

**Der Einfluss der
repetitiven Transkraniellen Magnetstimulation
auf CCK-4-induzierte Panikattacken**

Nicolas Völkel

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

Direktor: Prof. Dr. med. H.-J. Möller

Der Einfluss
der repetitiven Transkraniellen Magnetstimulation
auf CCK-4-induzierte Panikattacken

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

vorgelegt von
Nicolas Völkel
aus Bremen
2007

Mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. R. Rupprecht

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Dr. W. Bender
Prof. Dr. G. K. Stalla

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: PD Dr. med. P. Zwanzger

Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 25.01.2007

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	9
1.1	Transkranielle Magnet-Stimulation	9
1.1.1	Technische Aspekte der TMS	10
1.1.2	Physiologische Aspekte	11
1.1.3	Nebenwirkungen, Kontraindikationen und Sicherheitsaspekte	13
1.1.4	Anwendungen der TMS in der neurologischen Forschung	14
1.1.4.1	Motorik	15
1.1.4.2	Sprache	15
1.1.4.3	Gedächtnis und Lernen	16
1.1.4.4	Emotionen	17
1.1.5	Therapeutischer Einsatz der TMS	18
1.1.5.1	Depression	18
1.1.5.2	Manie	20
1.1.5.3	Zwangsstörung	21
1.1.5.4	PTSD	22
1.1.5.5	Panikstörung	23
1.1.6	Anxiolytisches Potential der rTMS	24
1.2	Panikstörung	25
1.2.1	Die experimentelle Provokation von Panikattacken	27
1.2.1.1	Metabolische Panikogene	27
1.2.1.2	Weitere experimentelle Panikogene	29
1.3	Experimentelle Panikattacken-Provokation durch CCK-4	32
1.3.1	Cholezystokinin-System	32
1.3.2	Funktionelle Bedeutung von Cholezystokinin	36
1.3.2	Cholezystokinin und HPA-System	37
1.3.4	Die CCK-4-Challenge als experimentelles Panikparadigma	38

1.4	Fragestellung	42
2	Material und Methoden	45
2.1	Probandenauswahl	45
2.2	Untersuchungsdesign	46
2.3	Applikation der Transkraniellen Magnetstimulation	47
2.4	CCK-4-Gabe	48
2.5	Erfassung der experimentellen Paniksymptomatik	48
2.6	Physiologische Parameter	52
2.7	Neuroendokrinologische Kriterien	53
2.8	Verblindung	54
2.9	Statistische Auswertung	54
3	Ergebnisse	55
3.1	Zuteilung der Probanden	55
3.2	API-Score	57
3.3	PSS-Score	59
3.4	Skalen für Angst und Anspannung	61
3.5	Physiologische Parameter	62
	3.5.1 Herzfrequenz	62
	3.5.2 Blutdruck	64
3.6	Neuroendokrinologische Kriterien	65
	3.6.1 Cortisol	65
	3.6.2 ACTH	69
4	Diskussion	73
5	Zusammenfassung	89
6	Literaturverzeichnis	91
7	Anhang	105

Abkürzungen

Abb.	Abbildung
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon, Corticotropin
API	Acute Panic Inventory
AUC	Area under the curve, Flächenintegral
BDNF	Brain-Derived Neurotrophic Factor
BDZ	Benzodiazepin
CCK-4	Cholezystokinin-Tetrapeptid
CO₂	Kohlendioxid
CRH	Corticotropin-Releasing-Hormon
CT	Computer-Tomogramm
DLPFC	Dorsolateraler präfrontaler Kortex
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
EKT	Elektro-Krampf-Therapie
EMG	Elektromyogramm
GABA	Gammaaminobuttersäure
HF [bpm]	Herzfrequenz [Schläge pro Minute]
HPA-System	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-System
Hz	Hertz
ITI	Inter-Train-Intervall
min	Minute
µg	Mikrogramm
µg/dl	Mikrogramm pro Deziliter
ml	Milliliter
mmol/l	Millimol pro Liter
MAPB	Musculus abductor pollicis brevis
MRT	Magnet-Resonanz-Tomogramm
MT	motorische Schwelle (motor threshold)
n	Anzahl
p	Wahrscheinlichkeit
PET	Positronen-Emissions-Tomogramm
PSS	Panic Symptom Scale
pg/ml	Pikogramm pro Milliliter
PTSD	Posttraumatische Stresserkrankung
rTMS	repetitive Transkranielle Magnet-Stimulation
SD	Standardabweichung
SEM	Standardfehler des Mittelwertes
SPECT	Single-Positronen-Emissions-Tomogramm
SSRI	Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
t	Zeit
Tab.	Tabelle
TES	Transkranielle elektrische Stimulation
TMS	Transkranielle Magnet-Stimulation
ZNS	Zentrales Nervensystem

Grundsätzlich werden die international üblichen Abkürzungen der SI-Einheiten verwendet.

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abb. 1:	Symptomatik der Panikattacke nach DSM-IV	26
Tab. 1:	Aminosäuresequenzen von CCK-Fragmenten und CCK-verwandter Peptide	33
Tab. 2:	Übersicht über den Untersuchungsablauf	47
Tab. 3:	API-Score Einzelsymptome	51
Tab. 4:	PSS-Score Einzelsymptome	52
Abb. 2:	Gruppenvergleich der Probanden mit Panikattacken	56
Abb. 3:	Vergleich der Probanden mit Panikattacken Tage 1 und 8	56
Abb. 4:	Gruppenvergleich maximal erreichter API-Score	57
Abb. 5:	Gruppenvergleich maximal erreichter PSS-Score	59
Abb. 6:	Gruppenvergleich PSS-Symptom-Anzahl	60
Abb. 7:	Gruppenvergleich Skalenbewertung für das Kriterium Angst	61
Abb. 8:	Gruppenvergleich Skalenbewertung für das Kriterium Anspannung	62
Abb. 9:	Herzfrequenz im Verlauf	63
Abb. 10:	Gruppenvergleich maximale Herzfrequenz	63
Abb. 11:	Systolischer Blutdruckwert im Verlauf	64
Abb. 12:	Maximalwert des syst. Blutdrucks im Gruppenvergleich	65
Abb. 13:	Cortisolplasmakonzentration im Verlauf	66
Abb. 14:	Maximalwert des Plasmacortisols im Gruppenvergleich	67
Abb. 15:	Gruppenvergleich AUC-Cortisolplasmaspiegel	68
Abb. 16:	ACTH-Plasmakonzentration im Verlauf	69
Abb. 17:	Maximalwert des ACTH-Plasmaspiegels im Gruppenvergleich	70
Abb. 18	Gruppenvergleich AUC-ACTH-Plasmaspiegel	71
Tab. 5:	Übersicht klinischer und endokriner Parameter	72

1 Einleitung

1.1 Transkranielle Magnet-Stimulation

Die transkranielle Magnetstimulation (TMS) ist ein nichtinvasives Verfahren, mit dem umschriebene Kortexareale in ihrer elektrischen Aktivität beeinflusst werden können. Die Methode wurde 1985 von Anthony Barker et al (Barker et al 1985) entwickelt und initial als diagnostisches Routineverfahren in der Neurologie zur Messung der Leitfähigkeit motorischer Bahnen eingesetzt (Steinmetz et al 1992). Die Methodik besitzt eine gute räumliche und zeitliche Auflösung und lässt sich mit anderen neurowissenschaftlichen bzw. experimentalpsychologischen Methoden zur Untersuchung kognitiver Leistungen kombinieren. Die TMS wird bei Menschen zur Korrelation von Anatomie und Funktion (sogenanntes Brainmapping) angewandt (Amassian et al 1998; Potts et al 1998).

Anfang des 20. Jahrhunderts war die Kartierung des menschlichen Kortex nur durch invasive Methoden möglich. Von Löwenstein et al wurde 1918 eine der ersten Arbeiten zur Wirkung von elektrischen Feldern auf den Kortex vorgelegt (Löwenstein et al 1918). Die Autoren konnten durch direkte Reizung des Kortex mit Wechselstrom bei einem Patienten mit Schussverletzung des Hinterhaupts visuelle Phänomene auslösen. Förster und Penfield entdeckten eine Dekade später durch systematische Reizversuche bei Epilepsiekranken während eines neurochirurgischen Eingriffs die somatotope Organisation des menschlichen Motorkortex (Penfield Homunculus) (Förster und Penfield et al 1930; Penfield et al 1938). In den achtziger Jahren waren Merton und Morton erstmalig in der Lage, nichtinvasiv, d.h. mittels von aussen an den Schädel angelegten Stroms (transkranielle elektrische Stimulation TES) den visuellen und den motorischen Kortex zu reizen (Merton und Morton 1980). Dieses Verfahren war jedoch mit starken Schmerzen verbunden. Ein wesentlicher Fortschritt auf dem Weg, die Funktion des Gehirns nichtinvasiv zu beeinflussen, war die auf der Wirkung elektromagnetischer Felder beruhende TMS. Initial in

der neurologischen Diagnostik eingesetzt, gilt sie heute als Routineverfahren zur Messung der Leitfähigkeit motorischer Bahnen.

1.1.1 Technische Aspekte der TMS

Die TMS beruht auf dem Faradayschen Prinzip, nämlich darauf, dass ein zeitlich oder räumlich veränderliches Magnetfeld in einer Leiterschleife einen Stromfluss erzeugt. Die Stimulationsspule wird tangential über dem Schädel plaziert. Beim Auslösen eines Magnetpulses durchdringt das Magnetfeld nahezu schmerzlos Skalp, Schädelkalotte und Liquorraum und erzeugt in den darunterliegenden Strukturen einen Stromfluss, der bei entsprechender Intensität kortikale Neurone depolarisiert.

Die Stärke des Magnetfeldes fällt mit dem Abstand von der Spule exponentiell ab, so dass die physiologisch wirksame Eindringtiefe auf 2-2,5 cm begrenzt ist (Rudiak et al 1994). Aus diesem Grund beschränkt sich die Anwendbarkeit der TMS auf die Kortexareale, die der Schädelkonvexität zugewandt sind. Entscheidend für die Induktion eines Stromflusses sind die magnetische Feldstärke, die Entfernung der Spule vom Kopf, Durchmesser und Geometrie der Spule sowie die Geschwindigkeit, mit der das Feld auf- und wieder abgebaut wird (Herwig et al 2000). Bei den kommerziell erhältlichen Geräten liegt diese Geschwindigkeit des Feldaufbaus zwischen 200 und 600 μ s. Hierbei fließt ein Strom von bis zu 15000 A und baut ein Magnetfeld von bis zu 2,5 Tesla (T) auf (Kammer et al 1996). Dieses Magnetfeld entspricht in etwa dem 40.000-fachen der Stärke des magnetischen Feldes der Erde und liegt in der Größenordnung des statischen Magnetfeldes eines Magnet-Resonanz-Tomographen (George et al 1999). Die Richtung des Stromflusses im Gewebe ist der Richtung des magnetfeldinduzierten Stroms in der Spule entgegengesetzt und parallel zur Hirnoberfläche. Es ist daher wahrscheinlich, dass vor allem Interneurone, deren Verbindungen ebenfalls parallel zur Hirnoberfläche verlaufen, durch den Stromfluss depolarisiert werden. Diese weisen vorwiegend eine hemmende Funktion auf andere Neuronenpopulationen auf (Rothwell et al

1991). Die Intensität der Stimulation wird relativ zur individuellen motorischen Schwelle (engl.: motor threshold, MT) angegeben. Man spricht von überschwelliger oder unterschwelliger TMS in Abhängigkeit davon, ob sich die verwendete Intensität oberhalb oder unterhalb der motorischen Schwelle befindet. Der Wert von 100% entspricht der Intensität einer Stimulation am Skalp, bei der sich peripher ein Muskel sichtbar kontrahiert.

Die zuerst benutzten Stimulationsspulen mit einer zirkulären Anordnung der Windungen (Rundspulen) erreichten eine große Stimulationsfläche.

Eine Weiterentwicklung der Rundspulen sind die „Schmetterlingsspulen“, die die Form einer liegenden Acht haben (engl.: figure-of-eight coil). Sie sind geeignet für eine genauere räumlich-umschriebene Stimulation, begrenzt auf eine Stimulationsfläche von etwa 2 x 2 cm. Zur Zeit gibt es auf dem Markt drei verschiedene Firmen, die Magnet-Stimulatoren anbieten: Magstim, Dantec und Cadwell.

1988 wurde von den Cadwell Laboratories die repetitive TMS (rTMS) technisch ermöglicht. Repetitive TMS (rTMS) ist dabei als Reizserie von drei oder mehr Einzelstimuli mit der gleichen Frequenz definiert. Stimulationsfrequenzen über 1 Hz werden als schnelle bzw. hochfrequent repetitive TMS bezeichnet. Die Verwendung niedriger Frequenzen (≤ 1 Hz) findet bei der langsamen bzw. niedrigfrequent repetitiven TMS Anwendung (NINDS Guidelines from the International Workshop on the Safety of rTMS, Bethesda, Maryland, USA, 1996) (Wassermann et al 1998). Durch die Verbesserung der klassischen Einzelimpuls-Stimulatoren und der Einführung der Wasserkühlung der Spulen ist es möglich, repetitiv mit Frequenzen bis zu 100 Hz zu stimulieren.

1.1.2 Physiologische Aspekte

Die rTMS kann in Abhängigkeit von den angewendeten Stimulationsparametern auf kortikaler Ebene exzitatorisch oder inhibitorisch wirken. Auch das zeitliche Auftreten der erzeugten Effekte und deren Anhalten ist unterschiedlich. Die Faktoren Gesamt-Stimulationsdauer,

Anzahl der Reizserien (trains), Stimuli pro Reizserie, Stimulationsintensität und Pause zwischen den Reizserien (Intertrain-Intervalle, ITI) sind so variabel, dass eine genaue Bestimmung der kortikalen Erregung und Inhibition sehr kompliziert ist. Aber gerade die Effekte, die zeitlich über die Dauer der Stimulation hinaus anhalten, sind therapeutisch von besonderer Bedeutung. So ist es mit niedrigen Frequenzen (≤ 1 Hz) und einer Stimulationsdauer von mehr als 15 Minuten möglich, eine Abnahme der neuronalen Erregbarkeit des Motorkortex über einen längeren Zeitraum (ca. 15 min) zu bewirken (Chen et al 1997; Muellbacher et al 2000). Höheren Frequenzen (> 5 Hz) wird ein entgegengesetzter Effekt zugeschrieben. Sie führen zu einer die Stimulation überdauernden Erregbarkeit und zu einer Abnahme der kortikalen Reizschwelle (Pascual-Leone et al 1994). Dieses Phänomen wird als eine Bahnung von exzitatorischen Synapsen im Sinne einer der Langzeitpotenzierung ähnlichen Wirkung interpretiert.

In Tierversuchen wurden diese Thesen verifiziert. So wurde bei Ratten das Erregungsniveau neuronaler Verbände künstlich erhöht, indem ein initial subkonvulsiver elektrischer Stimulus in hoher Frequenz (100 Hz) appliziert wurde. Bei diesem Phänomen spricht man von Kindling.

Danach konnte eine 15minütige elektrische Amygdalastimulation mit 1 Hz bei mit Kindling vorbehandelten Ratten die Entwicklung von epileptischen Anfällen unterbrechen. Diese Reduktion des hohen Erregungsniveaus durch niedrigfrequente Reizung wird Quenching genannt (Weiss et al 1995).

Auf der neurobiologischen Ebene zeigten sich objektive Effekte: eine regulative Abnahme der β -Adrenozeptoren (Fleischmann et al 1996), eine Änderung der Konzentration monoaminerger Substanzen (Ben-Shachar et al 1997), sowie eine vermehrte Ausschüttung von Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) (Keck et al 1998). Außerdem wurde eine Zunahme der Dopamin- und Serotoninstoffwechselraten nach rTMS beobachtet, die vier Tage lang anhielten (Mano et al 1989). In Amygdala und Hippocampus des Rattenkortex wurden darüber hinaus nach links-medialer präfrontaler elektrischer Stimulation bilateral erhöhte Serotoninkonzentrationen gefunden (Juckel et al 1999). Inwieweit die bei Tieren angewandte rTMS

aber auf Menschen übertragbar ist, muss noch geklärt werden, da die Spulen im Verhältnis zu den Tiergehirnen viel zu groß sind.

1.1.3 Nebenwirkungen, Kontraindikationen und Sicherheitsaspekte

Die wichtigste und ernstzunehmende Nebenwirkung einer rTMS ist die Auslösung eines epileptischen Anfalls (Pascual-Leone et al 1993; Wassermann et al 1996). Bei hoher Frequenz und/oder hoher Intensität sowie bei langen Serien von Magnetimpulsen und kurzem Intertrain-Intervall kann es zu gesteigerter Kortexerregbarkeit kommen (Brandt et al 1997). Als Folge eines Summationseffektes kann dabei eine intrakortikale Erregungsausbreitung auf nicht stimulierte Kortexareale entstehen oder es können über die Stimulation hinausgehende motorische Nachentladungen auftreten. Auch bei Patienten ohne bekanntes Anfallsleiden sind auf diese Weise verursachte generalisierte Krampfanfälle beobachtet worden (Pascual-Leone et al 1994). Ab einer Frequenz von 20 Hz, Intensitäten von mehr als 120 % der motorischen Schwelle und ab einer Seriedauer von mehr als einer Sekunde scheint das Anfallsrisiko zu steigen.

Das Verhältnis von der motorischen Schwelle zu einer Anfallsschwelle zu bestimmen ist schwierig, da die motorische Schwelle immer mit Einzelimpulsen bestimmt wird, während die rTMS Anfälle auslösen kann, die durch den kumulativen Effekt der Pulse und Serien bedingt sind. In der Literatur sind acht epileptische Anfälle nach rTMS-Therapie beschrieben, wobei nach Einführung der Sicherheitsstandards 1996 kein weiterer Anfall gemeldet wurde (Wassermann et al 1998).

Eine weitere Nebenwirkung bei der therapeutischen Anwendung der TMS ist die Induktion von passageren schmerzhaften lokalen Kontraktionen der orofazialen und temporalen Muskulatur durch direkte Muskelreizung. Die gelegentlich nach der Behandlung auftretenden Kopfschmerzen sind nur temporär und bilden sich spätestens nach einmaliger Gabe eines milden Analgetikums zurück (Wassermann et al 1996). In einzelnen Fällen wurde ein vorübergehender Tinnitus beschrieben (Pascual-Leone et al 1992). Bleibende Hörstörungen oder Verschiebung der Hörschwelle aufgrund des

akustischen Stimulationsartefaktes wurden bei Menschen nicht beobachtet. Bei Tieren wurde jedoch eine permanente Erhöhung der Hörschwelle aufgezeigt. Tragen eines Ohrenschutzes (Ohrenstöpsel) während der rTMS-Behandlung wird deshalb empfohlen. Bleibende Störungen der motorischen oder kognitiven Fähigkeiten, wie z.B. Gedächtnisstörungen konnten nicht nachgewiesen werden (Pascual-Leone et al 1993).

Lokale Überwärmung an der Kopfhaut aufgrund der Spulenerwärmung wird durch Thermostat-gesteuerte Abschaltung des Stimulators verhindert. Histopathologische Aufarbeitungen an Tiergehirnen konnten auch nach hohen Stimulusintensitäten und -frequenzen keine Gewebeschäden nachweisen (Counter et al 1993; McCreery et al 1990). Auch am Menschen zeigten sich in kortikalem Gewebe, welches im Rahmen epilepsiechirurgischer Eingriffe nach rTMS gewonnen wurde, keine Auffälligkeiten (Gordon et al 1990).

Die TMS ist prinzipiell nicht geeignet für Patienten mit Herzschrittmachern, intrakraniellen Metallimplantaten, intrazerebralen Shuntsystemen oder Cochleaimplantaten. Patienten mit Epilepsie haben eine erniedrigte Reizschwelle und sollten wegen dem erhöhten Risiko eines generalisierten epileptischen Anfalls ebenfalls von einer TMS ausgeschlossen werden (Wassermann et al 1998; Pascual-Leone et al 1993).

Als relative Kontraindikationen gelten neurochirurgische Operationen oder ein Schädel-Hirn-Trauma mit Substanzdefekt in der Anamnese. In einer Fallstudie berichteten Nahas et al von einer komplikationslosen rTMS-Behandlung einer schwangeren Patientin (Nahas et al 1999), wobei eine Schwangerschaft aber trotzdem als relative Kontraindikation betrachtet werden sollte.

1.1.4 Anwendungen der TMS in der neurologischen Forschung

Grundsätzlich muss zwischen der Auslösung von Positivphänomenen (z.B. Bewegungseffekte, Phosphene) und Negativphänomenen (z.B. Störung perzeptueller, motorischer und sprachlicher Funktionen) unterschieden

werden. Im folgenden sollen einige Anwendungsbereiche aufgezeigt werden:

1.1.4.1 Motorik

In klassischen TMS-Experimenten wird der primäre Motorkortex stimuliert, woraufhin ein motorisch evoziertes Potential von einem Muskel oder einer Gruppe von Muskeln mit EMG-Elektroden abgeleitet wird. Die Intensität der TMS wird dann als ein Prozentsatz der motorischen Schwelle, welche die motorisch evozierten Potentiale in einer gewissen Amplitude auslöst, angegeben. Der motorische Kortex ist aufgrund seiner niedrigen Reizschwelle und der gut quantifizierbaren motorischen Antwort in Form der exzitatorischen Muskelsummenaktionspotentiale am besten untersucht.

Allerdings bietet die Induktion von Positivphänomenen durch rTMS wegen der geringeren zeitlichen Auflösung keine methodischen Vorteile gegenüber der TMS mit Einzelreizen. Die Auslösung von Negativphänomenen - z.B. die Störung von Bewegungsabläufen durch rTMS über prämotorischen Arealen - , ist deshalb der interessantere Untersuchungsansatz. Cohen et al ließen Probanden auf einer Tastatur drei verschiedene Folgen von Fingerbewegungen durchführen: repetitives Anschlagen einer Taste, sequentielles Tastenanschlagen in Form einer Tonleiter und Spielen einer komplexen Tastenfolge. Eine rTMS über dem supplementär motorischen Kortex störte die Ausführung von komplexen, nicht aber von repetitiven und sequentiellen Bewegungen, was dahingehend gedeutet wurde, dass die mittelliniennahen Strukturen vorwiegend bei der Generierung von komplexen Bewegungen aktiv sind und diese Funktion durch rTMS transient beeinträchtigt werden kann (Cohen et al 1996).

1.1.4.2 Sprache

Goldstandard für die Bestimmung der sprachdominanten Hemisphäre von Epilepsiepatienten ist der „intracarotid amobarbital test“ (IAT oder WADA-

Test). Angesichts einer Komplikationsrate von 1-3%, dem großen Untersuchungsaufwand (wird unter Operationsbedingungen durchgeführt) und der begrenzten Untersuchungszeit (Übertritt der Substanz in die andere Hemisphäre), ist eine nichtinvasive, sicherere Technik zur Bestimmung der Hemisphärendominanz wünschenswert. In ersten Arbeiten (Jennum et al 1994; Pascual-Leone et al 1991) wurde berichtet, dass rTMS über Spracharealen des posterior-temporalen (T5/6), prätemporalen (F7/8), mittemporalen (T3/4) und frontalen Kortex (F7/8) bei allen Patienten ohne wesentliche Nebenwirkungen eine transiente Anarthrie („speech arrest“) induzieren kann (60-80% der motorischen Schwelle, 8-16 Hz, 10s bzw. 30 Hz, 1s).

Nachfolgende Untersuchungen zeigten jedoch eine geringere Sensitivität dieses Verfahrens. Michelucci et al konnten nur bei 7 von 14 Patienten mit komplexen fokalen Epilepsien einen „speech arrest“ auslösen (Michelucci et al 1994). Weitere Untersuchungen zur Ermittlung der optimalen Reizbedingungen (Spulenposition, Reizfrequenz und Reizstärke) an höheren Fallzahlen sind notwendig, um die klinische Anwendbarkeit in der prächirurgischen Epilepsiediagnostik besser einschätzen zu können.

1.1.4.3 Gedächtnis und Lernen

Mehrere Arbeiten haben gezeigt, dass rTMS über dem Assoziationskortex mit elementaren kognitiven Funktionen, etwa Lern- und Gedächtnisfunktionen, interferiert. Im Gegensatz zu den traditionellen Ansätzen der Neuroanatomie kann mit der rTMS die Funktion eines Kortexareals zu definierten Zeitpunkten z.B. eines Lernvorgangs untersucht werden.

Der Reizerfolg erlaubt Rückschlüsse auf die funktionelle Bedeutung dieses Areals zu einem bestimmten Zeitpunkt innerhalb der Interaktion mehrerer an der Gesamtleistung beteiligter Hirnareale. Wie beschrieben, beschränkt sich die TMS in ihrer Anwendbarkeit auf die Kortexareale welche der Schädelkonvexität zugewandt sind. So konnte beispielsweise gezeigt werden, dass das prozedurale Lernen einer einfachen handmotorischen

Aufgabe durch rTMS über dem kontralateralen dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) beeinflussbar ist (Pascual-Leone et al 1996). Wurde eine rTMS während der fünfsekündigen Verzögerungsphase einer visuellen Arbeitsgedächtnisaufgabe über demselben Areal durchgeführt, so zeigte sich eine signifikante Zunahme fehlerhafter Antworten (Pascual-Leone et al 1994). Ebenso ist es möglich, durch rTMS über dem präfrontalen Kortex das kurzzeitige Behalten von Wortlisten und das Generieren zufälliger Zahlen signifikant zu beeinträchtigen (Grafman et al 1994).

1.1.4.4 Emotionen

Mittels rTMS konnte bei Normalpersonen eine Lateralisierung der Emotionen (Valenzhypothese) nachgewiesen werden (Pascual-Leone et al 1996). Es zeigte sich nur nach Stimulation des linken präfrontalen Kortex (10 Serien, 10 Hz, insgesamt 500 Stimuli) eine signifikante Zunahme der Traurigkeit und eine Abnahme der Fröhlichkeit (Pascual-Leone et al 1991). Die Probanden gaben diese Emotionsveränderungen aber nicht spontan an sondern erst bei einem Selbstrating mittels Analogskalen. Bei Stimulation anderer Hirnregionen waren keine Änderungen der Stimmungslage zu beobachten.

Im Gegensatz zu gesunden Probanden weisen depressive Patienten nach rTMS des linken DLPFC aber des öfteren eine Besserung der depressiven Symptomatik auf. Diese Tatsache ist ein Hinweis auf eine unterschiedliche Funktion des linken präfrontalen Kortex bei Gesunden im Vergleich zu Patienten, die unter einer schweren depressiven Episode leiden. Im PET zeigen gesunde Probanden nach induzierter transients Traurigkeit eine Zunahme der metabolischen Aktivität. Die depressiven Patienten weisen dagegen in der gleichen Region häufig einen Hypometabolismus auf (George et al 1997). Man geht davon aus, dass der präfrontale Kortex in Bezug auf die Affektivität eine regulatorische Funktion auf tiefer gelegene Strukturen des limbischen Systems hat, dessen Funktion bei Gesunden und bei depressiv Erkrankten voneinander differiert.

1.1.5 Therapeutischer Einsatz der TMS

Da die TMS eine nichtinvasive Methode darstellt, um cerebrale Strukturen zu behandeln, erkannten die Forscher schnell ihr Potential.

Um die unmittelbare Wirkung der TMS auf den Gehirnstoffwechsel und die Gehirnperfusion zu untersuchen, eignen sich Methoden wie Positronen-Emissions-Tomografie- (PET-) oder Single-Positronen-Emissions-Computer-Tomografie- (SPECT-) Untersuchungen.

Leider hat die rTMS-Therapie bis heute noch keine Vereinheitlichung erfahren. Die Stimulationsparameter Intensität, Ort, Frequenz und Trindauer erzeugen eine immense Vielfalt von eingesetzten Parametern in der rTMS-Forschung. Zusätzlich ergibt sich das Problem einer Placebo-Kontrolle. So wird in einigen Forschungsgruppen bei einer Placebo-rTMS die Spule in einem 45°-Winkel über den Skalp gehalten, damit die Magnet-Ströme die Haut tangieren und der Proband/Patient noch Muskelfaszikulationen bemerkt. Andere Gruppen haben Placebo-Spulen eingeführt, die zwar noch das akustische Signal eines Impulses erzeugen, aber kein Magnetfeld aufbauen.

Speer et al konnten mittels $H_2^{15}O$ -PET zeigen, dass eine hochfrequente (20 Hz) rTMS des dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) mit einer Erhöhung der zerebralen Perfusion einhergeht (Speer et al 2000). Niedrige Frequenzen (1 Hz) bewirken eine Erniedrigung derselben. Paus et al verdeutlichten weitere Komplexität, indem sie zeigten, dass eine fokale rTMS nicht nur den direkt stimulierten Kortex, sondern auch entfernte Hirnareale, die funktionell mit dem stimulierten Kortex in Verbindung stehen, aktivieren kann (Paus et al 1997).

1.1.5.1 Depression

Bei der Depressionsbehandlung mittels rTMS war der Grundgedanke, mittels der rTMS einen Einfluss auf den Gehirnstoffwechsel und auf die neuronale Aktivität zu erzielen und so eine mögliche antidepressive Wirkung zu erreichen.

Die Überlegung, die TMS als therapeutische Alternative zu etablierten antidepressiven Therapien einzusetzen, wurde erstmals 1992 von Zyss et al formuliert (Zyss et al 1992). Die ersten TMS-Behandlungen depressiver Patienten (1993-1996) erfolgten über verschiedenen Kortexregionen (Vertex, Motor-, Parietal- oder Frontalkortex), ohne dabei für Depressionen pathophysiologisch relevante Areale zu berücksichtigen (Höflich et al 1993; Grisaru et al 1994; Conca et al 1996).

Pascual-Leone et al verwendeten die rTMS in der ersten placebo-kontrollierten, randomisierten Cross-over-Studie bei Patienten mit therapieresistenter Major Depression (Pascual-Leone et al 1996). Über dem Vertex wurde nur mit Verum, über dem rechten und dem linken DLPFC jeweils mit Verum und Placebo stimuliert. Nur die Verum-Stimulation des linken DLPFC zeigte eine deutliche Reduktion der Symptome einer Depression (im Mittel 45%). Die in den letzten 10 Jahren technisch möglich gewordene SPECT- und PET-Studien sowie funktionelle (f) MRT-Untersuchungen an Patientin mit depressiven Störungen zeigten in der Mehrzahl eine verminderte meist linkslaterale Aktivität (reduzierter zerebraler Blutfluss oder Glukoseverbrauch) im DLPFC (Soares et al 1997). Basierend auf diesen Erkenntnissen und Erfolgsberichten stimulierten praktisch alle Arbeitsgruppen in der antidepressiven rTMS-Forschung ab dem Jahr 1996 den DLPFC.

Leider konnten die Ergebnisse der Studie von Pascual-Leone in späteren Studien mit ähnlichen Stimulationsprotokollen nicht repliziert werden, wobei die meisten aber doch über eine positive Wirkung der rTMS berichteten.

Klein et al und Menkes et al stimulierten 1999 in Kontrast zu den anderen Arbeitsgruppen den rechten DLPFC und konnten auch dort Verbesserungen der Symptome einer Depression erzielen (Klein et al 1999; Menkes et al 1999).

Es gibt derzeit mehr als 25 rTMS-Studien zur Depressionsbehandlung, die sehr heterogene Resultate liefern. Die Ergebnisse schwanken zwischen denen von Pascual Leone et al (Pascual Leone et al 1996) oder Epstein et al (Epstein et al 1998) mit Score-Verbesserungen um 50 % und den

Ergebnissen von Loo et al (Loo et al 1999), die keinen Unterschied zwischen Placebo- und Verum-Stimulation fanden.

McNamara et al konnten aber in einer Meta-Analyse mit insgesamt 81 Patienten 2001 zeigen, dass eine Verum-rTMS im Vergleich zu einer Placebo-rTMS in der Behandlung der Depression effektiver ist (McNamara et al 2001). Eine große immer noch ungeklärte Frage ist die längerfristige Wirkung einer antidepressiven Behandlung durch rTMS. Pascual-Leone berichtete 1996, dass nach zunächst verbesserter depressiver Symptomatik direkt nach rTMS-Behandlung bereits nach 14 Tagen keine signifikante Reduktion der Symptome einer Depression mehr festzustellen war (Pascual-Leone et al 1996). Auch muss gegenwärtig offen bleiben, ob die rTMS bei depressiven Patienten einen direkten Effekt auf die stimulierten Kortexareale hat oder konnektivitätsbedingt über weitere Neuronenpopulationen eine Fernwirkung auf tiefer gelegene Strukturen hat.

1.1.5.2 Manie

Die Elektrokrampftherapie (EKT) ist sowohl bei Depressionen als auch bei Manien eine wirkungsvolle Therapie (Small et al 1988). Da die TMS in ihrer Wirkungsweise EKT-ähnliche Eigenschaften hat (Belmaker et al 1995), lag der Einsatz der rTMS bei Manien nahe.

Grisaru et al behandelten 16 Patienten, die an einer Manie litten in einer doppelblinden Studie mit einer rTMS (80% der motorischen Schwelle, 20 Hz, 2s/Serie; 20 Serien/d über 10 Tage) (Grisaru et al 1998). Die Patienten wurden in zwei Gruppen unterteilt, von denen eine Gruppe über dem linken und die andere Gruppe über dem rechten präfrontalen Kortex stimuliert wurde. Die medikamentöse Therapie der Manie wurde nicht unterbrochen. Es zeigte sich eine signifikante Besserung der manischen Symptomatik nur nach rechts präfrontaler Stimulation. Dieses Ergebnis war also der Seite, die bei einer Depression Besserung der Symptome bewirkt, entgegengesetzt. Diese Studie wurde abgebrochen, da der Eindruck entstand, dass bei denjenigen Patienten, die links präfrontal behandelt wurden, sich die

manischen Symptome eher verstärkten als unter alleiniger adäquater Pharmakotherapie.

Die Ergebnisse stehen im Einklang mit weiteren indirekten Hinweisen, die auf eine besondere Bedeutung des rechten präfrontalen Kortex in der Pathophysiologie der Manie hinweisen. So zeigt eine Läsionsstudie von Gianotti, dass Schädigungen der rechten Hemisphäre häufiger mit indifferent-euphorischen Reaktionen einhergehen (Gianotti et al 1969). Auch weisen Patienten mit rechtsseitigen Läsionen und insbesondere mit Beteiligung des Temporallappens in vielen Fällen eine gehobene Stimmungslage auf (George et al 1994; Starkstein et al 1991).

1.1.5.3 Zwangsstörung

Mehrere Neuroimagingstudien (v.a. PET) weisen bei Patienten, die unter Zwangsstörungen leiden, einen präfrontalen Hypermetabolismus bzw. eine Hyperperfusion dieses Bereichs auf. Unter der Vorstellung, dass eine rTMS des präfrontalen Kortex Gedächtnisfunktionen beeinflussen kann und man damit auch Patienten mit einer Zwangsstörung behandeln könnte, untersuchten Greenberg et al 12 an einer Zwangsstörung leidende Patienten mittels rTMS (Greenberg et al 1997). Stimuliert wurde links und rechts präfrontal sowie in der Mittellinie über dem Okzipitalpol (20 Hz; 80% MT; 2s/min über 20 min). Die Autoren fanden eine signifikante Reduktion von Zwangsimpulsen und Zwangshandlungen bis zu acht Stunden Dauer ausschließlich nach rechts präfrontaler Stimulation. Die Zwangsgedanken blieben unbeeinflusst.

Alonso et al untersuchten 18 Patienten, die an Zwangsstörungen litten (Alonso et al 2001). In einer doppelblinden, placebo-kontrollierten Studie wurde entweder eine Verum-rTMS über dem rechten DLPFC (1 Hz, 110% MT, 20 Minuten Dauer) oder eine Placebo-Stimulation (20% MT an dergleichen Position) durchgeführt. In dieser Studie zeigte sich jedoch keine signifikante Verbesserung der Krankheitssymptomatik bei Verum vs. Placebo.

1.1.5.4 Posttraumatische Belastungsstörung (PTSD)

Wenn Patienten mit einer Posttraumatischen Belastungsstörung aufgefordert werden, sich traumatische Situationen in Erinnerung zu rufen, so haben sie PET-Untersuchungen zufolge einen gesteigerten Blutfluss oder einen erhöhten Metabolismus in limbischen und paralimbischen Strukturen sowie im frontalen Kortex (vorwiegend rechtshemisphärische Strukturen). Dieser Befund ist übereinstimmend mit einer Reihe von Studien, die den Strukturen der rechten Hemisphäre bei dem Erinnern negativer Emotionen eine besondere Bedeutung zuschreiben.

Unter der Annahme, dass niedrigfrequente rTMS eine Normalisierung des erhöhten Metabolismus verursachen könnte, behandelten McCann et al zwei PTSD-Patienten mit rTMS (1 Hz; 80 % MT; 20 min/die; 5x/Woche über 5 Wochen) über dem rechten präfrontalen Kortex (McCann et al 1998). Beide Patienten berichteten von einer Besserung der Symptomatik, was jedoch nicht näher quantifiziert wurde. Eine PET-Kontrolluntersuchung nach Beendigung der niedrigfrequenten TMS über dem rechten präfrontalen Kortex ergab wie erwartet eine signifikante Reduktion des zerebralen Metabolismus.

Grisaru et al untersuchten zehn PTSD-Patienten. Nach Applikation einer niedrigfrequenten rTMS (0,3 Hz für jeweils 15 min über dem linken und rechten motorischen Kortex) zeigte sich eine Verbesserung der Kernsymptome der PTSD, v.a. des Vermeidungsverhaltens, der Ängstlichkeit und der Somatisierung (Grisaru et al 1998).

Eine aktuellere Untersuchung von Cohen et al 2004 zeigte jedoch, dass eine 10 Hz rTMS über dem rechten DLPFC effektiver ist als eine 1 Hz rTMS. Bei einer doppelblinden, placebo-kontrollierten Studie an 24 PTSD-Patienten wurden eine 1-Hz-rTMS-, 10-Hz-rTMS- und eine Placebo-Stimulation (10mal täglich über zwei Wochen) miteinander verglichen. Die 10-Hz-Behandlung über dem rechten DLPFC war den anderen beiden Behandlungen überlegen und verbesserte die Kernsymptome der PTSD „Wiedererleben“ und „Vermeidungsverhalten“ deutlich (Cohen et al 2004).

1.1.5.5 Panikstörung

Eine von Zwanzger et al 2002 durchgeführte Untersuchung zeigte bei einer Patientin mit Panikstörung eine Verbesserung sowohl der Angst-Symptomatik als auch der Häufigkeit von Panikattacken und zusätzlich eine Reduktion der experimentell induzierten Panik durch Cholezystokinintetrapeptid (CCK-4) nach einer niedrigfrequenten 1 Hz-rTMS über dem rechten DLPFC (1 Hz, 110% MT-Intensität, 1200 Stimuli/d, 5 Tage/w über 2 Wochen) (Zwanzger et al 2002).

Nach 2 Wochen einer rTMS-Therapie besserten sich die Beschwerden der Patientin deutlich. Ihr Wert in der Hamilton-Angst-Skala sank von 27 auf 6 Punkte (-78%) und in der Panik- und Agoraphobie-Skala von 34 auf 14 Punkte (-59%). Bei experimentell durch CCK-4 induzierter Panik-Symptomatik wurde nach der rTMS-Behandlung eine Veränderung der Maximalwerte im Acute-Panic-Inventory (API) und in der Panik-Symptom-Skala (PSS) von 34 auf 20 Punkte (-41%) und von 38 auf 26 Punkte (-32%) beobachtet. Der maximale Serum-Cortisol-Level bei der CCK-4-Challenge sank von 884 nmol/l auf 0 nmol/l, ihr maximaler ACTH-Level von 1,47 pmol/l auf 0,35 pmol/l. Bei einer 4 Wochen später durchgeführten Kontrolluntersuchung war bei stabilem Gesundheitszustand keine Pharmakotherapie mehr notwendig.

Greenberg et al untersuchten die Wirkung einer hochfrequenten rTMS an Patienten mit Panikstörungen (Greenberg et al 1997). Im Fallbericht einer 44jährigen Patientin mit einer seit 20 Jahren anhaltenden Panikstörung in der Anamnese wurde eine 20-Hz-rTMS für 2s/min über 20 min über dem rechten DLPFC, midfrontal und okzipital durchgeführt. Die Patientin berichtete nach okzipitaler und frontaler rTMS keine Veränderungen ihrer Panikstörung. Sie beschrieb aber direkt nach der Stimulation des rechten DLPFC ein „Anfluten“ von Angst- und Paniksymptomen. Weiterhin fühlte sie sich schwach und verwirrt und berichtete von einem „Brennen im Bereich des Abdomens“, welches sie als deutliches Vorzeichen einer Panikattacke benennen konnte. Diese Symptomatik hatte die Patientin zuvor

unter Sertralin-Behandlung mehrere Monate lang nicht gespürt. Die Symptome ließen schnell wieder nach (innerhalb von Minuten).

In einem zweiten Fallbericht von Greenberg zeigte ein 37-jähriger Patient (Diagnose: Generalisierte Angststörung seit 5 Jahren) ebenfalls nach einer 20-Hz-rTMS über dem rechten DLPFC einen deutlichen Anstieg der Angstsymptomatik. Die Symptomatik war nach 30 Minuten fast wieder vergangen, nach 8 Stunden nicht mehr nachweisbar. Eine 20-Hz-rTMS über dem linken DLPFC hatte keinen Anstieg der Angstsymptomatik, sondern eine leicht verbesserte Stimmung bewirkt (Greenberg et al 1997).

1.1.6 Anxiolytisches Potential der rTMS

Die letztgenannten Studien von McCann et al 1998, Grisar et al 1998 und Zwanzger et al 2002 geben berechtigte Hoffnung, dass die **niedrig**frequente rTMS eine anxiolytische und antipanicische Wirkung besitzt.

Im Gegensatz dazu wurden vereinzelt Fälle von Panikstörung und Angststörung beschrieben (Greenberg et al 1997), bei denen sich die Symptome der Panik und der Angst nach einer **hoch**frequenten rTMS über dem linken oder rechten präfrontalen Kortex verschlechterten. Diese Tatsache untermauert die Hypothese, dass die niedrigfrequente rTMS einen gegensätzlichen Effekt auf die kortikale Erregung hat, dass sie also inhibitorisch wirkt. Demgegenüber steht die Untersuchung von Cohen et al 2004, in der hochfrequenter rTMS ein höheres anxiolytisches Potential zugesprochen wird als niedrigfrequenter rTMS.

In unserem Untersuchungsdesign wird die anxiolytische Potenz der niedrigfrequenten rTMS nun erstmals an gesunden Probanden untersucht. Hierfür wird ein bewährtes und verlässliches Modell einer experimentell auslösbaren Panik benötigt. Zunächst soll auf die Panikstörung an sich eingegangen werden.

1.2 Panikstörung

Definitionsgemäß ist Panik eine ohne sichtbaren Anlass entstehende ausgeprägte Angst. Panik tritt meist anfallsweise auf und ist mit ausgeprägten körperlichen Symptomen verbunden (Panikattacke). Bei der Panikstörung treten wiederholte abgrenzbare Panikattacken auf, die unerwartet und nicht situationsgebunden sind. Es entwickelt sich schnell Erwartungsangst. Die Störung ist regelmässig mit intensiven vegetativen Symptomen verbunden und häufig mit Agoraphobie kombiniert (Deister et al 2001).

Panikattacken kommen nicht nur im Rahmen von Panikstörungen vor sondern auch bei anderen Angststörungen wie z.B. einfachen Phobien, sozialen Phobien und Zwangsstörungen.

Die Panikstörung tritt mit einer Lebenszeitprävalenz von etwa 3-4 % auf. Isolierte Panikattacken sind jedoch wesentlich häufiger: Etwa 11 % der Frauen und 7 % der Männer erleben irgendwann in ihrem Leben eine Panikattacke (Deister et al 2001). Der Erkrankungsbeginn liegt gewöhnlich zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr. Bei Panikstörungen mit Agoraphobie sind Frauen etwa doppelt so häufig betroffen wie Männer, bei Panikstörungen ohne Agoraphobie ist das Geschlechterverhältnis etwa ausgeglichen.

Bei Panikattacken setzen die Beschwerden ganz plötzlich ein und steigern sich innerhalb einiger Minuten zu einem Höhepunkt. Psychische und körperliche Symptome sind dabei sehr eng miteinander verbunden.

Entsprechend den DSM-IV-Kriterien sind Panikattacken definiert als eine ansteigende extreme Furcht oder Erwartung, einhergehend mit wenigstens 4 von 12 somatischen Symptomen (American Psychiatric Association 1994).

In fast allen Fällen kommt es zum Auftreten von Tachykardie, Hitzewallungen, Beklemmungsgefühlen und Zittern, außerdem zu anderen vegetativen Symptomen wie Atemnot, abdominellen Beschwerden und

Ohnmachtsgefühlen. Parallel besteht die Angst zu sterben oder Angst vor Kontrollverlust (siehe Abb. 1).

Symptomatik der Panikattacke nach DSM-IV

Klar abgrenzbare Episode intensiver Angst und Unbehagens, bei der mindestens vier der nachfolgend genannten Symptome abrupt auftreten und innerhalb von 10 Minuten einen Höhepunkt erreichen:

- Palpitationen oder Tachykardie
- Schwitzen
- Zittern oder Beben
- Dyspnoe (Gefühl der Kurzatmigkeit, Atemnot, Erstickungsgefühle)
- thorakale Schmerzen oder Beklemmungsgefühle
- Übelkeit oder Magen-Darm-Beschwerden
- Schwindel, Unsicherheit, Benommenheit oder der Ohnmacht nahe sein
- Derealisation oder Depersonalisation
- Angst, die Kontrolle zu verlieren oder verrückt zu werden
- Angst zu sterben
- Parästhesien (Taubheits- oder Kribbelgefühle)
- Hitzewallungen oder Kälteschauer

Abb. 1: Symptomatik der Panikattacke nach DSM-IV

Eine Panikattacke dauert in der Regel 10 bis 30 Minuten, sie kann aber auch zwischen 2 Minuten und einigen Stunden anhalten. Typischerweise entwickelt sich nach der ersten oder weiteren Attacken eine ausgeprägte Erwartungsangst („Angst vor der Angst“, Phobophobie). Diese kann später ganz in den Vordergrund der Symptomatik treten und ernsthafte Folgen (z.B. sozialen Rückzug) verursachen (Deister et al 2001).

1.2.1 Die experimentelle Provokation von Panikattacken

In der Panikforschung hat sich die pharmakologisch experimentelle Provokation von Panikattacken als gutes Paradigma zur Erforschung biologischer und psychologischer Vorgänge bei Panikattacken erwiesen. 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 experimentell provozierter Panikattacken sowie über deren medikamentöse Beeinflussbarkeit können dabei über die pathophysiologischen Ursachen der Panikerkrankung Aufschluss geben.

Es können zwei Substanzgruppen unterschieden werden, welche experimentell Panikattacken provozieren. Die erste Gruppe ruft durch direkte metabolische Veränderungen Paniksymptome hervor, während die zweite Gruppe ihre panikogene Wirkung durch Interaktionen mit unterschiedlichen Transmittersystemen entfaltet.

1.2.1.1 Metabolische Panikogene

CO₂-Inhalation und Hyperventilation

Durch CO₂-Inhalation können Panikattacken ausgelöst werden (Gorman et al 1990). Dabei reagieren Panikpatienten sensibler auf die Gabe von CO₂ als gesunde Kontrollpersonen. Die zentrale Hyperkapnie stellt hier den entscheidenden pathophysiologischen Faktor dar. Sie 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.

Von Klein wurde in diesem Zusammenhang die „false suffocation alarm“-Hypothese formuliert (Klein et al 1993). Dabei wird davon ausgegangen, dass bei Panikpatienten eine Übersensitivität zentraler Chemorezeptoren vorliegt, die bereits bei geringen CO₂-Schwankungen zu Dyspnoe und in der Folge zur Hyperventilation und zu Paniksymptomen führt.

Natriumlaktat und Hydrogencarbonat

Die Infusion von Natriumlaktat bei Panikpatienten löst in einem hohen Prozentsatz Panikattacken aus. Im Gegensatz dazu reagieren Patienten mit anderen psychischen Erkrankungen oder gesunde Personen kaum auf diese Substanzen (Gorman et al 1990). Diese durch Laktat induzierte Panikattacke geht mit einem Anstieg der Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin im Serum einher, während sich ACTH und Cortisol nicht verändern (Strohle et al 1998).

Als Erklärung für den Wirkmechanismus von Natriumlaktat werden zwei unterschiedliche Thesen postuliert. Zum einen geht man 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 CO₂ metabolisiert. CO₂ wiederum überwindet die Blut-Hirn-Schranke und löst bereits im vorherigen Abschnitt beschriebene Mechanismen aus, die zu einer Panikattacke führen.

Ein zweiter Erklärungsansatz besagt, 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, welche die Panikattacken triggert.

1.2.1.2 Weitere experimentelle Panikogene

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 (Pyke et al 1986) als auch des β -Adrenorezeptoragonisten Isoproterenol induziert bei Panikpatienten und in geringerem Maße auch bei gesunden Probanden Panikattacken.

Angstsymptome können ebenfalls sowohl bei Gesunden als auch bei Patienten durch Yohimbin, einen α_2 -Rezeptorantagonisten, hervorgerufen werden (Charney et al 1984). 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 (Redmond et al 1979). Aufgrund dieser Ergebnisse wurde vermutet, dass bei Patienten mit einer Panikstörung 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, da eine Vorbehandlung mit dem α_2 -Rezeptoragonisten Clonidin nicht zur Reduktion einer Laktat-induzierten Paniksymptomatik führte (Coplan et al 1993).

Serotonerge Substanzen

Aufgrund der therapeutischen Wirksamkeit der selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) bei der Behandlung der Panikstörungen kann die Bedeutung des serotonergen Systems bei der Genese der Panikerkrankung abgeleitet werden.

Typischerweise kommt es bei der Behandlung der Panikstörung mit SSRIs initial zu einer Symptomverschlechterung. Dies wird auf eine Hypersensitivität postsynaptischer Serotoninrezeptoren zurückgeführt (Kahn et al 1988).

Untersuchungen 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 hervor. Diese Angstzustände werden von einer erhöhten Cortisolausschüttung begleitet und sind durch den Serotoninantagonisten Ritanserin blockierbar (Seibyl et al 1991).

Bei der Verabreichung von Fenfluramin, einer Substanz, die sowohl die präsynaptische Serotoninfreisetzung steigert als auch die Serotoninwiederaufnahme hemmt, zeigen sich ähnliche Ergebnisse. Fenfluramin führt bei Panikpatienten zu einer stärkeren Paniksymptomatik und Cortisolausschüttung als bei gesunden Kontrollpersonen (Targum et al 1989).

Koffein

Die Verabreichung von Koffein kann sowohl bei Patienten als auch bei Gesunden Paniksymptome auslösen (Charney et al 1985). Die pathophysiologischen Erklärungen beruhen einerseits auf einer Steigerung des endogenen Laktatpiegels nach Koffein-Zufuhr, andererseits wurde die anxiogene Wirkung auf einer Blockade zentraler Adenosin-Rezeptoren zurückgeführt, die eine Aktivierung des Locus coeruleus zur Folge hat.

GABA-Benzodiazepinrezeptorliganden

GABAerge Substanzen sind in der Behandlung von Angstzuständen und Panikattacken klinisch wirksam. Dies 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 (Dorow et al 1983). Diese Symptomatik ist durch den BDZ-Rezeptor-Agonist Diazepam antagonisierbar.

Die Verabreichung des reinen GABA-BDZ-Rezeptorantagonisten Flumazenil führte nur bei Patienten mit Panikstörung zur Induktion einer Panikattacke, bei gesunden Probanden dagegen nicht (Nutt et al 1990). In diesem Zusammenhang wurde von Nutt eine „Rezeptor-Shift-Hypothese“ formuliert. Als pathophysiologische Ursache für eine Panikstörung wird dabei eine Verschiebung der GABA_A-Rezeptorfunktion angesehen.

Durch Veränderung der molekulargenetischen Struktur 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 können. Allerdings konnte diese Hypothese in einer weiteren Untersuchung an Panikpatienten nicht repliziert werden (Strohle et al 1999). Die Verabreichung von Flumazenil rief in dieser Studie bei Panikpatienten keine Paniksymptome hervor. Dabei wurde vermutet, dass unter Umständen nur eine Subgruppe von Panikpatienten auf die Gabe von Flumazenil mit Angstsymptomen reagiert.

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

1.3.1 Cholezystokinin-System

1.3.1.1 Grundlagen: CCK als Neurotransmitter

Cholezystokinin (CCK) ist ein Peptid, das in einer hohen Konzentration im zerebralen Kortex, der Amygdala und dem Hippocampus vorkommt (Rehfeld et al 1978; Beinfeld et al 1983). Es wurde erstmals von Vanderhaegen in Säugetiergehirnen nachgewiesen (Vanderhaegen et al 1981). Bei diesem Peptid handelt es sich um ein sulfatiertes Oktapeptid von Cholezystokinin (CCK-8S), ein Hormon, das die Gallenblasenkontraktion beeinflusst und bereits 1928 von Ivy und Oldberg entdeckt wurde. Heutzutage gilt CCK als das am häufigsten nachweisbare Neuropeptid im zentralen Nervensystem (ZNS).

Molekularformen von Aminosäuren unterschiedlicher Länge konnten isoliert werden. Die konstante, α -terminale Aminosäurefrequenz Trp-Met-Asp-Phe-NH₂ kommt bei allen CCK-Fraktionen (CCK₃₃, CCK₂₂, CCK_{8S}, CCK_{8NS}, CCK₅) vor (siehe Tab. 1). Das sulfatierte Oktapeptid (CCK-8S) ist die häufigste Form. Alle diese Unterfraktionen entstehen durch enzymatische Spaltung eines Polypeptids (Pre-Pro-CCK), das 115 Aminosäuren umfasst. Dabei stellt die konstante α -terminale Aminosäurefrequenz die kürzeste aktive Fraktion dar, die als Cholezystokinin-Tetrapeptid (CCK-4) bezeichnet wird. CCK-4 kommt nur in geringen Konzentrationen im ZNS vor, steht aber als Testsubstanz zur Verfügung (Rehfeld et al 2000).

CCK-8S (=CCK ₂₆₋₃₃)	Asp-Tyr-[SO ₃ H]-Met-Gly- Trp-Met-Asp-Phe -NH ₂
CCK-8 (=CCK ₂₆₋₃₃)	Asp-Tyr-Met-Gly- Trp-Met-Asp-Phe -NH ₂
CCK-4	H- Trp-Met-Asp-Phe -NH ₂
Pentagastrin	C-Ala- Trp-Met-Asp-Phe -NH ₂
Gastrin	(pyro)-R-Tyr[SO ₃ H]-Gly- Trp-Met-Asp-Phe -NH ₂

Tab. 1: Aminosäuresequenzen von CCK-Fragmenten und CCK-verwandter Peptide

CCK erfüllt die Kriterien eines Neurotransmitters im ZNS: Es wird in Nervenendigungen synthetisiert und gespeichert (Goltermann et al 1980; Pinget et al 1978); es wird durch Depolarisation ausgeschüttet (Dodd et al 1980); es hat spezifische Bindungsstellen (Saito et al 1980); es kann die Entladungsrate der ZNS-Neurone beeinflussen (Dodd et al 1979) und es wird nach der Signaltransduktion durch einen membranständigen Mechanismus, eine membran-gebundene Serin-Neuropeptidase, abgebaut (Deschodt-Lanckman et al 1981).

1.3.1.2 CCK-Rezeptoren

CCK-Rezeptoren sind im ZNS weit verbreitet. Die höchste Dichte haben sie im Striatum und Nucleus accumbens (Zarbin et al 1983). Die Entwicklung selektiver CCK-Antagonisten machte es möglich, die Verteilung verschiedener CCK-Rezeptoren im Gehirn darzustellen (Woodruff et al 1991). Man unterscheidet zwei Haupttypen von CCK-Rezeptoren: CCK_A-Rezeptoren, welche eine hohe Affinität zu CCK-8S haben, und CCK_B-Rezeptoren, welche eine hohe Affinität für die de-sulfatierte Form von CCK-8 (CCK-8US), CCK-4 oder Gastrin besitzen (Noble et al 1999).

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.

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 Phosphoinositolkaskade. Durch Aktivierung des Rezeptors wird das membrangebundene Enzym Phospholipase C aktiviert und spaltet Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphonat (PIP₂) in Inositol-1,4,5-trisphosphat (IP₃) und Diacylglycerin. IP₃ setzt Calciumionen aus intrazellulären Speichern in das Cytosol frei, während Diacylglycerin zu einer Aktivierung der Proteinkinase C führt.

CCK_A-Rezeptoren werden peripher im Verdauungstrakt (Pankreas, Gallenblase, Pylorus) und im Bereich des Nervus vagus nachgewiesen. Zentral konnten sie in der Area postrema, dem Tractus und Ncl. solitarius, dem Hinterhorn des Spinalkanals, im Hypothalamus und im Ncl. interpedicularis gefunden werden.

CCK_B-Rezeptoren sind peripher vor allem im Magen und im Nervus vagus nachweisbar. Sie sind im Gehirn weit verbreitet. Man entdeckte sie in hoher Dichte im cerebralen Cortex, Striatum, Bulbus olfactorius, Ncl. accumbens, und in der Amygdala. Eine geringere Dichte findet sich in Hippocampus, Ncl. caudatus, Claustrum, Cerebellum und Hypothalamus (Noble et al 1999).

CCK_B-Rezeptoren finden sich auch auf Monozyten und T-Lymphozyten, wobei die Bedeutung dieser Rezeptoren bislang noch unklar ist.

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 Tierexperimente gezeigt haben, dass CCK_B-Rezeptor-Agonisten ängstliches Verhalten, Gedächtnisstörungen und eine erhöhte Schmerzempfindlichkeit erzeugen und dass CCK_B-Antagonisten diese Wirkung blockieren können.

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

Bradwejn et al untersuchten den Effekt von L-365,260 (Bradwejn et al 1994). 29 Panikpatienten wurden mit L-365,260 (10 oder 50 mg p.o.) oder Placebo 90 Minuten vor Verabreichung einer submaximalen Dosis von CCK-4 i.v. (20 µg) behandelt. Die Unterschiede zwischen 50 mg des CCK_B-Antagonisten und Placebo waren statistisch signifikant: L-365,260 kann CCK-4-induzierte Panikattacken blockieren. Lines et al fanden heraus, dass L-365,260 sowohl die autonomen als auch die angstausslösenden Effekte von Pentagastrin, einem CCK_B-Rezeptor-Agonisten, bei gesunden Probanden blockierte (Lines et al 1995). Jedoch sollte nicht unerwähnt bleiben, dass Kramer et al keinen Effekt von L-365,260 bei Panikpatienten feststellen konnten (Kramer et al 1995).

Bei einem weiteren CCK_B-Rezeptor-Antagonisten, dem CI-988, fanden Bradwejn et al nur moderate Effekte auf die Reduktion von Symptomen CCK-4-induzierter Panikattacken bei gesunden Probanden (Bradwejn et al 1994). Van Megen schloss daraus, dass CI-988 in Dosen unter 100 mg wohl nicht effektiv genug sei, um die starke Wirkung des CCK-4 zu unterdrücken. Cowley et al berichteten auch, dass CI-988 bei Laktat-induzierter Panik ebenso wirkungslos sei (Cowley et al 1991).

In der bisher einzigen Studie von CCK_B-Rezeptor-Antagonisten an 88 Panik-Patienten zeigte sich keine Überlegenheit einer L-365,260-Therapie gegenüber Placebo in allgemeinen Ratings (Hamilton Anxiety Ratings, Frequenz und Intensität der Panikattacken) (Kramer et al 1995). Van Megen stellte aufgrund dieser Ergebnisse die These auf, dass CCK nicht allein für die Auslösung einer Panik verantwortlich sein kann, sondern mit anderen Neurotransmitter-Systemen wie Serotonin und Noradrenalin interagieren muss (Van Megen et al 1996). Wäre die Stimulation des CCK_B-Rezeptors wirklich der letzte Schritt zur Auslösung einer Panikreaktion, so müsste

diese doch zuverlässig durch CCK_B-Rezeptor-Antagonisten blockiert werden können. Eventuell ist auch die geringe systemische Verfügbarkeit von L-365,260 und CI-988 ein Problem in der Überprüfung ihrer Wirksamkeit (Patel et al 1994).

CCK-Rezeptoragonisten wurden entwickelt, um die Entstehung der Panikstörung weiter zu untersuchen und ein valides Modell zur Auslösung von Panikattacken zu etablieren. In Anlehnung an die Struktur des CCK-8 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 Gabe 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 (Noble et al 1999).

1.3.2 Funktionelle Bedeutung von Cholezystokinin

Das Interesse an der Rolle, die CCK bei Angststörungen und Panikattacken spielt, hat seine Ursache in mikroiontophoretischen Experimenten, bei denen Bradwejn und de Montigny 1984 den Effekt von Benzodiazepinen auf CCK-induzierte Exzitation von Pyramidal-Neuronen bei Ratten untersuchten (Bradwejn und Montigny 1984).

Vier Benzodiazepine (Flurazepam, Chlordiazepoxid, Lorazepam oder Diazepam) wurden intravenös verabreicht oder mikroiontophoretisch injiziert. Es zeigte sich, dass sie die CCK-8S-induzierte Exzitation von hippocampalen Pyramiden-Neuronen bei Ratten antagonisierten. Diese Wirkung wurde bei Exzitationen durch Acetylcholin, Metenkephalin, Aspartat oder Glutamat nicht beobachtet, der Antagonismus war also spezifisch. Die Wirkung der Benzodiazepine konnte aber durch Gabe von

Flumazenil, einem spezifischen Benzodiazepin-Rezeptor-Antagonist, blockiert werden.

Bevor jedoch klinische Studien an Patienten begonnen werden konnten, musste die geeignete Molekularform des CCK gefunden werden, die man den Versuchspersonen verabreichen konnte. In den elektrophysiologischen Studien hatte man CCK-8S verwendet. Doch es war bereits beschrieben, dass diese Form nicht die Blut-Hirn-Schranke überwinden kann (Passaro et al 1982). Die Verabreichung einer kürzeren Form wie CCK-4 war aus zwei Gründen logisch: Erstens zeigten erste Ergebnisse von Bradwejn, dass Benzodiazepine die durch CCK-4-induzierte neuronale Erregung antagonisierten. Zweitens berichtete Rehfeld (persönliche Mitteilung an Bradwejn 1985), dass eine i.v.-Injektion von CCK-4 im Rahmen von endokrinologischen Studien Nebenwirkungen wie Angst, Husten und „Unwirklichkeit“ hervorrief. Rehfelds Beschreibung erinnerte Bradwejn an Symptome, wie sie Patienten mit einer Panikstörung berichten.

1.3.3 Cholezystokinin und HPA-System

Im Rahmen der experimentellen Panikattackenprovokation durch Injektion von CCK-4 wurde in vielen Studien eine Stimulation des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-(HPA-)Systems nachgewiesen.

So wurde bei gesunden Probanden ein signifikanter Anstieg von ACTH und Cortisol als Folge einer CCK-4-Challenge beobachtet (de Montigny et al 1989). Bei Panikpatienten konnte dagegen bislang nur ein Anstieg von ACTH durch CCK-4-Gabe nachgewiesen werden (Strohle et al 2000).

Die Ursache der Stimulation der HPA-Achse durch die CCK-4-Provokation wird kontrovers diskutiert. So wurde eine direkte pharmakologische Beeinflussung des HPA-Systems durch CCK-4 beschrieben.

Bei tierexperimentellen Untersuchungen an Ratten wurde festgestellt, dass die Gabe von CCK-8 ängstliches Verhalten auslöst. Diese Angstsymptomatik wurde von einer Aktivierung des HPA-Systems begleitet, wobei die Symptomatik durch die Verabreichung eines CRH-

Antiserums antagonisierbar war (Bandelow et al 2000). In Anbetracht der Tatsache, dass CRH nicht nur den stärksten Stimulus für die ACTH-Ausschüttung darstellt, sondern auch selbst anxiogene Potenz besitzt (Weiss et al 1994), wurde vermutet, dass der panikogene Effekt von CCK-4 durch eine direkte Stimulation der CRH-Freisetzung vermittelt wird.

Umgekehrt konnte gezeigt werden, dass es bei gesunden Probanden, die auf Verabreichung von CCK-4 mit einer stärkeren Paniksymptomatik reagierten, zu einer signifikant höheren CCK-4-induzierten Cortisolausschüttung kam (Koszycki et al 1998).

In weiteren Untersuchungen an gesunden Probanden führte die Gabe von Vigabatrin bzw. Alprazolam 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 (Zwanzer et al 2001; Zwanzer und Eser et al 2003).

Es scheint sich also 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.

1.3.4 Die CCK-4-Challenge als experimentelles Panikparadigma

Der Einsatz pharmakologischer Substanzen zur experimentellen Auslösung von Panikattacken gilt als etabliertes Verfahren zur Erforschung der Genese der Panikerkrankungen und Entwicklung neuer Therapiestrategien.

Guttmacher et al schlugen vor, dass ein valides experimentelles Modell für Panikstörungen 7 Kriterien erfüllen sollte (Guttmacher et al 1983):

- 1) Die Substanz reproduziert auf verlässliche Weise die emotionalen und somatischen Symptome, die eine Panikattacke üblicherweise begleiten.
- 2) Die Panikattacke soll sowohl körperliche Symptome einer Panik als auch ein subjektives Gefühl von Angst und einem Gefühl fliehen zu

wollen hervorrufen. Die experimentell hervorgerufenen Symptome sollen der spontan auftretenden Symptomatik ähnlich sein.

- 3) Die durch die Substanz ausgelösten Effekte sind konsistent, reproduzierbar und verhalten sich dosisabhängig.
- 4) Die pharmakologische Substanz ist sicher im Umgang am Menschen.
- 5) Patienten mit Panikstörungen haben eine erhöhte Sensitivität gegenüber der Panikattacken auslösenden Wirkung dieser Substanz verglichen mit Probanden ohne persönliche oder familiäre Belastung durch Panikattacken.
- 6) Klinisch in der Behandlung der Panikstörung wirksame Substanzen sollen die ausgelösten Effekte antagonisieren.
- 7) Medikamente, die gegen Panik klinisch keine Wirksamkeit zeigen, sind unwirksam gegen die durch die Substanz ausgelöste Wirkung.

Ad 1 und 2: De Montigny wies 1989 erstmals in einer offenen Studie die panikogene Wirkung von CCK-4 bei Menschen nach (de Montigny et al 1989). Er verabreichte den CCK_B-Agonist CCK-4 an 10 gesunde Probanden in Dosen von 20-100 µg. „Panik-ähnliche“-Attacken traten in 7 Fällen auf. Im Gegensatz dazu löste die Gabe von CCK-8S bei zwei Versuchspersonen gastrointestinale Beschwerden aber keine Ängstlichkeit aus.

Anknüpfend an erste offene Studien bei gesunden Probanden untersuchten Bradwejn, Koszycki und Meteressian 1990 11 Patienten die an einer Panikstörung litten (Bradwejn et al 1990). Sie verabreichten in einer doppelblinden Studie an zwei Untersuchungstagen 50 µg CCK-4 oder Placebo. Alle 11 Patienten zeigten bei Gabe von 50 µg CCK-4 die Symptome einer Panikattacke, während kein Patient unter der Gabe eines Placebo (2,5 ml 0,9% NaCl) Symptome zeigte. Die Patienten berichteten, dass die CCK-4-induzierten Attacken sehr ähnlich bzw. identisch mit ihren gewöhnlichen Panikattacken waren. Der einzige Unterschied war der sehr abrupte Beginn bei der Peptid-Gabe.

Ad 3: In Dosis-Findungsstudien 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 (van Megen et al 1996).

Ad 4: Komplikationen wurden nach Verabreichung von CCK-4 bislang nicht beschrieben, so dass die CCK-4-Challenge als sicher gelten kann.

Ad 5: Zusätzlich konnte die Sensitivität von CCK-4 belegt werden. Patienten mit Panikstörung reagieren auf äquivalente CCK-4-Dosierungen sensibler als gesunde Vergleichspersonen (Bradwejn et al 1991). In einer doppelblinden Studie berichteten 10 von 11 Patienten (91%) von einer Panikattacke nach einer Injektion von 25 µg-CCK-4-Injektion, während nur 2 von 12 gesunden Probanden (17%) Panik-ähnliche Symptome erlebten. Die Panik-Rate bei Gabe von 50 µg CCK-4 war 100% für Patienten und 47% für Probanden.

Ad 6: Bradwejn und Koszycki berichteten, dass Patienten, die an Panikstörungen litten, nach Imipramin-Behandlung eine reduzierte Wahrscheinlichkeit hatten, einen panikauslösenden Effekt durch CCK-4 zu erleben (Bradwejn und Koszycki 1994). Es wurden 11 Patienten, die nach Gabe von 20 µg CCK-4 mit einer Panikattacke reagiert hatten, über einen Zeitraum von mindestens 8 Wochen (durchschnittliche Behandlungsdauer $13,2 \pm 6,8$ Monate) mit Imipramin behandelt, bis eine vollständige Remission der Panikstörung erreicht wurde. Nach Therapie mit Imipramin (mittlere Tagesdosis $175 \pm 70,1$ 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. Imipramin ist schon seit langem als klinisch wirksam in der Behandlung von Panikstörungen bekannt (Liebowitz et al 1985).

Van Megen 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 (van Megen et al 1997). 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 zeigte, dass die erfolgreiche medikamentöse Therapie mit dem SSRI Citalopram bei Panikpatienten zu einer deutlichen Reduktion der CCK-4-induzierten Symptomatik führt (Shlik et al 1997). 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%.

Die oben genannten Studien bestätigen, dass sich durch Medikamente, die zur Behandlung der Panikstörung zugelassen sind, die CCK-4-induzierte Panik signifikant reduzieren lässt.

Ad 7: Montigny konnte nachweisen, dass die Verabreichung des Opiatantagonisten Naloxon, der in der Behandlung der Panikstörung unwirksam ist, zu keiner Verminderung der CCK-4-induzierten Paniksymptomatik führt (de Montigny et al 1989).

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass bei der experimentellen Panikattackenprovokation mittels CCK-4 alle von Guttmacher geforderten Kriterien erfüllt sind (Guttmacher et al 1983). Die CCK-4-Challenge kann somit als reliables, valides und sicheres Modell zur Untersuchung neurobiologischer und pharmakologischer Aspekte zur Behandlung der Panikstörung herangezogen werden. Und schließlich ist die Verabreichung von CCK-4 technisch einfach. Man benötigt nur eine kleine Menge Kochsalzlösung, mit der man das CCK-4 rasch intravenös injiziert.

1.4 Fragestellung

Die durch CCK-4 hervorgerufene Paniksymptomatik kann als valides und reliables Modell zur Untersuchung einer experimentell ausgelösten Panik bei gesunden Probanden gelten.

In der Therapie von Panikstörungen ergänzen sich nichtpharmakologische (z.B. Verhaltenstherapie) und pharmakologische Strategien. Bei den verhaltenstherapeutischen Verfahren stehen v.a. kognitive Verfahren, systematische Desensibilisierung und Expositionstechniken im Vordergrund (Deister et al 2001). Pharmakologisch werden Benzodiazepine und Antidepressiva, v.a. SSRI, eingesetzt. Somit stehen gut etablierte Therapiestandards zur Therapie von Angst- und Panikstörungen zur Verfügung.

Jedoch erweisen sich bis zu 25% der Patienten langfristig als therapieresistent. Viele Patienten leiden auch unter den Nebenwirkungen der vorhandenen Medikation. Bleibt die Panikstörung über Jahre in unterschiedlicher Intensität bestehen, so kann es zu Komplikationen wie Missbrauch von Alkohol und Anxiolytika kommen.

Insofern besteht nach wie vor Bedarf an alternativen Therapiestrategien.

Niedrigfrequente rTMS, welche inhibitorische Effekte auf kortikale Erregbarkeit ausüben kann (Hoffmann et al 2002; Ziemann et al 1999) wird z.Zt. als mögliche therapeutische Option bei Situationen mit verminderter kortikaler Inhibition wie z.B. bei Zwangsstörungen eingesetzt (Alonso et al 2001; Greenberg et al 1997). Weiterhin wird ein mögliches anxiolytisches Potential der niedrigfrequenten rTMS bei posttraumatischer Stresserkrankung (PTSD) beschrieben (McCann et al 1998; Grisaru et al 1998). In einer Fall-Kontroll-Studie beschrieben Zwanzger et al 2002 den Fall einer Patientin, bei der es nach einer zweiwöchigen 1-Hz-rTMS über dem rechten DLPFC zu einer Verbesserung ihrer Angststörung und zu einer Abnahme der Häufigkeit der Panikattacken kam (Zwanzger et al 2002).

Anhand experimentell induzierter Panikattacken mit CCK-4 soll nun erstmals untersucht werden, inwiefern die niedrigfrequente rTMS in der Lage ist, Einfluss zu nehmen auf experimentell induzierte Panikattacken.

Da die Gabe von CCK-4 sowohl bei Patienten als auch bei gesunden Probanden Panikattacken auslöst (Bradwejn et al 1991), liefert die CCK-4-Challenge ein gutes Modell zur Untersuchung der anxiolytischen und antipanischen Wirksamkeit von neuartigen Behandlungsmethoden (Bradwejn et al 2001).

In einer randomisierten doppelblinden Cross-over-Studie an gesunden Probanden soll überprüft werden, ob eine 30-minütige 1-Hz-rTMS einen Einfluss auf die experimentelle Paniksymptomatik hat und ob diese von einer Veränderung physiologischer und neuroendokriner Parameter begleitet wird.

Somit soll Aufschluss gewonnen werden, inwieweit die rTMS auch bei Patienten mit Panikstörungen anxiolytisches Potential haben könnte.

2 Material und Methoden

2.1 Probandenauswahl

11 gesunde Probanden (5 männlich, 6 weiblich) wurden über öffentliche Aushänge für diese Placebo-kontrollierte Cross-Over-Studie angeworben. Ihr Alter lag zwischen 20-35 (26 ± 1) Jahren.

Alle Probanden waren in guter körperlicher Verfassung und hatten keine vorhergehende Erfahrung mit induzierten Panikattacken.

Als Ausschlusskriterien wurden angewandt: Zeichen oder Symptome einer Angststörung in der Vergangenheit oder in der Familie; Panikstörung; Phobie; Zwangsstörung; Epilepsie. Alle Probanden wurden als psychisch gesund erachtet und nach Angabe der Probanden lag auch bei Angehörigen 1. Grades keine psychische Störung vor.

Alle Probanden wurden komplett körperlich untersucht. Die Ergebnisse der körperlichen Untersuchung, des EEG, EKG und der Laboruntersuchungen von Blut-, Leber-, Nieren- und Schilddrüsenwerten waren unauffällig. Zum Ausschluss eines Drogenkonsums (Cannabis, Opiate, Benzodiazepine, Amphetamine, LSD) in den letzten vier Wochen vor Studieneinschluss wurde ein Urin-Screening durchgeführt.

Das Vorliegen von internistischen Erkrankungen, wie etwa ein kürzlich aufgetretener Myokardinfarkt, Herzrhythmusstörungen 4. und 5. Grades nach Lown, schwerwiegende Leber- und Nierenfunktionsstörungen, Stoffwechselerkrankungen sowie Störungen der Hämatopoese wurden ebenfalls als Ausschlusskriterien definiert.

Das Studienprotokoll wurde durch die lokale Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität genehmigt. Nach einer ausführlichen Aufklärung durch Ärzte, die mit der Studie vertraut waren, gaben die Probanden ihr schriftliches Einverständnis zur Studienteilnahme. Die Einverständniserklärung umfasste Rahmen und Ziel der Studie,

Durchführung, Risiken, Belastung, Freiwilligkeit, Widerrufsrecht und Versicherungsschutz. Die Teilnahme wurde nach Abschluss der Untersuchungen mit 200 DM honoriert.

2.2 Untersuchungsdesign

Jeder Proband nahm an zwei Tagen, im Abstand von einer Woche an einer CCK-4-Provokation (CCK-1 am Tag 1 und CCK-2 am Tag 8) teil.

Die CCK-4-Provokation fand zwischen 8.15 Uhr und 11.30 Uhr auf der Station D1 der Psychiatrischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität in München statt.

Während des Untersuchungszeitraumes saßen die Probanden in einem Stuhl mit Armlehnen räumlich von den Untersuchern getrennt in einem ruhigen, mäßig beleuchteten, reizabgeschirmten Einzelzimmer. Um 8.00 Uhr wurde eine periphere Verweilkanüle im Bereich des Unterarmes gelegt. Während des gesamten Untersuchungszeitraumes wurde 0,9%-NaCl-Lösung mit einer Tropfgeschwindigkeit von 50 ml/h perfundiert.

Eine Blutdruckmanschette und EKG-Elektroden wurden angelegt. Die Probanden durften bis zum Beginn der Untersuchung (9.25 Uhr) lesen.

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 (siehe Tab. 2).

	API / PSS	Blutabnahme	Puls / RR
9.25 Uhr	x	x	x
9.25 – 9.55 Uhr	rTMS-Behandlung		
9.59 Uhr	x	x	x
10.00 Uhr	CCK-4-Gabe		
10.05 Uhr	x	x	x
10.10 Uhr	x	x	x
10.20 Uhr		x	x
10.30 Uhr		x	x
11.00 Uhr		x	x
11.30 Uhr		x	x

Tab. 2: Übersicht über den Untersuchungsablauf Tag 1 und Tag 8

Durch eine kontinuierliche Videoüberwachung konnten die Probanden vom Nebenraum aus beobachtet werden. Über eine Gegensprechanlage war die Befragung der Probanden vom angrenzenden Labor aus möglich. Von hier erfolgte auch, über einen eigens dafür vorgesehenen Verbindungskanal, die Aufzeichnung der physiologischen Parameter sowie die Gabe der 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 Störfaktoren ausgesetzt waren.

2.3 Applikation der repetitiven Transkraniellen Magnetstimulation (rTMS)

Von 9.25 Uhr bis 9.55 Uhr wurde entweder eine 30-minütige Verum-rTMS-Stimulation mit nachfolgenden Parametern oder eine Placebo-Stimulation über dem rechten dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) durch eine Schmetterlingselektrode mit 70 mm Durchmesser appliziert: 1 Hz, 120% Intensität der individuellen motorischen Schwelle, 1800 Stimuli (MAGSTIM Rapid Stimulator, The Magstim Company, Whitland, UK). Der

genaue Ort der Stimulation wurde bereits einige Tage zuvor durch den Arzt, der auch die rTMS applizierte, bei der Ermittlung der individuellen motorischen Schwelle lokalisiert. Die motorische Schwelle des Musculus abductor pollicis brevis (MAPB) wurde mit einem Amplaid Elektromyographen 14 (Firma Micromed, Freiburg, Germany) bestimmt. Zum Auffinden des DLPFC wurde die von Pascual-Leone beschriebene Methode verwendet (Pascual-Leone et al 1996). Dabei wird für eine optimale Stimulation des rechten DLPFC eine Position 5 cm anterior der Position, in welcher der linke Musculus abductor pollicis brevis (MAPB) in der Parasagittalebene stimuliert wird, festgelegt.

Die Placebo-Stimulation wurde randomisiert entweder am ersten Termin oder eine Woche später durchgeführt, so dass jeder Proband einmal Verum- und einmal Placebo-Stimulation erhielt. Durch eine magnetisch abgeschirmte Elektrode konnte die Placebo-Elektrode in derselben Haltung an den Skalp angelegt werden wie bei der Verum-Stimulation, auch die akustischen Signale für die Probanden waren identisch.

2.4 CCK-4-Gabe

Um 10.00 Uhr, also kurz nach Beendigung der rTMS-Stimulation wurde den Probanden 50 µg CCK-4 (Clinalfa, Läufelingen, Switzerland) i.v. appliziert. Die Injektion von CCK-4 wurde den Probanden nicht eigens angekündigt. Das CCK-Pulver war 5 min. zuvor mit 2 ml 0,9%-NaCl-Lösung versetzt worden und wurde als Bolus injiziert (in weniger als 5s).

2.5 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 (Dillon et al 1987) sowie die

an DSM-IV angelehnte Panic-Symptom-Scale (PSS) nach Bradwejn (Bradwejn et al 1991) 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 Erwartungsangst 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 von Symptomen, die typischerweise durch CCK-4 hervorgerufen werden können, wurde der API-Score um 9 somatische Symptome erweitert. Die Ausprägung der Symptome sollte vom Probanden mit einer Skala von 0 bis 3 bewertet werden:

0 = gar nicht vorhanden

1 = wenig ausgeprägt

2 = mittel ausgeprägt

3 = schwer ausgeprägt

Maximal konnte ein Summenwert von 78 Punkten erreicht werden (siehe Tab. 3: API-Score Einzelsymptome).

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 = gar nicht vorhanden

1 = wenig ausgeprägt

2 = mittel ausgeprägt

3 = stark ausgeprägt

4 = 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 ein (siehe Tab. 4: PSS-Score Einzelsymptome).

Als Panikkriterium wurde die Definition einer Panikattacke nach Bradwejn (Bradwejn et al 1991) angewendet:

1. Plötzlicher und unerwarteter Beginn
2. Auftreten von mindestens 4 PSS-Symptomen
3. Angabe eines Angstgefühls mind. mittel ausgeprägt (Grad 2)

Vor und nach der Injektion von CCK-4 wurden die Probanden zum Zeitpunkt 9.59 Uhr und 10.05 Uhr zusätzlich aufgefordert, die Kriterien „maximale Angst“ (Angst %) und „maximale Anspannung“ (Anspannung %) auf einer Prozentskala von 0 bis 100 anzugeben. Dabei wurden die Teilnehmer aufgefordert, vergleichend mit normalen Stresssituationen ihr Befinden zu bewerten.

API-Score (Skala 0-3)	
1.	Verspüren Sie ein Ohnmachtsgefühl?
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 losgelöst 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 Hitzwallungen oder Kälteschauer?
26.	Haben Sie Taubheitsgefühle oder Kribbelgefühle?

Tab. 3: API-Score Einzelsymptome

PSS-Score (Skala 0-4)	
1.	Dyspnoe
2.	Palpitationen
3.	Schwitzen
4.	Ohnmachtsgefühl
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

Tab. 4: PSS-Score Einzelsymptome

2.6 Physiologische Parameter

Die Herzfrequenz wurde kontinuierlich während der gesamten Untersuchung abgeleitet. In die Auswertung wurden die Werte für Herzfrequenz und Blutdruck vor rTMS-Behandlung um 9.25 Uhr (-35 min), nach rTMS bzw. vor CCK-4-Gabe um 9.59 Uhr (-1 min) miteinbezogen. Der Maximalwert von Blutdruck und Herzfrequenz unmittelbar nach CCK-4-Injektion (max), sowie um 10.05 Uhr (+5 min), 10.10 Uhr (+10 min) und 10.20 Uhr (+20 min) wurden ebenfalls notiert und bei der Auswertung miteinbezogen.

2.7 Neuroendokrinologische Kriterien

Zur Bestimmung der Plasmacortisol- und ACTH-Spiegel wurde Blut über die periphere Verweilkanüle abgenommen (8x jeweils 20 ml Blut, siehe Tab. 2). Die Blutabnahmen erfolgten vor der rTMS-Behandlung (baseline), eine Minute vor der CCK-Gabe (also um 9.59 Uhr) und um 10.05, 10.10, 10.20, 10.30, 11.00 und 11.30 Uhr.

Dazu wurde die NaCl-Perfusion kurzzeitig unterbrochen. Der erste Blutanteil im Perfusionsschlauch war verdünnt und wurde daher verworfen. Anschließend wurden 20 ml Blut entnommen.

Das Blut wurde in je 10 ml Serum- und EDTA-Röhrchen umgefüllt und das EDTA-Röhrchen sofort auf Eis gelegt. Nach 10-30 Minuten Lagerung wurden die Röhrchen in einer Hettich-Zentrifuge 10 min. bei 4000 Umdrehungen/min zentrifugiert.

Die Proben wurden bei -80°C (ACTH) bzw. -30°C (Cortisol) gelagert und schließlich gemeinsam ausgewertet.

Die ACTH-Serumkonzentration wurde mittels eines kommerziell erhältlichen chemoluminiszierenden Immunoassays (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 betragen 3,8% und 7,0%.

Die Serumkonzentration von Cortisol wurde mittels eines kommerziellen Radioimmunoassays (Cortisol-RIA, Diagnostiv 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%.

2.8 Verblindung

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Weder der CCK-verabreichende Arzt noch der Proband wussten, ob sie Placebo- oder Verum-Stimulation erhielten. Der die rTMS durchführende Arzt bestand darauf, sogar die Video-Kamera während der 30minütigen rTMS-Stimulation abzuschalten.

2.9 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde mittels SPSS für Windows (Statistical Package for Social Sciences, Release 10.0.5, SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA) durchgeführt.

Die Ergebnisse wurden als Mittelwerte \pm Standardfehler des Mittelwertes (SEM) ausgedrückt. $\alpha=0,05$ wurde als Signifikanzniveau festgesetzt.

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

Die Veränderungen der Hormon-Werte nach CCK-4-Injektion wurden durch die Trapezoid-Regel berechnet und als Area-under-the-curve (AUC) dargestellt.

3 Ergebnisse

3.1 Zuteilung der Probanden

Um die Auswirkung einer rTMS-Behandlung auf die CCK-4-vermittelte Paniksymptomatik adäquat prüfen zu können, wurden die Probanden randomisiert entweder der Gruppe „A“ oder „B“ zugeteilt. Die Gruppe A erhielt bei der ersten CCK-Challenge, die Gruppe B bei der zweiten Challenge die Verum-rTMS.

	Verum-rTMS	Placebo-rTMS
Gr. A (6 Probanden)	Tag 1	Tag 8
Gr. B (5 Probanden)	Tag 8	Tag 1

Insgesamt wurden 22 CCK-4 Provokationen (Challenges) an 11 gesunden Probanden durchgeführt. Alle Challenges wurden in die Auswertung aufgenommen.

In 13 der 22 Challenges reagierten die Probanden mit den Kriterien einer Panikattacke nach Bradwejn (Bradwejn et al 1991) auf die Verabreichung von CCK-4.

Im Gruppenvergleich der Verum- mit der Placebo-Gruppe zeigte sich kein Unterschied in der Verteilung der Probanden, welche mit einer Panikattacke reagierten („Paniker“). Nach einer Verum-rTMS erfüllten 7 Probanden, nach einer Placebo-rTMS 6 Probanden die Kriterien einer Panikattacke (siehe Abb. 2).

Verteilung der Paniker

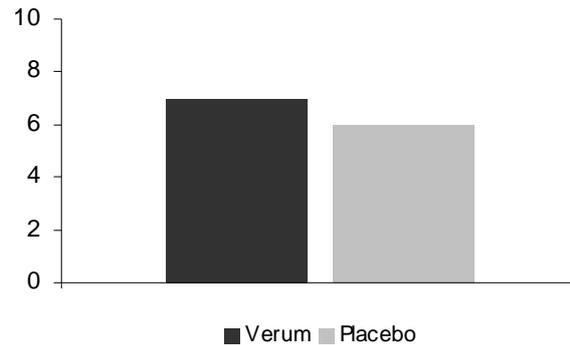


Abb. 2: Gruppenvergleich der Probanden, welche mit einer Panikattacke auf die CCK-Gabe reagierten

Im Vergleich der vier Behandlungsmöglichkeiten zeigte sich, dass sowohl an Tag 1 oder 8 als auch nach Placebo- oder Verum-rTMS Probanden mit den Kriterien einer Panikattacke nach CCK-Gabe reagierten (Verum Tag eins: 4 Paniker, Verum Tag acht: 3 Paniker, Placebo Tag eins: 2 Paniker, Placebo Tag acht: 4 Paniker) (siehe Abb. 3). Ebenso haben andererseits auch in jeder Situation einige der Probanden nicht mit einer Symptomatik reagiert, welche die Kriterien einer Panikattacke erfüllt hat.

Verteilung der Paniker Tag 1 und 8

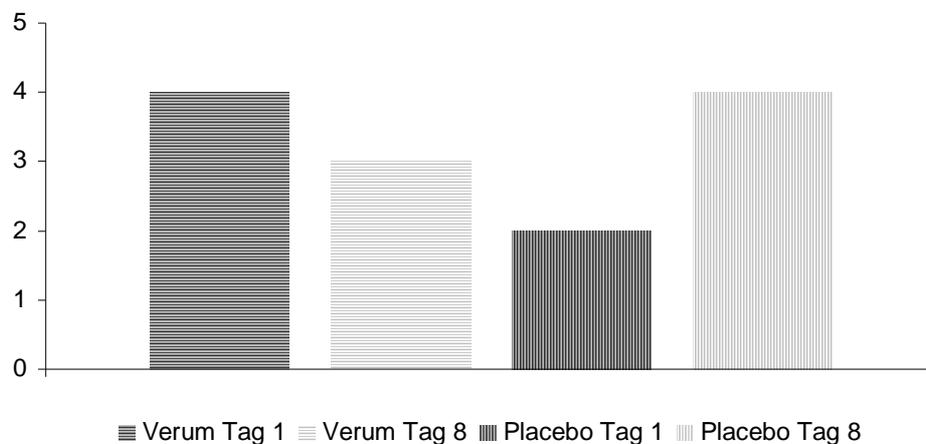


Abb. 3: Vergleich der Probanden, welche mit einer Panikattacke reagierten, an den Tagen 1 und 8

3.2 API-Score

Sowohl bei der Verum-rTMS- als auch bei der Placebo-rTMS-Behandlung konnte nach Injektion von CCK-4 ein steiler Anstieg des API-Scores gegenüber dem Baselinewert verzeichnet werden. In der Verum-Gruppe stieg der API-Score von 0.64 ± 0.37 auf 25.18 ± 3.9 , in der Placebo-Gruppe von 0.36 ± 0.18 auf 27.0 ± 3.2 (siehe Abb. 4).

Dieser Anstieg war in beiden Gruppen im Vergleich zum Ausgangswert hochsignifikant (Verum: $F_{(1,20)}=40.98$, $p<0.001$; Placebo: $F_{(1,20)}=68.67$, $p<0.001$).

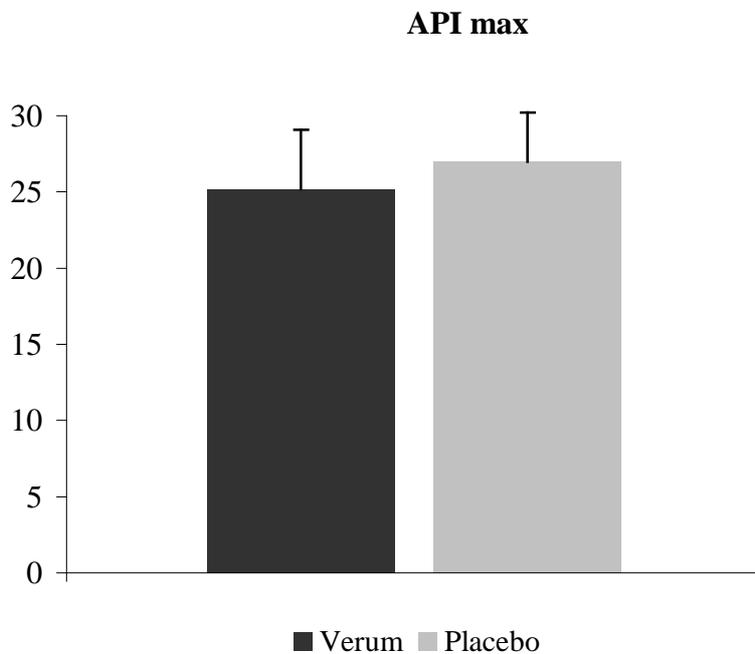


Abb. 4: Gruppenvergleich maximal erreichter API-Score nach CCK-4-Provokation in der Verum- und Placebo-Gruppe

Im Gruppenvergleich der Verum- mit der Placebo-Gruppe unterschieden sich die mittleren maximal erreichten Summenwerte im API-Score dabei nicht signifikant ($F_{(1,20)}=.031$, $p=.863$).

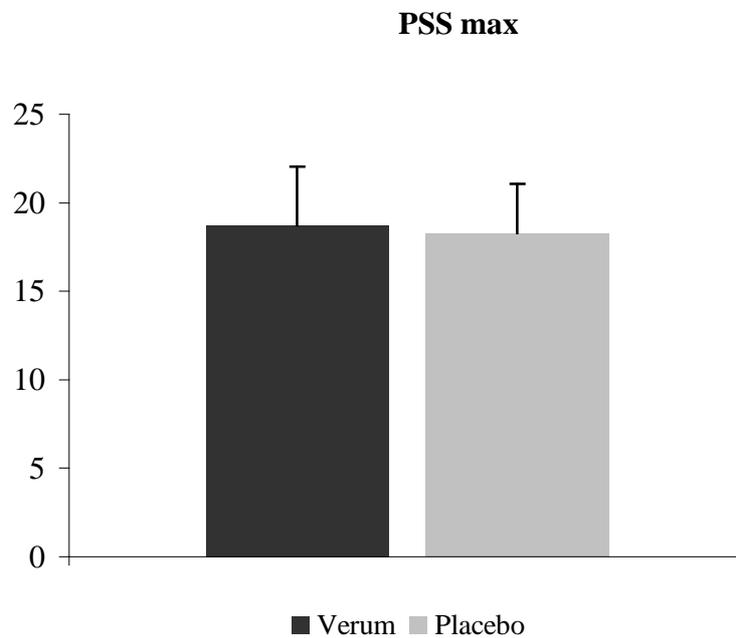
Bereits zum nächsten Messzeitpunkt (10 min) konnte ein deutlicher und signifikanter Rückgang der induzierten Paniksymptomatik beobachtet werden. Sowohl in der Verum-Gruppe als auch in der Placebo-Gruppe sank der API-Score auf 2.09 ± 0.52 bzw. auf 1.27 ± 0.46 (Verum: $F_{(1,20)}=35.39$, $p<0.001$; Placebo: $F_{(1,20)}=62.43$, $p<0.001$).

Zu keinem späteren Messzeitpunkt konnte ein signifikanter Wiederanstieg des API-Scores verzeichnet werden.

Durch die Behandlung konnte keine Reduktion des maximal erreichten, mittleren API-Scores in der Verum-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe nachgewiesen werden.

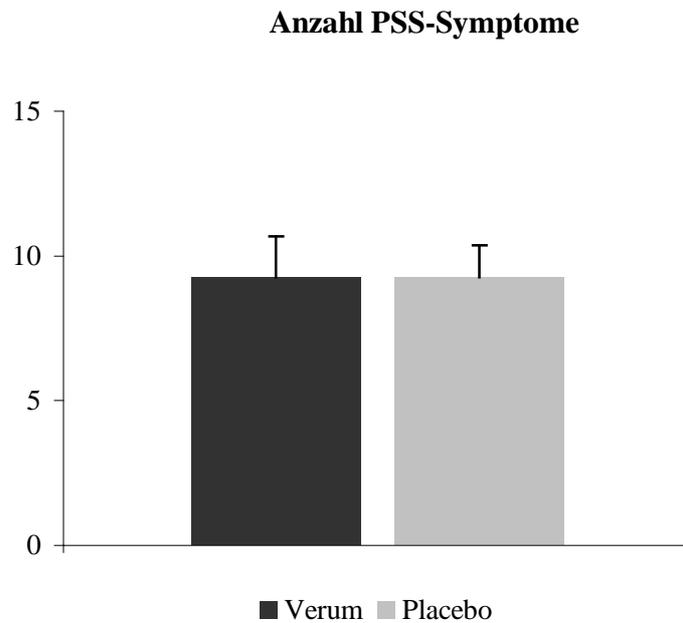
3.3 PSS-Score

Der maximale mittlere Summenwert des PSS-Scores erreichte in der Verum-Gruppe 18.73 ± 3.31 Punkte und in der Placebo-Gruppe 18.27 ± 2.75 Punkte (siehe Abb. 5). Die beiden Behandlungsgruppen unterschieden sich somit nicht signifikant ($F_{(1,20)}=.011$, $p=.917$).



**Abb. 5: Gruppenvergleich maximal erreichter PSS-Score nach CCK-4-
Provokation in der Verum- und Placebo-Gruppe**

Dabei werteten die Probanden der Verum- als auch der Placebo-Gruppe im Mittel 9.27 (Verum \pm 1.41, Placebo \pm 1.11) PSS-Symptome positiv. Es zeigte sich folglich kein signifikanter Unterschied in der Anzahl berichteter PSS-Symptome ($F_{(1,20)}=.000$, $p=1.000$) (siehe Abb. 6).



**Abb. 6: Gruppenvergleich der PSS-Symptom-Anzahl nach CCK-4-
Provokation in der Verum- und Placebo-Gruppe**

Durch die Behandlung konnte keine Reduktion des PSS-Summscores oder der Anzahl berichteter PSS-Symptome nachgewiesen werden.

3.4 Skalen für Angst und Anspannung

Das Kriterium Angst wurde von den Probanden der Verum-Gruppe mit 37.73 ± 7.70 Prozent und von den Probanden der Placebo-Gruppe mit 42.22 ± 9.09 Prozent bewertet. Hierbei zeigte sich zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied ($F_{(1,18)}=.144$, $p=.708$) (siehe Abb. 7).

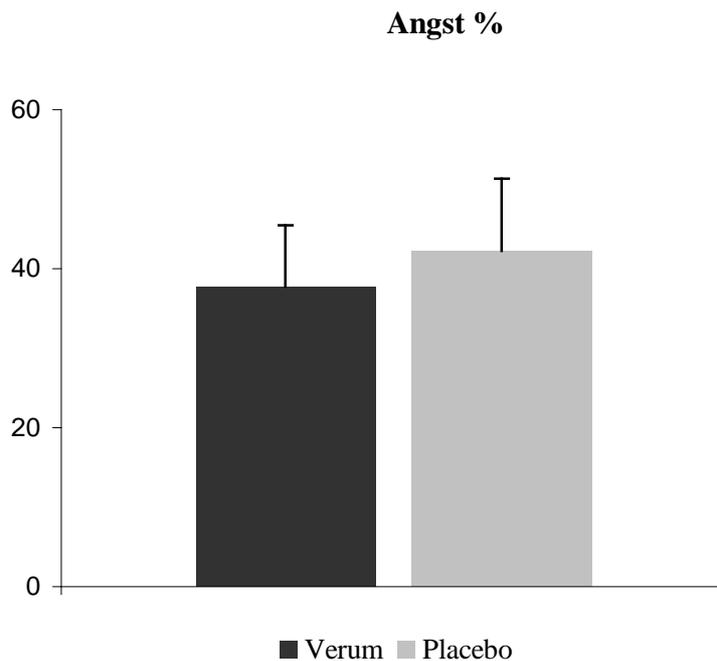


Abb. 7: Gruppenvergleich Skalenbewertung für das Kriterium Angst (Angst %) nach Verum- und Placebo-Behandlung

Das Kriterium Anspannung wurde mit 52.73 ± 7.02 Prozent in der Verum-Gruppe und mit 57.78 ± 8.46 Prozent in der Placebo-Gruppe bewertet. Auch für das Kriterium Anspannung zeigte sich kein signifikanter Behandlungseffekt ($F_{(1,18)}=0.215$, $p=.648$) (siehe Abb. 8).

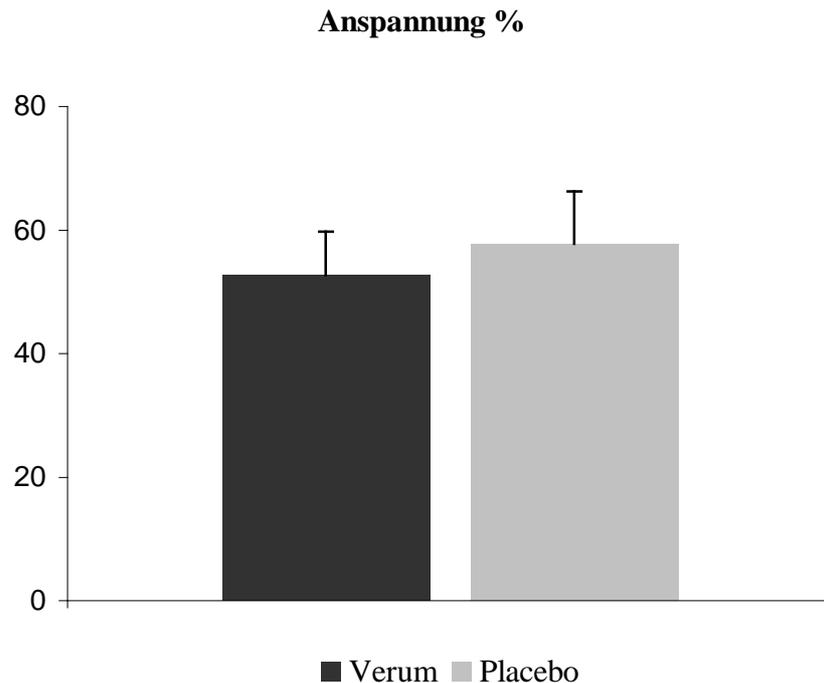


Abb. 8: Gruppenvergleich Skalenbewertung für das Kriterium Anspannung (Anspannung %) nach CCK-4-Provokation in der Verum- und Placebo-Gruppe

3.5 Physiologische Parameter

3.5.1 Herzfrequenz

Die beiden Behandlungsgruppen unterschieden sich hinsichtlich der **mittleren Herzfrequenz vor CCK-4-Gabe** (-1 min) in der Verum-Gruppe (75 ± 3.08 /min) und Placebo-Gruppe (72 ± 2.61 /min) nicht signifikant ($F_{(1,18)}=.515$, $p=.482$) (Abb. 9).

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.

In der Verum-Gruppe konnte ein Anstieg auf 113 ± 3.60 /min und in der Placebo-Gruppe auf 114 ± 3.35 /min beobachtet werden. Dieser Unterschied war nicht signifikant ($F_{(1,20)}=0.41$, $p=.841$). Sowohl im peakförmigen Anstieg als auch in der Normalisierung der Herzfrequenz zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen (Abb. 9 und 10).

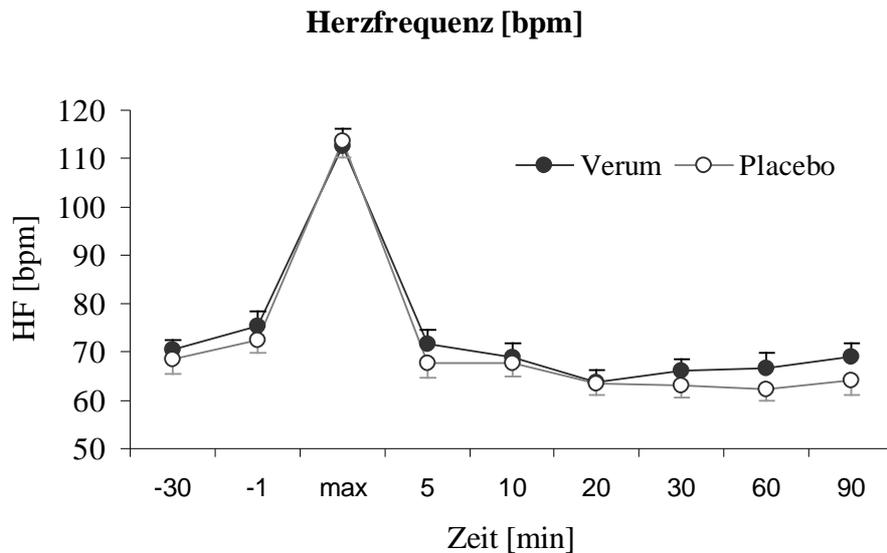


Abb. 9: Herzfrequenz im Verlauf im Gruppenvergleich der Verum-Gruppe mit der Placebo-Gruppe

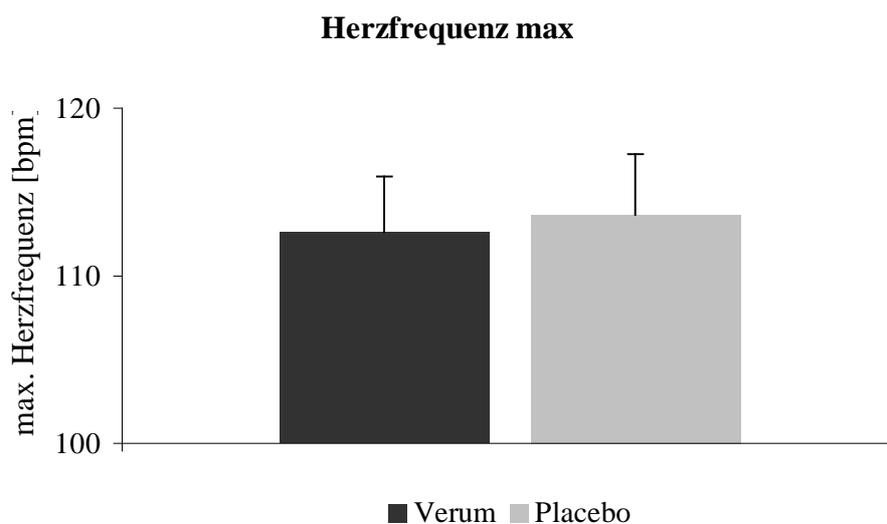


Abb. 10: Gruppenvergleich maximale Herzfrequenz nach CCK-Injektion

3.5.2 Blutdruck

Der **mittlere systolische Blutdruckwert** unterschied sich zwischen beiden Behandlungsgruppen zum Baselinezeitpunkt (-1 min) **vor CCK-4-Gabe** nicht signifikant (Verum 126 ± 5.04 mmHg, Placebo 128 ± 6.41 mmHg) ($F_{(1,20)}=.031$, $p=.860$).

Nach Gabe von CCK-4 stieg der mittlere systolische Blutdruckwert in beiden Gruppen peakförmig über den Ausgangswert an (Verum 141 ± 5.59 mmHg, Placebo 143 ± 6.19 mmHg), wobei das Maximum unmittelbar nach CCK-4-Injektion erreicht wurde („max“). In beiden Gruppen wurde bereits nach 5 Minuten das Ausgangsniveau wieder erreicht (Verum: 125 ± 6.04 mmHg, Placebo: 124 ± 6.51 mmHg) (Abb. 11 und 12).

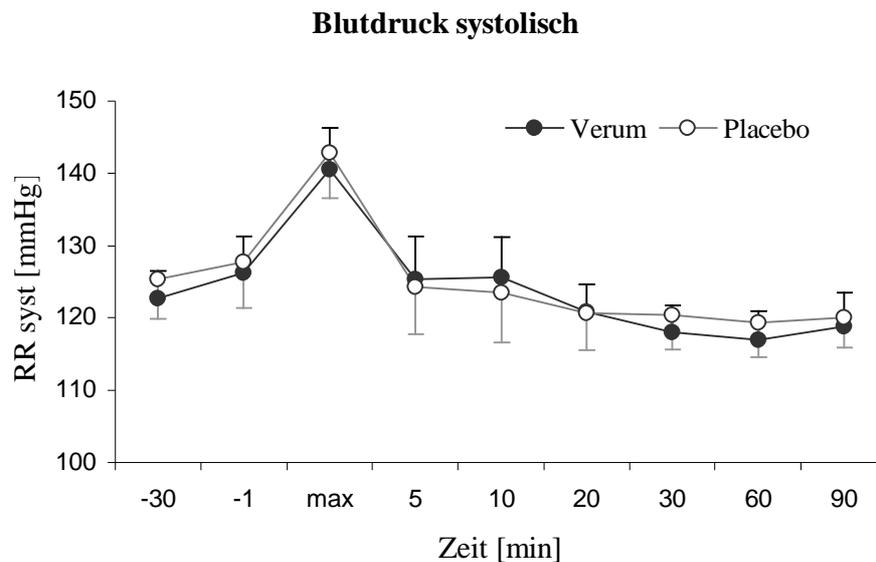


Abb. 11: Systolischer Blutdruckwert im Verlauf im Gruppenvergleich (-30 min vor CCK-4-Gabe bis 90 min nach Provokation) in der Verum- und Placebo-Gruppe

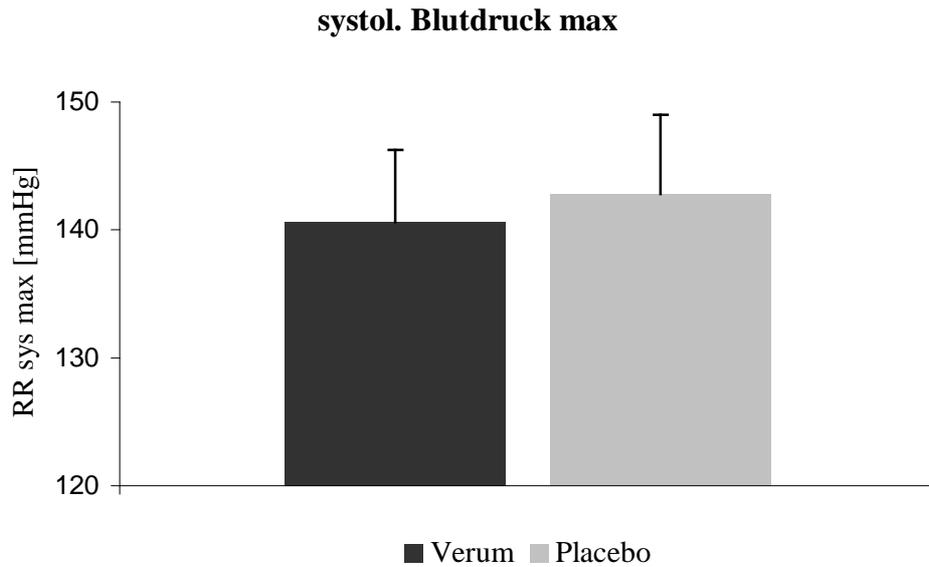


Abb. 12: Maximalwert des syst. Blutdrucks im Gruppenvergleich

Für den Maximalwert des systolischen Blutdrucks ergab sich in der durchgeführten Univarianzanalyse kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($F_{(1,20)}=.068$, $p=.796$).

3.6 Neuroendokrinologische Kriterien

3.6.1 Cortisol

Die **mittleren Basalwerte** des Cortisolplasmaspiegels **vor der rTMS-Behandlung (baseline)** (Verum 17.91 ± 4.29 $\mu\text{g/dl}$, Placebo 17.00 ± 2.89 $\mu\text{g/dl}$) bzw. **nach rTMS-Behandlung / vor CCK-4-Gabe (prae CCK)** (Verum 17.06 ± 3.71 $\mu\text{g/dl}$, Placebo 14.98 ± 2.46 $\mu\text{g/dl}$) unterschieden sich zwischen den beiden Behandlungsgruppen nicht signifikant (baseline: $F_{(1,20)}=.031$, $p=.862$; prae CCK: $F_{(1,20)}=.218$, $p=.646$) (Abb. 13).

Nach Gabe von CCK-4 kam es in beiden Untersuchungsgruppen zu einer deutlichen **Stimulation der Cortisolausschüttung**, wobei der maximale Anstieg der Cortisolplasmakonzentration 20 Minuten nach CCK-4-Injektion erreicht wurde (Verum: von $17.06 \pm 3.71 \mu\text{g/dl}$ auf $20.77 \pm 4.08 \mu\text{g/dl}$, Placebo: von $14.98 \pm 2.46 \mu\text{g/dl}$ auf $17.83 \pm 1.76 \mu\text{g/dl}$) (Abb. 14).

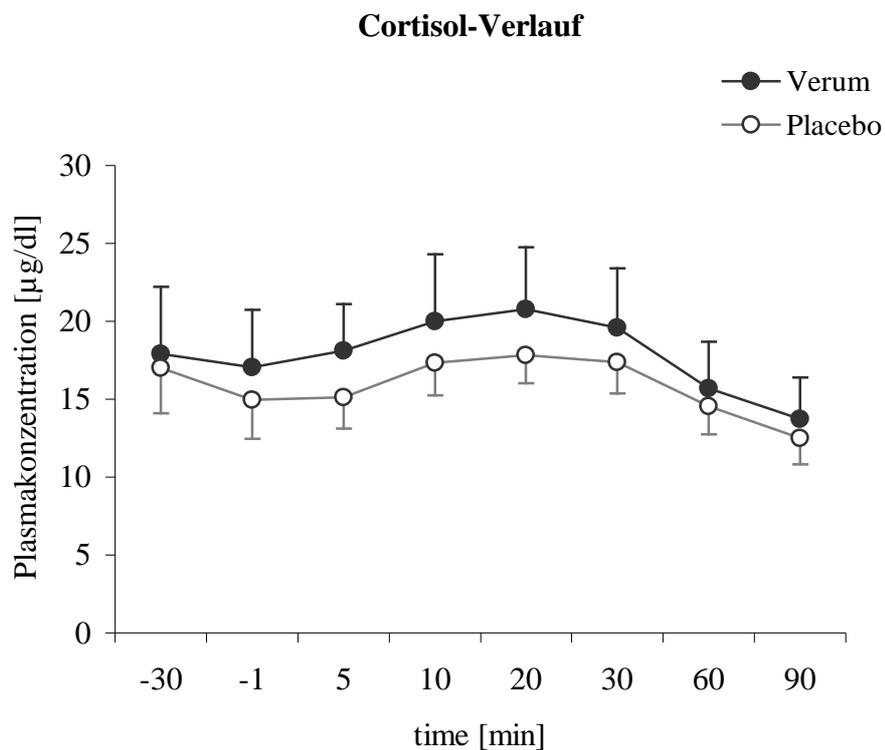


Abb. 13: Cortisolplasmakonzentration im Verlauf (-30 min vor bis 90 min nach CCK-4-Gabe) in der Verum- und Placebo-Gruppe

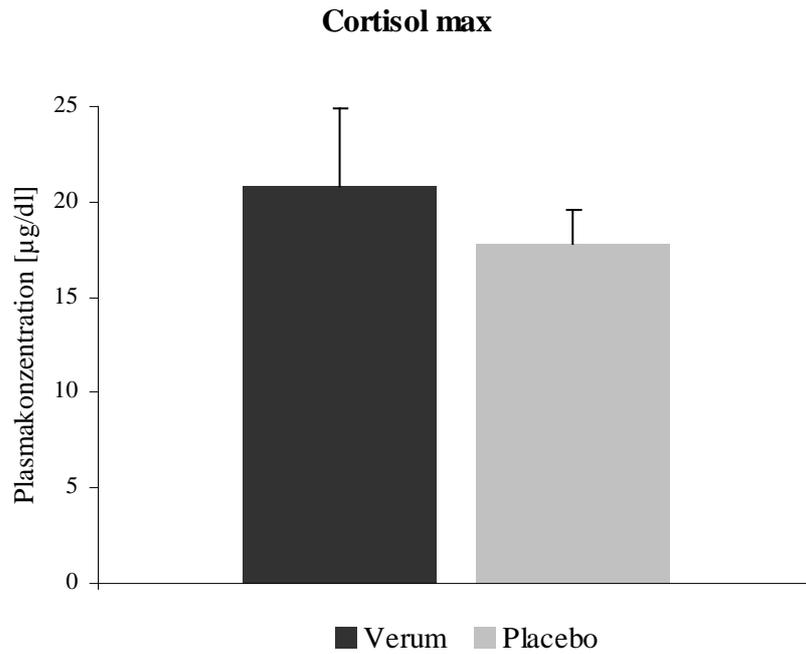


Abb. 14: Maximale Cortisol-Konzentration im Gruppenvergleich der Verum-Gruppe mit der Placebo-Gruppe

Die CCK-4-Injektion löste in beiden Gruppen einen deutlichen Anstieg der Cortisolplasmakonzentration aus. Jedoch ergab sich kein signifikanter Unterschied in den maximalen Cortisolplasmawerten (Cortisol max) ($F_{(1,20)}=.438$, $p=.516$) (Abb. 14).

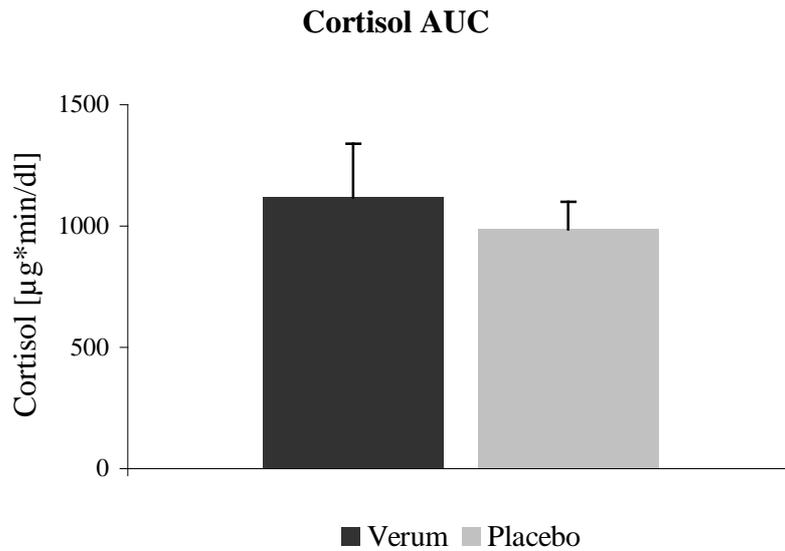


Abb. 15: Gruppenvergleich bezüglich des AUC-Cortisolplasmaspiegels
 [Flächenintegral der Cortisolkonzentration (AUC-Cortisol) in der Verum-
 und Placebo-Gruppe]

Die mittleren AUC-Werte (-30 min bis +90 min) lagen in der Verum-Gruppe ($1118 \pm 222 \mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{dl}$) etwas höher als in der Placebo-Gruppe ($987 \pm 114 \mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{dl}$). Ein Vergleich der mittleren AUC-Werte der beiden Behandlungsgruppen zeigte keine signifikanten Unterschiede ($F_{(1,20)}=.277$, $p=.605$) (Abb. 15).

3.6.2 ACTH

Die mittleren Basalwerte des ACTH-Plasmaspiegels vor der rTMS-Behandlung (baseline) (Verum 20.59 ± 3.12 pg/ml, Placebo 19.97 ± 3.29 pg/ml) bzw. nach rTMS-Behandlung / vor CCK-4-Gabe (prae CCK) (Verum 22.21 ± 4.55 pg/ml, Placebo 23.48 ± 7.03 pg/ml) unterschieden sich nicht signifikant (baseline: $F(1,20)=.018$, $p=.893$; prae CCK: $F(1,20)=.023$, $p=.828$) (Abb. 16).

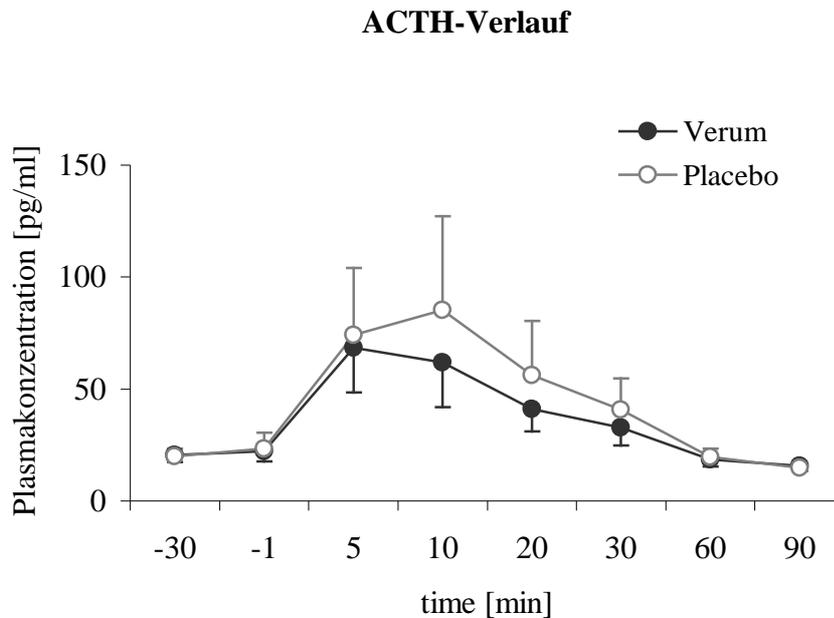


Abb. 16: ACTH-Plasmakonzentration im Verlauf (-30 min vor bis 90 min nach CCK-4-Gabe) in der Verum-Gruppe und in der Placebo-Gruppe

Nach Injektion von CCK-4 kam es in beiden Untersuchungsgruppen zu einer deutlichen **Stimulation der ACTH-Ausschüttung**. Der maximale Anstieg der ACTH-Plasmakonzentration wurde 5 bzw. 10 Minuten nach CCK-4-Gabe erreicht (Verum: 68.37 ± 20.09 pg/ml, Placebo: 85.13 ± 42.05 pg/ml) (Abb. 17).

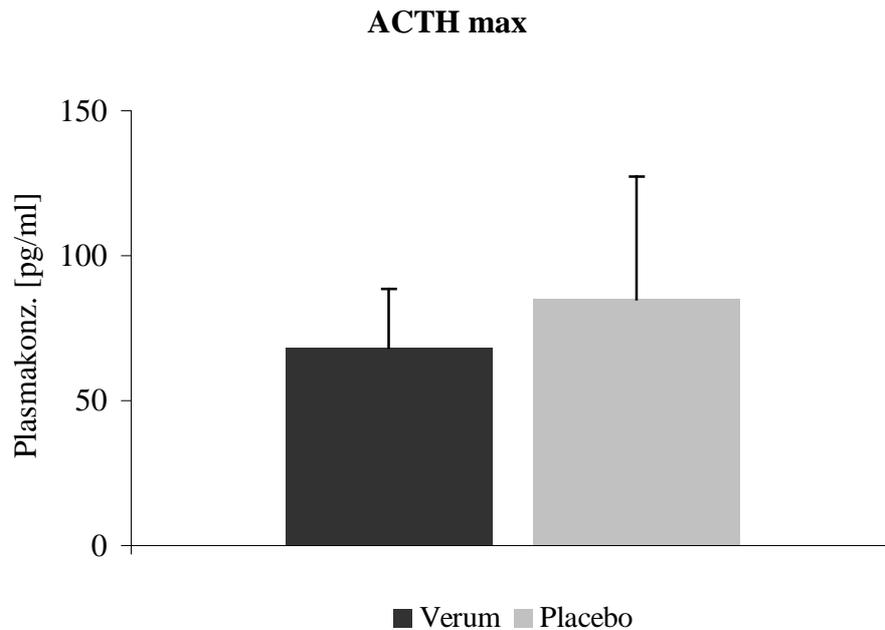


Abb. 17: Maximale ACTH-Plasmakonzentration im Gruppenvergleich

Die mittleren AUC-Werte (-30 min bis +90 min) lagen in der Verum-Gruppe (2664 ± 607 pg*min/ml) etwas niedriger als in der Placebo-Gruppe (2739 ± 1066 pg*min/ml) (Abb. 18).

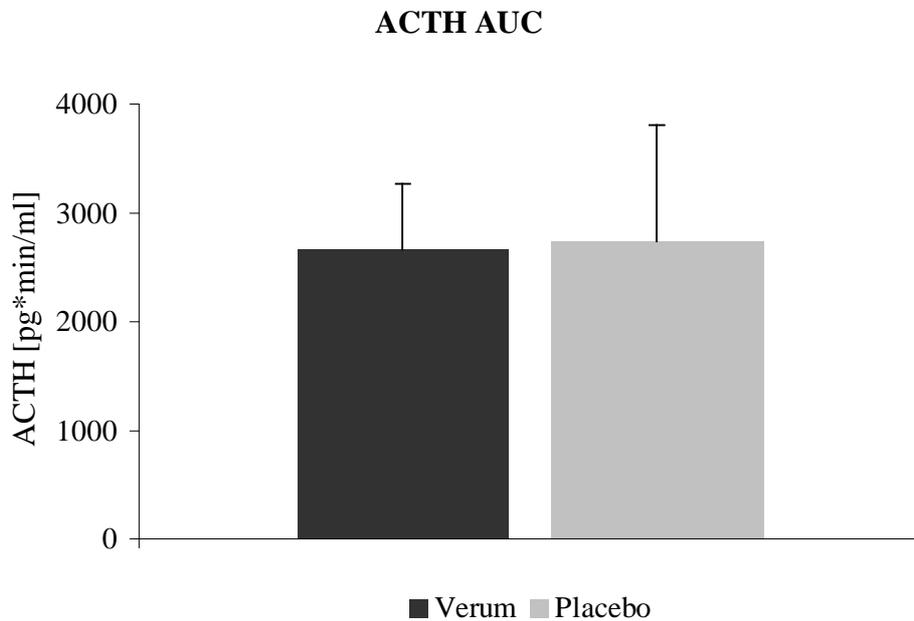


Abb. 18: Gruppenvergleich bezüglich des AUC-ACTH-Plasmaspiegel
[Flächenintegral der ACTH-Konzentration (AUC-ACTH) in der Verum- und Placebo-Gruppe]

Sowohl die maximal erreichten ACTH-Werte als auch die mittleren AUC-Werte zeigten keine signifikanten Unterschiede durch die Behandlung (ACTH max: $F_{(1,20)}=.129$, $p=.723$; ACTH AUC: $F_{(1,20)}=.004$, $p=.952$).

Tabelle 5: Übersicht klinische und endokrine Parameter

	Verum-rTMS		Placebo-rTMS	
	MW	SEM	MW	SEM
Klinische Parameter				
API-Score	25.2	3.9	27.0	3.2
PSS	18.7	3.3	18.3	2.8
PSS-Symptomen-Anzahl	9.3	1.4	9.3	1.1
HF max [bpm]	113	3.6	114	3.4
Cortisol-Plasma-Spiegel				
Cortisol baseline [$\mu\text{g}/\text{dl}$]	17.9	4.3	17.0	2.9
Cortisol prae CCK-4 [$\mu\text{g}/\text{dl}$]	17.1	3.7	15.0	2.5
Cortisol max [$\mu\text{g}/\text{dl}$]	20.8	4.1	17.8	1.8
Cortisol AUC [$\mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{dl}$]	1118	222	987	114
ACTH-Plasma-Spiegel				
ACTH baseline [pg/ml]	20.6	3.1	20.0	3.3
ACTH prae CCK-4 [pg/ml]	22.2	4.6	23.5	7.0
ACTH max [pg/ml]	68.4	20.1	85.1	42
ACTH AUC [pg*min/ml]	2664	607	2739	1066

Tabelle 5: Vergleich der maximalen API- und PSS-Werte [Mittelwert (MW) und des Standardfehlers des Mittelwertes (SEM)] bei CCK-4-induzierter Panik nach Verum-rTMS und Placebo-rTMS; Anzahl der PSS-Symptome; maximale Herz-Frequenz [HF max]; Cortisol- und ACTH-Werte im Plasma vor [baseline] und nach rTMS/vor CCK-4-Injektion [prae CCK-4]; Hormonkonzentrationen während der CCK-4-Challenge: Höchstwerte der Cortisol- und ACTH-Konzentrationen [max] und Veränderung der Cortisol- und ACTH-Konzentrationen, dargestellt durch Area-under-the-curve-[AUC-] Werte in beiden Gruppen.

4 Diskussion

In der Therapie von Angst- und Panikstörungen stehen bereits etablierte Therapiestandards zur Verfügung. Da sich jedoch bis zu 25% der Patienten langfristig als therapieresistent erweisen bzw. unter den Nebenwirkungen der medikamentösen Therapie leiden, besteht weiterhin der Bedarf an alternativen Therapiestrategien. In der vorliegenden Studie wurde erstmals die Auswirkung einer rTMS-Behandlung auf experimentell mittels CCK-4 ausgelöste Panikattacken untersucht.

Da ein mögliches anxiolytisches Potential der rTMS v.a. bei niedrigfrequenter rTMS erwartet wurde, stimulierten wir in der vorliegenden Arbeit über 30 Minuten mit einer Frequenz von 1 Hz.

Die Behandlung wurde im Abstand von einer Woche an zwei Vormittagen in einem doppelblinden Studienansatz durchgeführt.

Es zeigte sich, dass eine 1-Hz-rTMS über dem rechten dorsolateralen präfrontalen Kortex keinen signifikanten Einfluss auf CCK-4-induzierte Panikattacken bei gesunden Probanden hat.

Diese Aussage steht im Gegensatz zu positiven Effekten bei Patienten mit posttraumatischer Stress-Erkrankung (PTSD), bei denen man bereits nach einer Session einer 1-Hz-rTMS (Grisaru et al 1998) bzw. bei einer verlängerten 1-Hz-Behandlung (McCann et al 1998) eine Verbesserung der Symptomatik feststellen konnte.

Die Aussage ist auch gegensätzlich zu der bereits erwähnten Verbesserung der klinischen Symptomatik bei einer Patientin mit Angststörung durch rTMS-Therapie (Zwanzger et al 2002).

Bei McCann und Zwanzger muss in Betracht gezogen werden, dass bei diesen Fall-Kontroll-Studien eine rTMS-Behandlung über 10 und mehr Tage durchgeführt wurde, während in der vorliegenden Studie nur eine einzige rTMS-Session mit 1800 Stimuli appliziert wurde.

Für die fehlenden Effekte der rTMS-Behandlung auf CCK-4-induzierte Panikattacken in der vorliegenden Studie können eine Reihe von Gründen diskutiert werden:

1. Hohe Variabilität der TMS-Applikation: Bezüglich Therapiedauer, Intensität, Frequenz und Stimulationsort besteht ein übergroßes Angebot an Variablen, welche unter Berücksichtigung der Ergebnisse bisheriger Studien erprobt werden müssen.
2. Validität des CCK-Modells: Möglicherweise ist CCK-4 ein zu stark angstauslösendes Medikament, um die vielleicht nur geringe anxiolytische Wirksamkeit einer rTMS zu untersuchen.
3. Möglicherweise unterschiedliche neurobiologische Aktivität bei Patienten und Probanden: Während bei Patienten ein kortikaler Hypermetabolismus in bestimmten Arealen vorliegt und daher die rTMS möglicherweise in diesen Metabolismus eingreift, kann diese Wirkung bei gesunden Probanden aufgrund eines gesunden Metabolismus in kortikalen Regionen nicht reproduziert werden.

Auf die genannten Punkte soll im folgenden genauer eingegangen werden:

Ad 1: Hohe Variabilität der TMS-Applikation

Die Tatsache, dass man mit der rTMS einen bestimmten Bereich des Gehirns stimulieren kann (in dieser Studie den dorsolateralen präfrontalen Kortex), birgt weitere Chancen und Risiken. Hierzu muss genauer auf die Parameter einer rTMS eingegangen werden:

Ein großes Problem seit Einführung der TMS-Behandlungen ist die immense Vielfalt der möglichen Parameter einer TMS-Behandlung:

1) Ort der Stimulation – Es herrscht Einigkeit darüber, dass eine Stimulation unterschiedlicher Regionen des Gehirns stark unterschiedliche Wirkungen auslöst. Sogar bei Stimulation gleicher Regionen aber verschiedener

Gehirnhälften reagiert das Gehirn unterschiedlich. Diese sogenannte Lateralisierung wirft Fragen auf. In der Behandlung der Depression ist die Stimulation des linken dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) deutlich wirksamer als die des rechten DLPFC. Bei Angststörungen, PTSD und Manie zeigte sich aber in Studien, dass die Behandlung des rechten DLPFC wirksamer ist.

Das Auffinden des Stimulationsortes stellt eine weitere Variable dar. Ist der DLPFC bei älteren Patienten, die möglicherweise eine leichte Gehirnatrophie aufweisen, ähnlich gelegen wie bei jungen Patienten?

Die Stimulationstiefe spielt ebenfalls eine Rolle. Möglicherweise werden bei Patienten mit etwas geringerem Kopfumfang Neuronen erregt, die weiter im Schädelinneren sitzen. So könnten sich die rTMS-Behandlungen bei verschiedenen Patienten in ihrer exzitatorischen oder inhibierenden Wirkung unterscheiden.

Speer et al zeigten mittels $H_2^{15}O$ -PET, dass eine DLPFC-rTMS mit hohen Frequenzen (20 Hz) mit einer Erhöhung der zerebralen Perfusion einhergeht, während niedrige Frequenzen (1 Hz) eine Erniedrigung derselben bewirkten (Speer et al 2000). Nahas et al stellten bei SPECT-Untersuchungen fest, dass eine 20-Hz-rTMS über dem linken DLPFC im Vergleich zu einer 5-Hz-rTMS eine Zunahme der zerebralen Perfusion der unter der Magnetspule unmittelbar liegenden Kortexareale bewirkte (Nahas et al 2001). Paus et al applizierten kurze Serien einer hochfrequenten rTMS (10 Hz, 70% der maximalen Geräteleistung) über dem linken frontalen Augenfeld (FEF) während der Durchführung eines $H_2^{15}O$ -PET und fanden eine Zunahme des regionalen zerebralen Blutflusses in der stimulierten Kortexregion in Abhängigkeit von der Anzahl der applizierten Pulse (Paus et al 1997).

Die gleichen Studien zeigten zudem, dass eine fokale rTMS nicht nur den direkt stimulierten Kortex, sondern auch entfernte Hirnareale, die funktionell mit dem stimulierten Kortex in Verbindung stehen, aktivieren kann. So beschrieben Paus et al in der o.g. Studie eine Aktivierung des visuellen Kortex sowie superior-parietaler und medial-parietookzipitaler Regionen nach rTMS im Bereich des linken FEF (Paus et al 1997).

Strafella konnte mittels ^{11}C -Racloprid-PET zeigen, dass bei Menschen eine rTMS über dem präfrontalen Kortex zu einer Zunahme der Dopamin-freisetzung im linken Nucleus caudatus führt (Strafella et al 2001). Die rTMS kann bei depressiven Patienten entsprechend einen direkten Effekt auf die stimulierten Kortexareale haben. Es werden aber auch Impulse in tiefer gelegene Strukturen fortgeleitet. Ob der antidepressive Effekt der rTMS auf einer lokalen Einwirkung auf den DLPFC beruht, oder ob die Fernwirkung auf tiefer gelegene Strukturen ursächlich ist, muss gegenwärtig offen bleiben.

Theoretisch besteht die Möglichkeit einer PET-orientierten rTMS z.B. in der antidepressiven Behandlung, um hypo- oder hypermetabole Areale im Gehirn besser zu lokalisieren und dann zu behandeln. Diese Methode ist jedoch kostspielig, technisch aufwendig und beinhaltet eine radioaktive Exposition durch die notwendige Injektion radioaktiv markierter Substanzen. Kernspintomographische Techniken wie die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) mit dem Ziel, krankheitstypische Merkmale zu charakterisieren, könnten deshalb eine größere Bedeutung gewinnen (Walter et al 1999).

Der Einsatz eines Neuronavigationssystems zur gezielten Stimulation wird von Herwig et al vorgeschlagen. Er ist der Meinung, dass die Mehrzahl der Forschungsgruppen, die zur antidepressiven Behandlung die von Pascual-Leone 1996 vorgeschlagene Methode verwendeten (5 cm anterior nach Lokalisation des Motorkortex), möglicherweise nicht genau den DLPFC stimuliert haben. Eine Arbeitsgruppe konnte die unpräzise Lokalisation bei diesem Verfahren aufzeigen (Herwig et al 2001). Dies könnte also ein Grund für die unterschiedliche Wirksamkeit der rTMS sein.

2) Intensität – Die Stärke, mit der eine rTMS-Behandlung durchgeführt wird, wird in Prozent der individuellen motorischen Schwelle angegeben. Es ist jedoch fraglich, ob diese Intensität, die als motorische Schwelle am Motorkortex bestimmt wird und durch Pharmaka und andere Substanzen beeinflusst werden kann, als Maßstab für andere Areale des Gehirns herangezogen werden kann. Der Motorkortex verhält sich physiologisch

anders als andere kortikale Regionen. Bei ihm ist die Krampfschwelle am niedrigsten. Zudem ist nicht sicher, ob Ergebnisse, die am gesunden Gehirn gewonnen wurden, ohne weiteres auf Patienten übertragen werden können. Eine stärkere Stimulation erhöht zum einen die Zahl der reagierenden Neurone pro cm^3 , zum anderen die Eindringtiefe. Eventuell wird auch eine Exzitation der Neurone der gegenüberliegenden Seite des Gehirns ausgelöst, falls die Stimulationsspule seitlich dem Skalp anliegt.

3) Frequenz – Die Unterscheidung einer niedrig- und einer hochfrequenten rTMS-Behandlung ist essentiell. So zeigte sich bei einer niedrigen Frequenz eine eher inhibitorische Wirkung auf Neurone und damit ein ganz anderes therapeutisches Behandlungsfeld als bei einer hochfrequenten Behandlung. Bei letzterer kommt es eher zu einer Erregung der Gehirnzellen. Eine zu hohe Frequenz bei hoher Intensität birgt das bereits in der Einleitung erwähnte Risiko der Auslösung eines epileptischen Anfalls.

4) a) Dauer einer TMS-Serie (Train) und b) Intervall zwischen den Serien (Intertrain-Intervall) – Bei gleicher Frequenz und Intensität erweist sich die Dauer einer TMS-Behandlung als wesentlicher zu berücksichtigender Faktor in Hinblick auf die Änderung der zerebralen Aktivität und dadurch möglicherweise auch für die therapeutische Wirkung der rTMS. Je länger man in einer Session stimuliert, desto länger halten die Effekte an.

Ein weiterer Aspekt, der beachtet werden muss, ist der Zeitabstand zwischen den Serien (Intertrain-Intervall, ITI). Ein kurzes ITI bei Stimulationen mit hohen Frequenzen (>15 Hz) kann als Folge eines Summationseffektes zu einer Überwindung der intrakortikalen Inhibition führen und so eine Rolle bei der Entstehung epileptischer Anfälle spielen.

Über die genaue Dauer der Wirkung einer rTMS-Behandlung existieren wenig Studien. Selbst bei den Patienten mit einer depressiven Störung, bei denen die rTMS-Behandlung bereits gute Erfolge verzeichnen konnte, ist die Rezidiv-Rate hoch und die Dauer einer erfolgreichen Behandlung nur verhältnismäßig kurz. In der 1996 von Pascual-Leone durchgeführten Studie verbesserten sich die Hamilton-Depressions-(HAMD-)-Werte zwar während einer fünftägigen rTMS über dem linken DLPFC von durchschnittlich 25,2

auf 13,8 Punkte, jedoch gingen die HAMD-Werte in der dritten Woche nach rTMS annähernd auf den Ausgangswert, in der vierten Woche wieder auf den Ausgangswert zurück (Pascual-Leone et al 1996).

Bei den von McCann beschriebenen Fallberichten von 2 Patienten, welche an Posttraumatischer Belastungsstörung litten, ließ die Verbesserung der Symptomatik nach Beendigung der rTMS-Behandlung stetig nach. Einen Monat nach der rTMS hatte die PTSD-Symptomatik wieder die Stärke wie vor der Behandlung erreicht (Mc Cann et al 1998).

Auch bei den von Grisarü beschriebenen Erfolgen an 10 PTSD-Patienten zeigte sich zwar 24 Stunden nach der TMS eine Verbesserung der Kern-Symptome einer PTSD (Vermeidungsverhalten, Ängstlichkeit, Somatisierung), jedoch verschlechterten sich die Symptome daraufhin wieder. 28 Tage nach der TMS waren sie wieder auf dem Level wie vor der TMS-Behandlung. Grisarü diskutierte daher auch einen möglichen Placebo-Effekt der TMS-Behandlung, der die passagere Verbesserung des Krankheitsbildes auslöste (Grisarü et al 1998).

Bei Studien an Parkinson-Patienten lässt die Verbesserung der Reaktionszeit und der Akinese bereits nach wenigen Minuten bis maximal einer Stunde wieder nach (Pascual-Leone et al 1994). Vielleicht wären längere oder häufigere Behandlungen notwendig.

Hier tritt dann auch ein ethisches Problem auf. Bei Krankheiten, welche durch Medikamente gut behandelbar sind (wie z.B. eine Depression), ist es schwer vertretbar, den Patienten medikamentenfrei in einer rTMS-Studie zu behandeln. Falls die Patienten vor den rTMS-Behandlungen überhaupt medikamentenfrei waren, so haben die Patienten in den meisten Studien nach erfolgreicher antidepressiver rTMS-Behandlung antidepressiv wirksame Medikamente erhalten, um ein Rezidiv zu vermeiden. Eine Beurteilung der langfristigen Wirkung der alleinigen rTMS-Behandlung ist so nicht möglich.

5) Placebo-Kontrolle – Es existiert noch keine einheitliche Placebo-Kontrolle für Verum-TMS-Behandlungen. Wir haben in unserer Studie eine eigens für Placebo-Studien entwickelte magnetisch abgeschirmte Spule verwendet. So konnte der Proband von der Haltung der Spule am Kopf und

der akustischen Signale nicht auf eine Verum- oder Placebo-Stimulation schließen. In einer abschließenden Befragung zeigte sich aber, dass die Probanden der Verum-Stimulation sehr wohl eine „unangenehme und schmerzhafte“ Komponente zuordnen konnten. In anderen Zentren wird die Spule 45° oder 90° vom Kopf abgewinkelt und es werden trotzdem magnetische Pulse ausgesandt. So soll es lediglich zu Kontraktionen der Muskulatur der Kopfhaut kommen. Lisanby et al konnten jedoch an Primaten zeigen, dass die angewinkelte Spule zu elektrischen Potentialveränderungen an implantierten Elektroden führt (Lisanby et al 1998; Lisanby et al 2001). Diese placeboinduzierten Ströme im Kortex könnten potentiell einen therapeutischen Effekt mit sich bringen.

Nicht nur die rTMS-Behandlung, auch die anderen Behandlungsmethoden CCK-4-induzierter Panikattacken (v.a. die Gabe von Medikamenten) müssen auf die Placebo-Wirkung untersucht werden.

2003 wurde von Zwanzger und Eser erstmals ein systematischer Placebo-Effekt bei CCK-4-induzierten Panikattacken beschrieben (Zwanzger et al 2003). Sowohl die Probanden, welche Alprazolam erhielten (API -54%, PSS -60%), als auch die Placebo-kontrollierten Probanden (API -24%, PSS -26%) zeigten am Tag der Tabletteneinnahme in der CCK-Provokation eine Reduktion der API- und PSS-Scores gegenüber der CCK-Provokation ohne Medikation. Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen einer Placebo-kontrollierten Untersuchung zur Wirksamkeit von Fluvoxamin im CCK-4-Paradigma (van Megen et al 1997). Auch in dieser Studie wurde in der Placebo-behandelten Patientengruppe eine Reduktion der experimentellen Panikrate um 11% dokumentiert. Die etwas höhere Placebo-Responserate in der erstgenannten Studie lässt sich unter Umständen dadurch erklären, dass es sich bei der von Zwanger durchgeführten Alprazolam-Studie um eine Untersuchung an gesunden Probanden handelte.

Dieser beobachtete Placeboeffekt steht in Übereinstimmung mit der bekannten klinischen Wirksamkeit von Placebo bei der Panikstörung. Wenn als Wirksamkeitskriterium die Häufigkeit und Stärke der Panikattacken

definiert wird, zeigen sich durchgehend relativ hohe Placeboresponseraten (Rapaport et al 2000).

Ballenger erreichte in einer Studie bei den drei Verum-Gruppen in einer Paroxetin-Studie Remissionsraten von 86%, 67% und 65%, während in der placebo-behandelten Kontrollgruppe nach zehnwöchiger Therapie 50% der Patienten frei von Panikattacken waren (Ballenger et al 1998).

In einer weiteren Alprazolam-Studie an 194 Panikpatienten konnte nach sechswöchiger Therapie sogar bei 61% der Fälle eine komplette Remission der Panikattacken unter Placebo-Behandlung beobachtet werden (Schweizer et al 1993).

Zudem werden bei CCK-4-induzierten Panikattacken Habituationseffekte diskutiert. Die Probanden kennen bei der zweiten CCK-Gabe die Räumlichkeiten, die Untersucher und den Behandlungsraum. Sie haben auch das Gefühl einer CCK-4-Gabe bereits einmal erfahren. Dieser Effekt könnte in gewissem Umfang zu einer Reduktion der experimentellen Paniksymptomatik beim zweiten Termin beigetragen haben. So zeigte sich im Vergleich der Verum-rTMS-CCK-Provokation am ersten Tag mit der Verum-rTMS-CCK-Provokation eine Woche später (Tag 8) eine Reduktion der API- um 44% und der PSS-Werte um 35%, auch wenn diese wegen der geringen Fallzahl keine Signifikanz erreichten. Im Vergleich der Placebo-behandelten Probanden zeigten sich weniger stark gesunkene API- und PSS-Werte in der zweiten Woche (-9% bzw. -23%). Möglicherweise waren die in der zweiten Woche der Verum-rTMS ausgesetzten Probanden (Gruppe „B“) aber auch eine der CCK-Challenge weniger empfängliche Gruppe von Probanden.

Bei einer Studie von Bradwejn reagierten 47% der Probanden auf die Gabe von 50 µg mit einer Panikattacke, aber 100% der Panikpatienten (Bradwejn et al 1991). In unserer Studie reagierten die Probanden auf 13 der 22 CCK-Provokationen mit einer Panikattacke (59%), wobei 7 nach einer Verum-rTMS (64%) und 6 nach einer Placebo-rTMS (54%) als „Paniker“ klassifiziert wurden.

Im Vergleich der Gruppe „A“ mit der Gruppe „B“ reagierten die sechs Probanden der Gruppe A in 12 Challenges mit 6 Panikattacken, die fünf

Probanden der Gruppe B in 10 Challenges mit 7 Panikattacken. Die These, dass die Gruppe B möglicherweise weniger empfänglich für CCK-4 induzierte Panikattacken war, lässt sich also nicht bestätigen.

Aufgrund des möglichen Einfluss der rTMS-Behandlung und der geringen Fallzahl kann in dem crossover-Versuchsaufbau dieser Studie das Ausmaß eines möglichen Wiederholungseffektes jedoch nicht abschließend beurteilt werden.

Ad 2: Validität des CCK-Modells

Schutter vermutete schon nach einer einzigen rTMS-Session einen anxiolytischen Effekt bei gesunden Probanden (Schutter et al 2001). Vielleicht ist bei einem starken panikauslösenden Agens, wie es CCK-4 ist, eine längere rTMS-Behandlung notwendig, während bei geringeren Angstzuständen bereits eine einzige Behandlung ausreicht, um Effekte zu zeigen.

Das in der Behandlung von Panikstörungen zugelassene Medikament Alprazolam zeigte schon in einer einzigen Dosis eine deutliche und signifikante Reduktion der CCK-4-induzierten Panikreaktion (Zwanzger et al 2003). So reduzierte sich bei einer placebo-kontrollierten Crossover-Studie an 46 Probanden der API-Score um 54% und der PSS-Score sogar um 60% nach Alprazolam-Einnahme. Die anxiolytische Potenz von Alprazolam ist also vermutlich sehr hoch im Gegensatz zu einer möglichen anxiolytischen Potenz einer rTMS-Behandlung.

Eine andere Ursache für die fehlende antipanicogene Wirksamkeit der rTMS-Behandlung ist möglicherweise, dass die der niedrigfrequenten rTMS zugeschriebene inhibitorische Wirkung auf den Stoffwechsel des präfrontalen Kortex eher bei allgemeinen Angstgefühlen als bei anfallsweise auftretender Angst (z.B. in Form von Panikattacken) eine Verbesserung der Symptomatik bewirkt. Gorman et al vermuten, dass allgemeine Angstgefühle eher kortikal bewertet und verarbeitet werden (Gorman et al

2000). Demnach sind v.a. die Amygdala, der Locus coeruleus und der Hypothalamus für die Auslösung der allgemeinen Angstsymptomatik verantwortlich. Die Symptome einer Panikattacke wie Atemnot und Herzrasen dagegen haben vegetativen Charakter und werden hauptsächlich im Hirnstamm erzeugt und verarbeitet. Damit sind sie möglicherweise einer kortikalen rTMS schlecht zugänglich.

Ad 3: Möglicherweise unterschiedliche neurobiologische Aktivität bei Patienten und Probanden

In dieser Studie wurden alle rTMS-Parameter gemäß den bisherigen Studien optimal gewählt, so dass man höchst wahrscheinlich eine inhibitorische Wirkung auf den rechten DLPFC ausübte. Jedoch kam es zu keinem positiven Effekt der Verum-rTMS gegenüber der Placebo-Behandlung. Möglicherweise ist hier die Unterscheidung zwischen gesunden Probanden und Patienten, die an Panikattacken leiden, von Bedeutung. Falls bei gesunden Probanden kein Hypermetabolismus vorliegt, auf den die rTMS-Behandlung inhibitorischen Einfluss nehmen könnte, würde dies die Ineffektivität in unserer Studie erklären.

Die Ergebnisse dieser Studie stimmen mit früher erworbenen Erkenntnissen überein, dass die rTMS nur geringe bzw. fehlende Effekte auf die Stimmungslage und Angstsymptomatik bei gesunden Probanden hat. Entgegen vereinzelt auftretender Berichte, dass die rTMS möglicherweise anxiolytisches Potential habe (Schutter et al 2001; Zwanzger et al 2002), haben andere Studien keine Veränderungen in Stimmungs- und Angst-Skalen nach rTMS nachweisen können (Padberg et al 2001; Grisaru et al 2001; Mosimann et al 2000).

Schutter berichtete, dass in einer placebo-kontrollierten Studie an 12 gesunden Probanden eine 20-minütige niedrigfrequente rTMS über dem rechten DLPFC eine signifikante Minderung des Angstgefühls bei den Probanden auslöste (Schutter et al 2001). Diese anxiolytische Wirkung war direkt nach der Stimulation ebenso wie 35 und 65 Minuten nach der rTMS

nachweisbar. Einhergehend mit dieser Reduktion der Angst stellten Schutter et al gleichzeitig kontralateral eine Erhöhung der Theta-Aktivität im EEG fest.

Der bereits beschriebene Fallbericht von Zwanzger zeigte bei einer Patientin mit Panikstörungen eine Verbesserung sowohl der Angst-Symptomatik als auch der Häufigkeit von Panikattacken und zusätzlich eine Reduktion der experimentell induzierten Panik durch Cholezystokinin-Tetrapeptid (CCK-4) nach einer 1 Hz-rTMS über dem rechten DLPFC (über 2 Wochen 10 Sessions, 1200 Stimuli/d, 1 Hz, 110% MT-Intensität) (Zwanzger et al 2002).

Padberg untersuchte mögliche Einflüsse der rTMS auf die Stimmungslage an 9 gesunden Probanden. Nach Applikation einer 5-minütigen rTMS (110% der motorischen Schwelle, 10 Serien je 10 Hz über 5 s, Pause zwischen den Serien 30 s), zeigten sich keine signifikanten Änderungen der Stimmungslage sowohl nach Stimulation des rechten als auch des linken DLPFC (Padberg et al 2001). Auf einer visuellen Analog-Skala von 0 bis 90 Punkten verschlechterten sich die Werte für Angst (sicher ⇔ ängstlich) sogar noch etwas (von 26 ± 7 auf 32 ± 9 für links und 34 ± 13 für rechts).

Grisaru untersuchte den Effekt einer niedrigfrequenten rTMS an 18 gesunden Probanden (Grisaru et al 2001). Folgende Parameter wurden angewandt: 110% der motorischen Schwelle, 1 Hz, 1 Serie mit einer Dauer von 500s. Auf visuellen Analog-Skalen sollten Werte für „Depression“, „Glücksgefühl“, „Irritiertheit“ und Ängstlichkeit angegeben werden. Weder 5 min, noch 30 min, noch 240 min nach der rTMS zeigten sich Unterschiede in den Emotionen der Probanden im Vergleich zum Zustand 5 min vor der rTMS. Auch der Schlaf in der darauffolgenden Nacht blieb unverändert.

Mosimann führte eine Studie an 25 gesunden Probanden durch (Mosimann et al 2000). Bei einer hochfrequenten rTMS (100% der motorischen Schwelle, 20 Hz, Seriedauer 2s, Pause zwischen den Serien 28s) zeigten sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede in der Ausprägung der Emotionen nach Behandlung mit Verum-rTMS bzw. Placebo-rTMS.

Hoffmann et al stellten die These auf, dass der heterogene Effekt der rTMS seine Ursache in der großen individuellen Variabilität, welche unter Menschen vorkommt, hat. So könne die 1-Hz-rTMS inhibitorische Eigenschaften auf die Neuronen möglicherweise nur ausüben, wenn die

Neuronen auch pathologisch überaktive Synapsen aufweisen, während bei gesunden Neuronen mit normaler Aktivität die rTMS wirkungslos sei (Hoffmann et al 2002). In der Beurteilung vorangegangener Studien ist es daher wichtig, zwischen Studien an Patientenkollektiven und denen an gesunden Probanden zu unterscheiden.

Um dieser Problematik einer möglichen pathologischen Synapsen-Aktivität bei Patienten nachzugehen, sollten nachfolgende Studien, eventuell kombiniert mit funktionellen Untersuchungen (fMRT), den Einfluss einer rTMS auf die Stoffwechsellage im DLPFC und den Einfluss auf die Angst- und Paniksymptomatik bei Patienten mit Angst- und Panikstörungen untersuchen.

Neben subjektiven Angst- und Panik-Skalen wurden im Rahmen dieser Studie auch physiologische und endokrinologische Parameter untersucht.

So wurde in beiden Gruppen ein deutlicher und signifikanter Anstieg von Herzfrequenz und systolischem Blutdruck gegenüber den Baselinewerten beobachtet. Dies steht in Einklang mit früheren Studien von Koszycki und de Montigny, die ebenfalls unmittelbar nach CCK-4-Injektion signifikante Veränderungen dieser Werte beschrieben haben (Koszycki et al 1998; deMontigny et al 1989).

In der Studie von Koszycki an 20 gesunden männlichen Probanden stiegen Herzfrequenz und systolischer Blutdruck sowohl bei Probanden, die auf CCK-4 mit einer Panikattacke reagierten (Koszycki: „Paniker“), als auch bei Probanden, die nicht mit einer Panikattacke reagierten (Koszycki: „Nicht-Paniker“), signifikant gegenüber dem Baselinewert an. Durch CCK-4 wird also eine deutliche kardiovaskuläre Reaktion hervorgerufen. Als zugrundeliegender Mechanismus wird die Wirkung von CCK-4 auf zentrale Kerngebieten des Hirnstamms postuliert (Koszycki et al 1998).

In der vorliegenden Studie unterschieden sich Herzfrequenz und maximaler systolischer Blutdruck zwischen Verum- und Placebo-Gruppe nicht signifikant. Dieses Ergebnis steht in Einklang mit den Angst- und Panik-Skalen, die sich bezüglich der Ausprägung der Panikattacke nicht unterscheiden. In anderen Studien zeigten sich unterschiedliche Korrelationen zwischen der experimentellen Paniksymptomatik und den Parametern für Herzfrequenz und Blutdruck.

Während in der Alprazolam-Studie von Zwanzger und Eser der Herzfrequenzanstieg durch Behandlung mit Alprazolam gegenüber Placebo vermindert wurde und eine schnellere Normalisierung des maximalen Blutdrucks erreicht wurde (Zwanzger et al 2003), kam es im Gegensatz dazu bei gesunden Probanden nach Therapie mit Vigabatrin oder Tiagabin trotz signifikantem Rückgang der experimentellen Paniksymptomatik zu keiner Veränderung des CCK-induzierten Herzfrequenzanstiegs (Zwanzger et al 2001; Zwanzger et al 2003). Alprazolam scheint über Benzodiazepin-Rezeptoren einen hemmenden Einfluss auf das sympathische Nervensystem auszuüben (van den Berg et al 1996). Sowohl die rTMS als auch o.g. Medikamente scheinen diesen Einfluss nicht zu besitzen.

Übereinstimmend mit den Rating-Skalen, welche die Befindlichkeit der Probanden ausdrücken (API, PSS), zeigten sich in der vorliegenden Studie auch keine Effekte der rTMS-Behandlung auf die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-(HPA-)Achsen-Aktivität.

Zwar konnte neben den beschriebenen Auswirkungen auf physiologische Parameter auch eine deutliche Stimulation der Stresshormonausschüttung durch CCK-4 beobachtet werden, jedoch wurde kein signifikanter Unterschied in der Höhe der maximalen Serumspiegel von Cortisol und ACTH im Vergleich der Verum- mit der Placebo-Gruppe nachgewiesen.

Auch in früheren Untersuchungen an gesunden Probanden wurde nach Verabreichung von CCK-4 oder dem synthetischen Analogon Pentagastrin

eine Aktivierung der Stresshormonachse festgestellt. Abelson et al konnten sogar eine Korrelation zwischen dem Ausmaß der HPA-Achsen-Stimulation und der verabreichten Pentagastrindosis nachweisen (Abelson et al 1994). Koszycki zeigte in einer Untersuchung an 20 gesunden Probanden einen signifikanten Anstieg von Cortisol und ACTH nach CCK-4-Provokation (Koszycki et al 1998).

Als Ursache der Aktivierung der Stresshormonausschüttung wird u.a. eine Wechselwirkung von CCK-4 mit CRH oder AVP vermutet (Biro et al 1993; Le Melledo et al 1998). Möglicherweise führt auch nur die experimentell induzierte Angstsymptomatik per se zu einem Anstieg der Stresshormone. Bandelow et al zeigten, dass es während spontan auftretender Panikattacken zu einem signifikanten Anstieg des Speichelcortisolspiegels kommt (Bandelow et al 2000).

Es gibt Hinweise darauf, dass die durch CCK-4-induzierte HPA-Stimulation mit dem Schweregrad der experimentell ausgelösten Panik korreliert. So wurde gezeigt, dass eine starke Panikreaktion auf die Verabreichung von CCK-4 mit einer starken Aktivierung der HPA-Achse einhergeht. 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 induziert wurde, ein signifikant höherer ACTH-Spiegel. Im Gegensatz dazu wird die HPA-Achse bei Probanden, die keine oder nur eine geringe Panikreaktion zeigen, kaum stimuliert (Strohle et al 2000; Koszycki et al 1998). Bei Probanden, die als „Nicht-Paniker“ klassifiziert wurden, zeigte sich im Gegensatz zu „Panikern“ ein statistisch signifikant niedriger Anstieg von ACTH. Auch Cortisol stieg nach Verabreichung von CCK-4 tendenziell weniger stark an.

Die durch CCK-4-induzierten neuroendokrinen Veränderungen scheinen also mit der hervorgerufenen Angstsymptomatik in Zusammenhang zu stehen.

Die alleinige Wirkung der rTMS auf die HPA-Achse konnte in diesem Studiendesign nicht untersucht werden, da die CCK-4-Gabe wie beschrieben die HPA-Aktivität in großem Masse beeinflusst. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass eine 1-Hz-rTMS stimulierende oder inhibierende Effekte auf die HPA-Achse bei gesunden Probanden hat.

In Tierexperimenten wurde beschrieben, dass rTMS die neuroendokrine Stressantwort bei Ratten vermindert (Keck et al 2000). So zeigten die Ratten nach einer 8-wöchigen Behandlung von täglich drei Serien einer 2,5-sekündigen 20-Hz-TMS eine signifikant reduzierte Plasma-ACTH-Ausschüttung im „forced-swimming-test“. Weiterhin zeigten sich die Tiere auch bereit, länger zu schwimmen, bevor sie sich treiben ließen. Bei der folgenden Untersuchung mit dem Benzodiazepin-Agonisten [³H]Flunitrazepam zeigte sich jedoch kein Unterschied der Bindungskapazität am Benzodiazepin-GABA_A-Rezeptor-Komplex zwischen der rTMS- und der Kontrollgruppe. Die rTMS scheint bei den Ratten also Stress-Coping-Strategien auszulösen, der fehlende Einfluss auf den BZD-GABA_A-Rezeptor weist jedoch auf einen fehlenden anxiolytischen Effekt hin (Keck et al 2000).

Pascual-Leone et al haben die Serumspiegel diverser Hormone (einschließlich ACTH, Prolaktin, TSH, LH und FSH) nach TMS-Behandlung untersucht. Es wurden mit Ausnahme einer Patientin, welche einen epileptischen Anfall bekommen hatte, keine hormonellen Veränderungen gefunden (Pascual-Leone et al 1993). George et al haben in einer weitergehenden Untersuchung leicht erniedrigte Prolaktin-Werte nach rTMS über verschiedenen Gehirnregionen festgestellt (präfrontal, mittelfrontal, okzipital, zerebellär). Der Serum-TSH-Wert stieg 180 Minuten nach präfrontaler rTMS an, nach okzipitaler Stimulation fiel er hingegen ab. Ausserdem stiegen die Serum-Cortisol-Level nach präfrontaler Stimulation beidseits an. Dieser Anstieg geht wohl auf das subjektive Empfinden von Schmerz und damit auf eine Stressreaktion zurück, welche bei einer präfrontalen rTMS am stärksten im Vergleich zu anderen Gehirnregionen ist (George et al 1996). Weitere Studien sollten dem Einfluss der rTMS auf die Hormonspiegel im Serum nachgehen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass trotz vorheriger Studien, welche positive Effekte der rTMS bei Angststörungen beschrieben haben, eine einmalig durchgeführte niedrigfrequente rTMS keinen Effekt in der Behandlung CCK-4-induzierter Panik bei gesunden Probanden zu haben scheint.

Zukünftig durchgeführte Studien sollten die Auswirkung einer länger durchgeführten rTMS sowohl bei Probanden und vor allem bei Patienten mit Panikstörungen untersuchen. Hierfür sollte die Möglichkeit, experimentell Panikattacken auszulösen, genutzt werden. Mit dem CCK-4-Modell existiert ein valides und sicheres Modell zur Durchführung weiterer Studien sowohl an gesunden Probanden als auch an Patienten.

5 Zusammenfassung

Angst- und Panikstörungen sind in der Bevölkerung häufig auftretende Krankheitsbilder, von denen zu großem Teil auch junge Menschen betroffen sind. Es stehen mit der Verhaltenstherapie und der Pharmakotherapie bereits etablierte Therapiestandards zur Verfügung. Jedoch kommt es bei den behandelten Patienten langfristig in bis zu 25% der Patienten zu einer Therapieresistenz bzw. zu belastenden Nebenwirkungen durch die Pharmakotherapie. Es besteht daher weiterhin der Bedarf an neuen alternativen Therapiestrategien.

Mit der Transkraniellen Magnetstimulation (TMS) steht ein interessantes Paradigma bereit, welches vor dem Hintergrund der postulierten Wirksamkeit bei depressiven Störungen auch in der Behandlung von Angststörungen ein mögliches Potential besitzt.

In einer placebo-kontrollierten cross-over-Studie wurde bei 11 gesunden Probanden eine 1-Hz-Verum- oder Placebo-rTMS an zwei verschiedenen Tagen über dem rechten dorsolateralen präfrontalen Kortex durchgeführt. Unmittelbar nach der Stimulation wurde durch die Gabe eines Cholezystokinin-Tetrapeptids (CCK-4) eine experimentelle Panik-Auslösung durchgeführt. Die Panik-Reaktion nach CCK-4-Gabe wurde durch Anwendung klinischer Skalen, Messung der Herzfrequenz und Untersuchung der Blutspiegel auf ACTH und Cortisol ermittelt.

Alle Probanden zeigten sowohl nach Verum-rTMS als auch nach Placebo-rTMS eine der CCK-4-Gabe folgende deutliche Panik-Reaktion. Eine ANOVA-durchgeführte Analyse zeigte keine signifikanten Unterschiede in einer der untersuchten Parameter zwischen beiden Bedingungen.

Im Gegensatz zu vorherigen Untersuchungen an Patienten mit Angststörungen wurde die durch CCK-4 ausgelöste Panik an gesunden Probanden nicht durch eine niedrigfrequente rTMS beeinflusst. Zukünftige Studien sollten untersuchen, ob eine rTMS vielleicht bei Patienten mit Panikstörungen die Reaktion auf CCK-4-Gabe beeinflusst.

6 Literaturverzeichnis

1. Abelson JL, Nesse RM, Vinik AI. Pentagastrin infusions in patients with panic disorder. II. Neuroendocrinology. *Biol Psychiatry* 1994; 36: 84-96
2. Alonso P, Pujol J, Cardoner N, Benloch L, Deus J, Menchon JM. Right prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1143-1145
3. Amassian VE, Cracco RQ, Maccabee PJ et. al. Transcranial magnetic stimulation in study of the visual pathway. *J Clin Neurophysiol* 1998; 15 (4): 288-304
4. Ballenger JC, Wheaton 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
5. Bandelow B, Wedekind D, Pauls J, Broocks A, Hajak G, Ruther E. Salivary cortisol in panic attacks. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 454-456
6. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Noninvasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1985; 1 (8437): 1106-1107
7. Beinfeld MC. Cholecystokinin in the central nervous system: A mini-review. *Neuropeptide* 1983; 3: 411-427
8. Belmaker RH, Fleischmann A: Transcranial magnetic stimulation: a potential new frontier in psychiatry (editorial). *Biol Psychiatry* 1995; 38: 419-421
9. Ben-Shachar D, Belmaker RH, Grisar N, Klein E. Transcranial magnetic stimulation induces alterations in brain monoamines. *J Neural Transm* 1997; 104: 191-197
10. 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

11. Bradwejn J, de Montigny C. Benzodiazepines antagonize cholecystokinin-induced activation of rat hippocampal neurons. *Nature* 1984; 312: 363-364
12. 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
13. Bradwejn J, Koszycki D, Meterissian G. Cholecystokinin-tetrapeptide induces panic attacks in patients with panic disorder. *Can J Psychiatry* 1990; 35: 83-85
14. Bradwejn J, Koszycki D, Shriqui C. Enhanced sensitivity to cholecystokinin tetrapeptide in panic disorder. Clinical and behavioural findings. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 603-610
15. Bradwejn J, Koszycki D. Cholecystokinin and panic disorder: past and future clinical research strategies. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 2001: 19-27
16. Bradwejn J, Koszycki D. Imipramine antagonism of the panicogenic effects of cholecystokinin tetrapeptide in panic disorder patients. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 261-263
17. Bradwejn J, Paradis M, Koszycki D, Reece P, Sedman A. The effects of CI-988 on CCK-4 panic in healthy volunteers. *Psychopharmacology* 1994; 10: O-27-42
18. Brandt SA, Ploner CJ, Meyer BU. Repetitive transcranial magnetic stimulation. Possibilities, limits and safety aspects. *Nervenarzt* 1997; 68: 778-784
19. 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
20. Charney DS, Heninger GR, Jatlow PI. Increased anxiogenic effects of caffeine in panic disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1985; 42: 233-243
21. 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
22. Chen R, Classen J, Gerloff C, Celnik P, Wassermann EM, Hallett M, Cohen LG. Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 1997; 48: 1398-1403
 23. Cohen H, Kaplan Z, Kotler M, Kouperman I, Moisa R, Grisaru N. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the right dorsolateral prefrontal cortex in posttraumatic stress disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 515-524
 24. Cohen LG, Gerloff C, Wadhwa A, Corwell B, Hallett M. Disorganisation of future movements in a complex sequence by repetitive magnetic stimulation (rTMS) delivered to fronto-central midline structures. *Mov Disord* 1996; 11: 232
 25. Conca A, Koppi S, Konig P et al. Transcranial magnetic stimulation: a novel antidepressive strategy? *Neuropsychobiology* 1996; 34 (4): 204-207
 26. Coplan JD, Tiffon L, Gorman JM. Therapeutic strategies for the patient with treatment-resistant anxiety. *J Clin Psychiatry* 1993; 54: 69-74
 27. Counter SA et al. Neurobiological effects of extensive transcranial electromagnetic stimulation in an animal model. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1993; 89: 341-348
 28. 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
 29. De Montigny C. Cholecystokinin tetrapeptide induces panic-like attacks in healthy volunteers. Preliminary findings. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 511-517
 30. Deister A. Angst- und Panikstörungen. In: *Duale Reihe Psychiatrie 2*. Auflage. Bob A (Hrsg.). Stuttgart: Thieme 2001; 116-117
 31. Deschodt-Lanckman M, Bui ND. Cholecystokinin octa- and tetrapeptide degradation by synaptic membranes. I. Evidence for competition with enkephalins for in vitro common degradation pathways. *Peptides* 1981; 2: 113-118

32. Dillon DJ, Gorman JM, Liebowitz MR, Fyer AJ, Klein DF. Measurement of lactate-induced panic and anxiety. *Psychiatry Res* 1987; 20:97-105
33. Dodd J, Kelly JS. Excitation of CA1 pyramidal neurons of hippocampus by the tetra- and octapeptide C-terminal fragment of cholecystokinin. *J Physiol* 1979; 295: 61-62
34. Dodd PR, Edwarson JA, Dockray GJ. The depolarisation-induced release of cholecystokinin C-terminal octapeptide (CCK-8) from rat synaptosomes and brain slices. *Regul Peptides* 1980; 1: 17-29
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. Epstein CM, Figel GS, McDonald WM, Amazon-Leece J, Figel L. Rapid rate transcranial magnetic stimulation in young and middle-aged refractory depressed patients. *Psychiatric Annals* 1998; 28: 36-39
37. Fleischmann A, Sternheim A, Etgen AM, Li C, Grisaru N, Belmaker RH. Transcranial magnetic stimulation downregulates beta-adrenoreceptors in rat cortex. *J Neural Transm* 1996; 103: 1361-1366
38. Foerster O, Penfield W. Der Narbenzug am Gehirn bei traumatischer Epilepsie in seiner Bedeutung für die therapeutische Bekämpfung derselben. *Z Neurol Psychiat* 1930; 125: 475-572
39. George MS, Ketter TA, Post RM. Brain imaging in mania. Edited by Goodnick PJ, Washington, DC. American Psychiatry Press 1994
40. George MS, Lisanby SH, Sackeim HA. Transcranial magnetic stimulation: applications in neuropsychiatry [comment]. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 300-311
41. George MS, Wassermann EM, Kimbrell TA et al. Mood improvement following daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression: a placebo-controlled crossover trial. *Am J Psychiatry* 1997; 154 (12): 1752-1756
42. George MS, Wassermann EM, Williams WA, Steppel J, Pascual-Leone A, Basser P, Hallett M, Post RM. Changes in mood and hormone levels after rapid-rate transcranial magnetic stimulation

- (rTMS) of the prefrontal cortex. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1996; 8: 172-180
43. Gianotti G. Reactions Catastrophiques et Manifestations d'Indifferences au Cours des Atteintes Cerebrales. *Neuropsychologia* 1969; 7: 195-204
 44. Goltermann NR, Rehfeld JF, Roigaard-Petersen H. In vivo biosynthesis of cholecystokinin in rat cerebral cortex. *J Biol Chem* 1980; 255: 6181-6185
 45. Gordon B, Lesser RP, Rance NE, Hart Jr J, Webber R, Uematsu S, Fisher RS. Parameters for direct cortical electrical stimulation in the human: histopathologic confirmation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1990; 75: 371-377
 46. Gorman JM, Goeth RR, Dillon D, Liebowitz MR, Fyer AJ, Davies S, Klein DF. Sodium D-lactate infusion of panic disorder patients. *Neuropsychopharmacology* 1990; 3: 181-189
 47. Gorman JM, Kent JM, Sullivan GM, Coplan JD. Neuroanatomical hypothesis of panic disorder, revised. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 493-505
 48. Gorman JM, Uy J. Respiratory physiology and pathological anxiety. *Gen Hosp Psychiatry* 1987; 9: 410-419
 49. Grafman J, Pascual-Leone A, Alway D, Nichelli P, Gomez-Tortosa E, Hallett M. Induction of a recall deficit by rapid-rate transcranial magnetic stimulation. *Neuroreport* 1994; 5: 1157-1160
 50. Greenberg BD, George MS, Martin JD et al. Effect of prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder: a preliminary study. *Am J Psychiatry* 1997; 154 (6): 867-869
 51. Greenberg BD, McCann DU, Benjamin J, Murphy DL. Repetitive tms as a probe in anxiety disorder: theoretical considerations and case reports. *CNS Spectrums* 1997; 2: 47-52
 52. Grisar N, Amir M, Cohen H, Kaplan Z. Effect of transcranial magnetic stimulation in posttraumatic stress disorder: a preliminary study. *Biol Psychiatry* 1998; 44: 52-55

53. Grisaru N, Bruno R, Pridmore S. Effect on the emotions of healthy individuals of slow repetitive transcranial magnetic stimulation applied to the prefrontal cortex. *J ECT* 2001; 17: 184-189
54. Grisaru N, Chudakov B, Yaroslavsky Y, Belmaker RH: Transcranial magnetic stimulation in mania: a controlled study. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 1608-1610
55. Grisaru NU, Yaroslavsky U, Abarbanel L, Lamberg T, Belmaker H. Transcranial magnetic stimulation in depression and schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol* 1994; 4:287-288
56. Guttmacher LB, Murphy DL, Insel TR. Pharmacologic models of anxiety. *Compr Psychiatry* 1983; 24: 312-326
57. Herwig U, Padberg F, Unger J, Spitzer M, Schönfeldt-Lecuona C. Transcranial magnetic stimulation in therapy studies: Examination of reliability of „standard“ coil positioning. *Biol Psychiatry* 2001; 50: 58-61
58. Herwig U, Schönfeldt-Lecuona C. The study of central nervous information processing with transcranial magnetic stimulation. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2000; 68: 289-300
59. Hoffmann RE, Cavus I. Slow transcranial magnetic stimulation, long-term depotentiation, and brain hyperexcitability disorders. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1093-1102
60. Höflich G, Kasper S, Hufnagel A, Ruhrmann S, Möller HJ. Application of transcranial magnetic stimulation in treatment of drug-resistant major depression – a report of two cases. *Hum Psychopharmacol* 1993; 8: 361-365
61. Jennum P, Friberg L, Fuglsang-Frederiksen A, Dam M. Speech localization using repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 1994; 44: 269-273
62. Juckel G, Mendlin A, Jacobs BL. Electrical stimulation of rat medial prefrontal cortex enhances forebrain serotonin output: implications for electroconvulsive therapy and transcranial magnetic stimulation in depression. *Neuropsychopharmacology* 1999; 21: 391-398

63. Kahn RS, Asnis GM, Wetzler S, van Praag HM. Neuroendocrine evidence for serotonin receptor hypersensitivity in panic disorder. *Psychopharmacology (Berl)* 1988; 96: 360-364
64. Kahn RS, Wetzler S, van Praag HM, Asnis GM, Staumann T. Behavioral indications for serotonin receptor hypersensitivity in panic disorder. *Psychiatry Res* 1988; 25: 101-104
65. Kammer T, Spitzer M. Getriggerte TMS bei höheren kognitiven Funktionen. *Fortshr Neurol Psychiat* 1996; 64: 205-211
66. Keck ME, Engelmann M, Muller MB, Henniger MD, Hermann B, Rupprecht R et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation induces active coping strategies and attenuates the neuroendocrine stress response in rats. *J Psychiatr Res* 2000; 34: 265-276
67. Keck ME, Sillaber I, Ebner K. Specific effects of acute rapid-rate TMS treatment on neuroendocrine parameters in rats. *Electroenc Clin Neurophysiol* 1998; 107: 79
68. Klein DF. False suffocation alarms, spontaneous panics, and related conditions. An integrative hypothesis. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50: 306-317
69. Klein E, Kreinin I, Chistyakov A, Koren D, Kecz L, Marmur S, Ben-Shachar D, Feinsod M. Therapeutic efficacy of right prefrontal slow repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression: a double-blind controlled study [see comments]. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 315-320
70. Koszycki D, Zacharko RM, Le Melleo 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
71. 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 CCK_B antagonist, in panic disorder. *Biol Psychiatry* 1995; 37: 462-466
72. Le Melleo JM, Bradwejn J, Koszycki D, Bichet DG, Bellavance F. The role of the beta-noradrenergic system in cholecystokin-

- tetrapeptide-induced panic symptoms. *Biol Psychiatry* 1998; 44: 364-366
73. Liebowitz MR. Imipramine in the treatment of panic disorder and its complications. *Psychiatr Clin North Am* 1985; 8: 37-47
 74. Lines C, Challenor J, Traub M. Cholecystokinin and anxiety in normal volunteers: an investigation of the anxiogenic properties of pentagastrin and reversal by cholecystokinin receptor subtype B antagonist L-365,260. *Br J Pharmacol* 1995; 39: 235-242
 75. Lisanby SH, Gutman D, Luber B, Schroeder C, Sackheim HA. Sham TMS: intracerebral measurement of the induced electrical field and the induction of motor-evoked potentials. *Biol Psychiatry* 2001; 49: 460-463
 76. Lisanby SH, Luber B, Schroeder C, Osman M, Fink D, Jalinous R, Amassian VE, Arezo J, Sackheim HA. Intracerebral measurement of rTMS and ECS induced voltage in vivo. *Biol Psychiatry* 1998; 43: 100
 77. Loewenstein K, Borchardt M. Symptomatologie und elektrische Reizung bei einer Schussverletzung des Hinterhauptlappens. *Nervenheilkunde* 1918; 58: 264-292
 78. Loo C, Mitchell P, Sachdev P, McDarmont B, Parker G, Gandevia S. Double-blind controlled investigation of transcranial magnetic stimulation for the treatment of resistant major depression. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 946-948
 79. Mano Y, Funakawa I, Nakamuro T, Takayanagi T, Matsui K. The kinesiological, chemical and pathological analysis in pulsed magnetic stimulation to the brain. *Rinsho Shinkeigaku* 1989; 29: 982-988
 80. McCann UD, Kimbrell TA, Morgan CM et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for posttraumatic stress disorder (letter). *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55 (3): 276-279
 81. McCreery DB, Agnew WF, Yuen TG et al. Charge density and charge per phase as cofactors in neural injury induced by electrical stimulation. *IEEE Trans Biomed Eng* 1990; 37 (10): 996-1001
 82. McNamara B, Ray JL, Arthurs J, Boniface S. Transcranial magnetic stimulation for depression and other psychiatric disorders. *Psychol Med* 2001; 31: 1141-1146

83. Menkes DL, Bodnar P, Ballasteros RA, Swenson MR. Right frontal lobe slow frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (SF r-TMS) is an effective treatment for depression: a case control pilot study of safety and efficacy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67:113-115
84. Merton PA, Morton HB. Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. *Nature* 1980; 285: 227
85. Michelucci R, Valzania F, Passarelli D, Santangelo M, Rizzi R, Buzzi AM, Tempestini A, Tassinari CA. Rapid-rate transcranial magnetic stimulation and hemispheric language dominance: usefulness and safety in epilepsy. *Neurology* 1994; 44: 1697-1700
86. Mosimann UP, Rihs TA, Engeler J, Fisch H, Schlaepfer TE. Mood effects of repetitive transcranial magnetic stimulation of left prefrontal cortex in healthy volunteers. *Psychiatry Res* 2000; 94: 251-256
87. Muellbacher W, Ziemann U, Boroojerdi B, Hallett M. Effects of low-frequency transcranial magnetic stimulation on motor excitability and basic motor behavior. *Clin Neurophysiol* 2000; 111: 1002-1007
88. Nahas Z, Bohning DE, Molloy MA, Oustz JJA, Craig Risch S, George MS. Safety and feasibility of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of anxious depression in pregnancy: a case report. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 50-52
89. Nahas Z, Teneback CC, Kozel A, Speer AM, DeBrux C, Molloy M, Stallings L, Spicer KM, Arana G, Bohning DE, Risch SC, George MS. Brain effects of TMS delivered over prefrontal cortex in depressed adults: role of stimulation frequency and coil-cortex distance. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2001; 13:459-470
90. Noble F, Roques BP. CCK-B receptor: chemistry, molecular biology, biochemistry and pharmacology. *Prog Neurobiol* 1999; 58: 349-379
91. 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
92. 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
93. Padberg F, Juckel G, Prassl A, Zwanzger P, Mavrogiorgou P, Hegerl U et al. Prefrontal cortex modulation of mood and emotionally induced facial expressions: a transcranial magnetic stimulation study. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2001; 13: 206-212
 94. Pascual-Leone A, Catala MD, Pascual APL. Lateralized effect of rapid rate transcranial magnetic stimulation of the prefrontal cortex on mood. *Neurology* 1996; 46: 499-502
 95. Pascual-Leone A, Cohen LG, Shotland LI, Dang N, Pikus A, Wassermann EM, Brasil-Neto JP, Valls-Sole J, Hallett M. No evidence of hearing loss in humans due to transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 1992; 42: 647-651
 96. Pascual-Leone A, Gates JR, Dhuna A. Induction of speech arrest and counting errors with rapid-rate transcranial magnetic stimulation [see comments]. *Neurology* 1991; 41: 697-702
 97. Pascual-Leone A, Hallett M. Induction of errors in delayed response task by repetitive transcranial magnetic stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex. *Neuroreport* 1994; 5: 2517-2520
 98. Pascual-Leone A, Houser CM, Reeves K, Shotland LI, Grafman J, Sato S, Valls-Sole J, Brasil-Neto JP, Wassermann EM, Cohen LG, Hallett M. Safety of rapid-rate transcranial magnetic stimulation in normal volunteers. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1993; 89: 120-130
 99. Pascual-Leone A, Rubio B, Pallardo F, Catala MD. Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. *Lancet* 1996; 348: 233-237
 100. Pascual-Leone A, Valls-Sole J, Brasil-Neto JP et al. Akinesia in Parkinson's disease, II: effects of subthreshold repetitive transcranial motor cortex stimulation. *Neurology* 1994; 44: 892-898
 101. Pascual-Leone A, Valls-Sole J, Wassermann EM, Brasil-Neto J, Hallett M. Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain* 1994; 117: 847-858

102. Pascual-Leone A, Valls-Sole J, Wassermann EM, Brasil-Neto J, Hallett M. Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression (see comments). *Neurology* 1991; 41 (5): 697-702
103. Passaro E, Bebas H, Oldendorf W, Yamada T. Rapid appearance of intraventricularly administered neuropeptides in the peripheral circulation. *Brain Res* 1982; 241: 335-340
104. Patel S, Chapman KL, Heald A, Smith AJ, Freedman SB. Measurement of central nervous system activity of systemically administered CCK-B receptor antagonists by ex vivo binding, *Eur J Pharmacol* 1994; 253: 237-244
105. Paus T, Jech R, Thompson CJ, Comeau R, Peters T, Evans AC. Transcranial magnetic stimulation during positron emission tomography: a new method for studying connectivity of the human cerebral cortex. *J Neurosci* 1997; 17: 3178-3184
106. Penfield W. The cerebral cortex in man. *Arch Neurol Psychiat* 1938; 40: 417-442
107. Pinget M, Straus E, Yalow RS. Localization of cholecystinin-like immunoreactivity in isolated nerve terminals. *Proc Natl Acad Sci USA* 1978; 75: 6324-6326
108. Potts GF, Gugino LD, Leventon ME et. al. Visual hemifield mapping using transcranial magnetic stimulation coregistered with cortical surfaces derived from magnetic resonance images. *J Clin Neurophysiol* 1998; 15 (4): 344-350
109. Pyke RE, Greenberg HS. Norepinephrine challenges in panic patients. *J Clin Psychopharmacol* 1986; 6:279-285
110. 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
111. Redmond DE, Huang YH. Current concepts. II. New evidence for a locus coeruleus-norepinephrine connection with anxiety. *Life Sci* 1979; 25: 2149-2162
112. Rehfeld JF. Cholecystinin and panic disorder – three unsettled questions. *Regul Pept* 2000; 93: 79-83

113. Rehfeld JF. Multiple molecular forms of cholecystokinin. In Bloom, S.R. (ed.), Gut hormones 1989. Churchill Livingstone, Edinburgh, pp. 213-218
114. Rothwell JC. Physiological studies of electric and magnetic stimulation of the human brain. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1991; 43: 29-35
115. Rudiak D, Marg E. Finding the depth of magnetic brain stimulation: a re-evaluation. *Electroencephalogr. Clin Neurophysiol* 1994; 93 (5): 358-371
116. Saito A, Sankaran H, Foldfine ID, Williams JA. Cholecystokinin receptors in the brain: Characterization and distribution. *Science* 1980; 208: 1155-1156
117. Schutter DJ, van Honk J, d'Alfonso AA, Postma A, de Haan EH. Effects of slow rTMS at the right dorsolateral prefrontal cortex on EEG asymmetry and mood. *Neuroreport* 2001; 12: 445-447
118. 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
119. Seibyl JP, Krystal JH, Price LH, Woods SW, D'Amico C, Heninger GR, Charney DS. Effects of ritanserin on the behavioural, neuroendocrine and cardiovascular responses to meta-chlorophenylpiperazine in healthy human subjects. *Psychiatry Res* 1991; 38: 227-236
120. 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
121. Small JG, Klapper MH, Kellams JJ, Miller MJ, Small IF: Electroconvulsive treatment compared with lithium in the management of manic states. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45: 727-732
122. Soares JC, Mann JJ. The anatomy of mood disorders – review of structural neuroimaging studies. *Biol Psychiatry* 1997; 41: 86-106

123. Speer AM, Kimbrell TA, Wassermann EM, Repella J, Willis MW, Herscovitch P, Post RM. Opposite effects of high and low frequency rTMS on regional brain activity in depressed patients. *Biol Psychiatry* 2000; 48: 1133-1141
124. Starkstein SE, Fedorof P, Berthier ML, Robinson RG. Manic-depressive and pure manic states after brain lesions. *Biol Psychiatry* 1991; 29: 149-158
125. Steinmetz H. Anatomisch funktionelle Grundlagen. In: *Die Magnetstimulation des Nervensystems: Grundlagen und Ergebnisse der klinischen und experimentellen Anwendung*. Meyer BU (Hrsg.). Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1992; 7-26
126. Strafella AP, Paus T, Barrett J, Dagher A. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the human prefrontal cortex induces dopamine release in the caudate nucleus. *J Neurosci* 2001; 21: RC 157
127. Strohle A, Holsboer F, Rupprecht R. Increased ACTH concentrations associated with cholecystinin tetrapeptide-induced panic attacks in patients with panic disorder. *Neuropsychopharmacology* 2000; 22: 251-256
128. 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
129. Strohle A, Kellner M, Yassouridis A, Holsboer F, Wiedermann K. Effect of flumazenil in lactate-sensitive patients with panic disorder. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 610-612
130. Targum SD, Marshall LE. Fenfluramine provocation of anxiety in patients with panic disorder. *Psychiatry Res* 1989; 28: 295-306
131. 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

132. Van Megen H, Westenberg HG, den Boer J, Kahn RS. Cholecystokinin in anxiety (review). *Eur Neuropsychopharmacol* 1996; 6: 263-280
133. van Megen HJ, Westenberg HG, den Boer J, Kahn RS. The panic-inducing properties of the cholecystokinin tetrapeptide CCK4 in patients with panic disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 1996; 6: 187-194
134. 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
135. Vanderhaegen JJ, Lofstra F, Vierendeels G, Gilles C, Deschepper C, Verbauck P. Cholecystokinin in the central nervous system and neurohypophysis. *Peptides* 1981; 2: 81-88
136. Walter H, Riepe MW, Groen G. Funktionelle Bildgebung als klinisches Instrument in der Psychiatrie. *Nervenheilkunde* 1999; 18:322-331
137. Wassermann EM, Grafman J, Berry C et al. Use and safety of a new repetitive transcranial magnetic stimulator. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1996; 101: 412-417
138. Wassermann EM. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998; 108: 1-16
139. 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
140. Weiss SRB, Li XL, Rosen JB, Li H, Heynen T, Post RM. Quenching: inhibition of development and expression of amygdala kindled seizures with low frequency stimulation. *Neuro Report* 1995; 6: 2171-2176
141. Woodruff GN, Hugues J. Cholecystokinin antagonists. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1991; 31: 469-501

142. Zarbin MA, Innis RB, Wamsley JK, Snyder SH, Kuhar MJ. Autoradiographic localization of cholecystokinin receptors in rodent brain. *J Neurosci* 1983; 3: 877-906
143. Ziemann U. Intracortical inhibition and facilitation in the conventional paired TMS paradigm. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1999; 51: 127-136
144. Zwanzger P, Baghai T, Boerner RJ, Möller HJ, Rupprecht R. Anxiolytic effects of vigabatrin in panic disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21: 539-540
145. Zwanzger P, Baghai T, Schuele C, Strohle A, Padberg F, Kathmann N, Schwarz N, Möller HJ, Rupprecht R. Vigabatrin decreases cholecystokinin-tetrapeptide (CCK-4) induced panic in healthy volunteers. *Neuropsychopharmacology* 2001; 25: 699-703
146. Zwanzger P, Eser D, Aicher S, Schüle C, Baghai T, 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
147. 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; 18: 140-143
148. Zwanzger P, Minov C, Ella R, Schule C, Baghai T, Moller HJ et al. Transcranial magnetic stimulation for panic. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 315-316
149. Zyss T. Will electroconvulsive therapy induce seizures: magnetic brain stimulation as hypothesis of a new psychiatric therapy. *Psychiatric Pol* 1992; 26 (6): 531-541

7 Anhang

7.1 Lebenslauf

Persönliche Daten

Nicolas Völkel	
geb. am 10.12.1977	in Bremen
Familienstand	verheiratet
Staatsangehörigkeit	deutsch
Konfession	evangelisch

Schulbildung

1984 – 85 u. 1988 – 1990	Grundschule und Orientierungsstufe in Tarmstedt
1985 – 1988	Deutsche Schule El Paso, Texas, USA
1990 – 1997	St. Viti-Gymnasium in Zeven
20.06.1997	Abitur am St. Viti-Gymnasium Zeven

Zivildienst

09/1997 – 09/1998	Zivildienst beim Deutschen Roten Kreuz in Bremervörde, Abteilung Rettungsdienst und Krankentransport
-------------------	--

Studium

1998 - 2004	Ludwig-Maximilians-Universität München, Studium der Humanmedizin
Oktober 2004	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Praktisches Jahr

10 / 2003 – 12 / 2003	Erste Hälfte Chirurgie, Chiang Mai University Hospital, Thailand
12 / 2003 – 02 / 2004	Zweite Hälfte Chirurgie, Krankenhaus Dritter Orden, München

02 / 2004 – 05 / 2004	Innere Medizin, Hämatologie-Onkologie, Krankenhaus München-Schwabing
06 / 2004 – 09 / 2004	Urologie, Urologische Ambulanz Chirurgische Klinik Innenstadt, München

Klinische Tätigkeit

03 / 2005 – 11 / 2006	Assistenzarzt in der 2. Medizinischen Klinik des Klinikums Passau (Klinik für Hämatologie und Onkologie)
seit 12 / 2006	Assistenzarzt in der Neurologischen Klinik des Klinikums Passau

7.2 Verzeichnis eigener Publikationen

1. Zwanzger P, Eser D, Volkel N, Baghai TC, Moller HJ, Rupprecht R, Padberg F. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on panic attacks induced by cholecystokinin-tetrapeptide (CCK-4).
Int J Neuropsychopharmacol 2006; Jul 3: 1-5

7.3 Danksagung

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

Herrn PD Dr. Zwanzger für die umfangreiche Betreuung der Arbeit und die Hilfe bei der wissenschaftlichen Auswertung.

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

Herrn PD Dr. Padberg und Herrn Dr. Ella für die Applikation der rTMS und jegliche Beantwortung von Rückfragen speziell technischer Art.

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

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

Meiner Frau Anatina für die Unterstützung bei Problemen jeglicher Art.