses? . Brain Res Brain Res Rev 1990; 15: 71-100

37. Goddard AW, Mason GF, Almai A, Rothman DL, Behar KL, Petroff OA, Charney DS, Krystal JH. Reductions in occipital cortex GABA levels in panic disorder detected with 1h-magnetic resonance spectroscopy. Arch Gen Psychiatry 2001; 58: 556-561

38. Goddard AW, Narayan M, Woods SW, Germine M, Kramer GL, Davis LL, Petty F. Plasma levels of gamma-aminobutyric acid and panic disorder. Psychiatry Res 1996;63: 223-225

39. Gorman JM, Goetz RR, Dillon D, Liebowitz MR, Fyer AJ, Davies S, Klein DF. Sodium D-lactate infusion of panic disorder patients. Neuropsychopharmacology 1990;3: 181-189

40. Gorman JM, Uy J. Respiratory physiology and pathological anxiety. Gen Hosp Psychiatry 1987; 9: 410-419

41. Guttmacher LB, Murphy DL, Insel TR. Pharmacologic models of anxiety. Compr Psychiatry 1983; 24: 312-326

42. Harro J, Kiivet RA, Lang A, Vasar E. Rats with anxious or non-anxious type of exploratory behaviour differ in their brain CCK-8 and benzodiazepine receptor characteristics. Behav Brain Res 1990; 39: 63-71

43. Harro J, Lang A, Vasar E. Long-term diazepam treatment produces changes in cholecystokinin receptor binding in rat brain. Eur J Pharmacol 1990; 180: 77-83

44. Harro J, Lang A, Vasar E. Long-term diazepam treatment produces changes in cholecystokinin receptor binding in rat brain. Eur J Pharmacol 1990; 180: 77-83

45. Harro J, Pold M, Vasar E. Anxiogenic-like action of caerulein, a CCK-8 receptor agonist, in the mouse: influence of acute and subchronic

diazepam treatment. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 1990; 341: 62-67

46. Harro J, Vasar E, Bradwejn J. CCK in animal and human research on anxiety. Trends Pharmacol Sci 1993; 14: 244-249

47. Holsboer F. The rationale for corticotropin-releasing hormone receptor (CRH-R) antagonists to treat depression and anxiety. J Psychiatr Res 1999; 33: 181-214

48. Holsboer F, von Bardeleben U, Buller R, Heuser I, Steiger A. Stimulation response to corticotropin-releasing hormone (CRH) in patients with depression, alcoholism and panic disorder. Horm Metab Res Suppl 1987; 16: 80-88

49. Imaki T, Vale W. Chlordiazepoxide attenuates stress-induced accumulation of corticotropin-releasing factor mRNA in the paraventricular nucleus. Brain Res 1993; 623: 223-228

50. Kahn RS, Asnis GM, Wetzler S, van Praag HM. Neuroendocrine evidence for serotonin receptor hypersensitivity in panic disorder. Psychopharmacology (Berl) 1988; 96: 360-364

51. Kahn RS, Wetzler S, van Praag HM, Asnis GM, Strauman T. Behavioral indications for serotonin receptor hypersensitivity in panic disorder. Psychiatry Res 1988; 25: 101-104

52. Kalogeras KT, Calogero AE, Kuribayiashi T, Khan I, Gallucci WT, Kling MA, Chrousos GP, Gold PW. In vitro and in vivo effects of the triazolobenzodiazepine alprazolam on hypothalamic-pituitary-adrenal function: pharmacological and clinical implications. J Clin Endocrinol Metab 1990; 70: 1462-1471

53. Kaplan GB, Greenblatt DJ, Ehrenberg BL, Goddard JE, Harmatz JS, Shader RI. Differences in pharmacodynamics but not pharmacokinetics between subjects with panic disorder and healthy subjects after treatment with a single dose of alprazolam. J Clin Psychopharmacol 2000; 20: 338-346

54. Kellner M, Yassouridis A, Jahn H, Wiedemann K. Influence of clonidine on psychopathological, endocrine and respiratory effects of cholecystokinin tetrapeptide in patients with panic disorder. Psychopharmacology (Berl) 1997; 133: 55-61

55. Kennedy JL, Bradwejn J, Koszycki D, King N, Crowe R, Vincent J, Fourie O. Investigation of cholecystokinin system genes in panic disorder. Mol Psychiatry 1999; 4: 284-285

56. Klein DF. False suffocation alarms, spontaneous panics, and related conditions. An integrative hypothesis. Arch Gen Psychiatry 1993; 50: 306-317

57. Klein DF, Fink M. Psychiatric reaction patterns to imipramin. Am J Psychiatry 1962;119: 432-438

58. Koszycki D, Zacharko RM, Le Melledo JM, Bradwejn J. Behavioral, cardiovascular, and neuroendocrine profiles following CCK-4-Challenge in healthy volunteers: a comparison of panickers and nonpanickers. Depress Anxiety 1998; 8: 1-7

59. Kramer MS, Cutler NR, Ballenger JC, Patterson WM, Mendels J, Chenault A, Shrivastava R, Matzura-Wolfe D, Lines C, Reines S. A placebo-controlled trial of L-365, 260, a CCKB antagonist, in panic disorder. Biol Psychiatry 1995;37: 462-466

60. Le Melledo JM, Bradwejn J, Koszycki D, Bichet DG, Bellavance F. The role of the beta-noradrenergic system in cholecystokinin- tetrapeptide-induced panic symptoms. Biol Psychiatry 1998; 44: 364-366

61. Lydiard RB, Ballenger JC, Laraia MT, Fossey MD, Beinfeld MC. CSF cholecystokinin concentrations in patients with panic disorder and in normal comparison subjects. Am J Psychiatry 1992; 149: 691-693

62. Mc Cann UD, Slate SO, Geraci M, Uhde TW. Peptides and anxiety: a dose-response evaluation of pentagastrin in healthy volunteers. Anxiety 1994; 1: 258-267

63. Noble F, Roques BP. CCK-B receptor: chemistry, molecular biology, biochemistry and pharmacology. Prog Neurobiol 1999; 58: 349-379

64. Noble F, Wank SA, Crawley JN, Bradwejn J, Seroogy KB, Hamon M, Roques BP. International Union of Pharmacology. XXI. Structure, distribution, and functions of cholecystokinin receptors. Pharmacol Rev 1999; 51: 745-781

65. Nutt DJ, Glue P, Lawson C, Wilson S. Flumazenil provocation of panic attacks. Evidence for altered benzodiazepine receptor sensitivity in panic disorder [see comments]. Arch Gen Psychiatry 1990; 47: 917-925

66. Petty F. GABA and mood disorders: a brief review and hypothesis. J Affect Disord 1995; 34: 275-281

67. Petty F, Kramer GL, Gullion CM, Rush AJ. Low plasma gamma-aminobutyric acid levels in male patients with depression. Biol Psychiatry 1992; 32: 354-363

68. Pyke RE, Greenberg HS. Norepinephrine challenges in panic patients. J Clin Psychopharmacol 1986; 6: 279-285

69. Rapaport MH, Pollack M, Wolkow R, Mardekian J, Clary C. Is placebo response the same as drug response in panic disorder? Am J Psychiatry 2000; 157: 1014-1016

70. Rattray M, Singhvi S, Wu PY, Andrews N, File SE. Benzodiazepines increase preprocholecystokinin messenger RNA levels in rat brain. Eur J Pharmacol 1993; 245: 193-196

71. Redmond DE, Jr., Huang YH. Current concepts. II. New evidence for a locus coeruleus-norepinephrine connection with anxiety. Life Sci 1979; 25: 2149-2162

72. Rehfeld JF. Cholecystokinin and panic disorder--three unsettled questions. Regul Pept 2000; 93: 79-83

73. Reul JM, Stec I, Soder M, Holsboer F. Chronic treatment of rats with the antidepressant amitriptyline attenuates the activity of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system. Endocrinology 1993; 133: 312-320

74. Rohrer T, von R, V, Schulz C, Beyer J, Lehnert H. The stress-, but not corticotropin-releasing hormone-induced activation of the pituitary-adrenal axis in man is blocked by alprazolam. Horm Metab Res 1994; 26: 200-206

75. Roy-Byrne PP, Cowley DS, Hommer D, Ritchie J, Greenblatt D, Nemeroff C. Neuroendocrine effects of diazepam in panic and generalized anxiety disorders. Biol Psychiatry 1991; 30: 73-80

76. Roy-Byrne PP, Uhde TW, Post RM, Gallucci W, Chrousos GP, Gold PW. The corticotropin-releasing hormone stimulation test in patients with panic disorder. Am J Psychiatry 1986; 143: 896-899

77. Rupprecht R, Di Michele F, Hermann B, Strohle A, Lancel M, Romeo E, Holsboer F. Neuroactive steroids: molecular mechanisms of action and implications for neuropsychopharmacology. Brain Res Brain Res Rev 2001; 37: 59-67

78. Schweizer E, Patterson W, Rickels K, Rosenthal M. Double-blind, placebo-controlled study of a once-a-day, sustained-release preparation of alprazolam for the treatment of panic disorder. Am J Psychiatry 1993; 150: 1210-1215

79. Seibyl JP, Krystal JH, Price LH, Woods SW, D'Amico C, Heninger GR, Charney DS. Effects of ritanserin on the behavioral, neuroendocrine, and cardiovascular responses to meta-chlorophenylpiperazine in healthy human subjects. Psychiatry Res 1991; 38: 227-236

80. Shlik J, Aluoja A, Vasar V, Vasar E, Podar T, Bradwejn J. Effects of citalopram treatment on behavioural, cardiovascular and neuroendocrine response to cholecystokinin tetrapeptide challenge in patients with panic disorder. J Psychiatry Neurosci 1997; 22: 332-340

81. Skutella T, Criswell H, Moy S, Probst JC, Breese GR, Jirikowski GF, Holsboer F. Corticotropin-releasing hormone (CRH) antisense

oligodeoxynucleotide induces anxiolytic effects in rat. Neuroreport 1994; 5: 2181-2185

82. Smith GW, Aubry JM, Dellu F, Contarino A, Bilezikjian LM, Gold LH, Chen R, Marchuk Y, Hauser C, Bentley CA, Sawchenko PE, Koob GF, Vale W, Lee KF. Corticotropin releasing factor receptor 1-deficient mice display decreased anxiety, impaired stress response, and aberrant neuroendocrine development. Neuron 1998; 20: 1093-1102

83. Smith RB, Kroboth PD, Vanderlugt JT, Phillips JP, Juhl RP. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of alprazolam after oral and IV administration. Psychopharmacology (Berl) 1984; 84: 452-456

84. Somogyi P, Hodgson AJ, Smith AD, Nunzi MG, Gorio A, Wu JY. Different populations of GABAergic neurons in the visual cortex and hippocampus of cat contain somatostatin- or cholecystokinin-immunoreactive material. J Neurosci 1984; 4: 2590-2603

85. Stenzel-Poore MP, Heinrichs SC, Rivest S, Koob GF, Vale WW. Overproduction of corticotropin-releasing factor in transgenic mice: a genetic model of anxiogenic behavior. J Neurosci 1994; 14: 2579-2584

86. Strohle A, Holsboer F, Rupprecht R. Increased ACTH concentrations associated with cholecystokinin tetrapeptide-induced panic attacks in patients with panic disorder. Neuropsychopharmacology 2000; 22: 251-256

87. Strohle A, Kellner M, Holsboer F, Wiedemann K. Behavioral, neuroendocrine, and cardiovascular response to flumazenil: no evidence for an altered benzodiazepine receptor sensitivity in panic disorder. Biol Psychiatry 1999; 45: 321-326

88. Strohle A, Kellner M, Yassouridis A, Holsboer F, Wiedemann K. Effect of flumazenil in lactate-sensitive patients with panic disorder. Am J Psychiatry 1998; 155: 610-612

89. Targum SD, Marshall LE. Fenfluramine provocation of anxiety in patients with panic disorder. Psychiatry Res 1989; 28: 295-306

90. Turnbull AV, Smith GW, Lee S, Vale WW, Lee KF, Rivier C. CRF type I receptor-deficient mice exhibit a pronounced pituitary-adrenal response to local inflammation. Endocrinology 1999; 140: 1013-1017

91. van den Berg F, Tulen JH, Boomsma F, Noten JB, Moleman P, Pepplinkhuizen L. Effects of alprazolam and lorazepam on catecholaminergic and cardiovascular activity during supine rest, mental load and orthostatic challenge. Psychopharmacology (Berl) 1996; 128: 21-30

92. van Megen HJ, Westenberg HG, den Boer JA, Kahn RS. Cholecystokinin in anxiety. Eur Neuropsychopharmacol 1996; 6: 263-280

93. van Megen HJ, Westenberg HG, den Boer JA, Kahn RS. The panic-inducing properties of the cholecystokinin tetrapeptide CCK4 in patients with panic disorder. Eur Neuropsychopharmacol 1996; 6: 187-194

94. van Megen HJ, Westenberg HG, den Boer JA, Slaap B, Es-Radhakishun F, Pande AC. The cholecystokinin-B receptor antagonist CI-988 failed to affect CCK-4 induced symptoms in panic disorder patients. Psychopharmacology (Berl) 1997; 129: 243-248

95. van Megen HJ, Westenberg HG, den Boer JA, Slaap B, Scheepmakers A. Effect of the selective serotonin reuptake inhibitor fluvoxamine on CCK-4 induced panic attacks. Psychopharmacology (Berl) 1997; 129: 357-364

96. Vanderheagen JJ, Signeau J.C., Gepts W. New peptide in the vertebrate CNS reacting with antigastrin antibodies. Nature 1975; 257: 604-605

97. Wedekind D, Bandelow B, Broocks A, Hajak G, Ruther E. Salivary, total plasma and plasma free cortisol in panic disorder. J Neural Transm 2000; 107: 831-837

98. Weiss JM, Stout JC, Aaron MF, Quan N, Owens MJ, Butler PD, Nemeroff CB. Depression and anxiety: role of the locus coeruleus and corticotropin-releasing factor. Brain Res Bull 1994; 35: 561-572

99. Weizman R, Weizman A, Kook KA, Vocci F, Deutsch SI, Paul SM. Repeated swim stress alters brain benzodiazepine receptors measured in vivo. J Pharmacol Exp Ther 1989; 249: 701-707

100. Woods SW, Charney DS, McPherson CA, Gradman AH, Heninger GR. Situational panic attacks. Behavioral, physiologic, and biochemical characterization. Arch Gen Psychiatry 1987; 44: 365-375

101. Yaksh TL, Furui T, Kanawati IS, Go VL. Release of cholecystokinin from rat cerebral cortex in vivo: role of GABA and glutamate receptor systems. Brain Res 1987; 406: 207-214

102. Zwanzger P, Baghai T, Boerner RJ, Möller HJ, Rupprecht R. Anxiolytic effects of vigabatrin in panic disorder. J Clin Psychopharmacol 2001; 21: 539-540

103. Zwanzger P, Baghai TC, Schuele C, Strohle A, Padberg F, Kathmann N, Schwarz M, Möller HJ, Rupprecht R. Vigabatrin decreases cholecystokinin-tetrapeptide (CCK-4) induced panic in healthy volunteers. Neuropsychopharmacology 2001; 25: 699-703

104. Zwanzger P, Eser D, Padberg F, Baghai T, Schuele C, Rötzer F, Ella R, Möller R, Rupprecht R. Effects of tiagabine on cholecystokinin-tetrapeptide (CCK-4) induced anxiety in healthy volunteers. Depress Anxiety 2003;revised version submitted

7 Anhang

7.1 Danksagung

Ich danke allen, die das Durchführen der Studie ermöglichten und an der Ausführung der Untersuchungen behilflich waren:

Herrn Prof. Dr. Möller für die Möglichkeit, die Promotion und die damit verbundenen Untersuchungen an der Klinik für Psychiatrie der LMU München durchzuführen.

Herrn Prof. Dr. Rupprecht für die Überlassung des Themas, für die ausführliche Anleitung zum wissenschaftlichen Arbeiten, für die ständige Ansprechbarkeit bezüglich aller Belange der Studiendurchführung, sowie für die Durchsicht und Korrektur der Arbeit.

Herrn Dr. Zwanzger für die umfangreiche Betreuung der Arbeit und der wissenschaftlichen Auswertung. Insbesondere für die Unterweisung in die verwendeten Untersuchungsmethoden, allen voran die grundlegende und vollständige Einführung in die Methodik der CCK-4-Provokation.

Den Kollegen der Arbeitsgruppe Angst und Depression der psychiatrischen Klinik **Herrn Dr. Baghai**, **Herrn Dr. Schüle**, **Herrn Dr. Ella** und **Herrn Deiml**, die hilfreiche Anregungen gaben und für Rückfragen immer zur Verfügung standen.

Frau Johnson für die technische Assistenz, ohne die ein reibungsloser Untersuchungsablauf nicht möglich gewesen wäre.

7.2 Verzeichnis eigener Publikationen

Baghai TC, Schüle C, Zwanzger P, Minov C, Zill P, Ella R, Eser D, Oezer S, Bondy B, Rupprecht R. Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis dysregulation in patients with major depression is influenced by the insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene. Neurosci Lett 2002;328: 299-303

Baghai TC, Schüle C, Zwanzger P, Zill P, Ella R, Eser D, Deiml T, Minov C, Rupprecht R, Bondy B. No Influence of a functional polymorphism within the serotonin transporter gene on partial sleep deprivation in major depression. World J Biol Psychiatry 2003;4: 111-114

Baghai TC, Schüle C, Zwanzger P, Zill P, Ella R, Eser D, Deiml T, Minov C, Rupprecht R, Bondy B. Influence of a functional polymorphism within the angiotensin I-converting enzyme gene on partial sleep deprivation in patients with major depression. Neurosci Lett 2003;339: 223-226

Eser D, Zwanzger P, Rupprecht R. Carbamazepine treatment of adverse psychiatric effects after treatment with the nonsteroidal anti-inflammatory drug piroxicam. J Clin Psychiatry 2003;64: 852-854

Schüle C, Baghai T, Zwanzger P, Ella R, Eser D, Padberg F, Moller HJ, Rupprecht R. Attenuation of hypothalamic-pituitary-adrenocortical hyperactivity in depressed patients by mirtazapine. Psychopharmacology (Berl) 2003;166: 271-275

Zwanzger P, Eser D, Aicher S, Schüle C, Baghai TC, Padberg F, Ella R, Möller HJ, Rupprecht R. Effects of alprazolam on cholecystokinin-tetrapeptide-induced panic and hypothalamic-pituitary-adrenal-axis activity: a placebo-controlled study. Neuropsychopharmacology 2003;28: 979-984

Zwanzger P, Jarry H, Eser D, Padberg F, Baghai T, Schüle C, Ella R, Möller HJ, Rupprecht R. Plasma gamma-amino-butyric acid (GABA) levels in cholecystokinine-tetrapeptide (CCK-4) induced anxiety. J Neural Transm 2003;110: 313-316

Zwanzger P, Eser D, Padberg F, Baghai T, Schüle C, Rötzer F, Ella R, Möller R, Rupprecht R. Effects of tiagabine on cholecystokinin-tetrapeptide (CCK-4) induced anxiety in healthy volunteers. Depress Anxiety 2003;revised version submitted

7.3 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name:	Daniela Constanze Beatrice Eser
Staatsangehörigkeit:	Deutsch
Geburtsdatum:	01.05.1971
Geburtsort:	München
Familienstand:	Ledig

Schulbildung

1979 - 1981	Grundschule St. Konrad, Haar
1981 - 1990	St. Anna Gymnasium, München, Hochschulreife

Studium

1990 - 1994	Ludwig-Maximilians Universität, München, Studium der Politischen Wissenschaften
1994 - 2000	Ludwig-Maximilians Universität, München, Studium der Humanmedizin
November 2000	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Praktisches Jahr

18.10.99 – 06.02.00	1. Tertial, Chirurgie, Städtisches Krankenhaus München, Neuperlach
09.02.00 – 28.02.00	2. Tertial, Innere Medizin, Städtisches Krankenhaus München, Neuperlach
29.05.00 – 17.09.00	3. Tertial, Psychiatrie, Bezirkskrankenhaus Haar

Klinische Tätigkeit

01.01.2001 – 30.06.2002	Ärztin im Praktikum, Psychiatrische Klinik der Ludwigs-Maximilians-Universität, München
seit 01.07.2002	Assistenzärztin an der Psychiatrischen Klinik Psychiatrische Klinik der Ludwigs-Maximilians-Universität, München