

# HUMANEXPERIMENTELLE ANGSTMODELLE: DIE EXPERIMENTELLE PROVOKATION VON PANIKATTACKEN

## HUMAN ANXIETY MODELS: EXPERIMENTALLY INDUCED PANIC ATTACKS

Andreas Ströhle

### Zusammenfassung

Die diagnostische Symptomprovokation hat in der Medizin eine lange Tradition und wird z.B. bei der koronaren Herzkrankung oder dem Diabetes mellitus auch heute noch angewandt. In der Psychiatrie wird die experimentelle Symptomprovokation z.B. eingesetzt, um neurobiologische Grundlagen psychiatrischer Erkrankungen zu untersuchen. Plötzlich und unerwartet, d.h. ohne ersichtlichen äußeren Auslöser auftretende Panikattacken können wegen ihres klar abgrenzbaren Verlaufs sowie des charakteristischen Musters ihrer somatischen, emotionalen, kognitiven und behavioralen Symptome als eine prototypische Erscheinungsform von Angstreaktionen angesehen werden. Seit Pitts und McClure 1967 erstmals beschrieben, dass eine Laktatinfusion panikogen ist, wurde die experimentelle Provokation von Panikattacken, auch mit anderen Stimuli, genutzt, um die Neurobiologie der Panikstörung zu charakterisieren. Serotoninergerg, noradrenergerg, aber auch GABA-erg vermittelte Panikattacken verweisen auf unterschiedliche Mechanismen, die an der Entstehung von Panikattacken beteiligt sind. Neben primär pathophysiologisch orientierten wissenschaftlichen Untersuchungen kann die experimentelle Symptomprovokation bei der Panikstörung z.B. auch als Therapie i.S. einer Exposition verwendet werden. Zudem lassen sich damit mögliche neue Therapieansätze untersuchen. Dies wird am Beispiel des atrialen natriuretischen Peptids gezeigt. Obwohl die Neurobiologie der Angst in vielen Bereichen noch ungeklärt ist, sind humanexperimentelle Angstmodelle, wie hier an der Panikstörung dargestellt, eine Möglichkeit, standardisiert so komplexe Verhaltensweisen wie Angst besser zu verstehen und Störungen möglicherweise besser zu behandeln.

### Schlüsselwörter

Angst - Panikstörung - experimentelle Symptomprovokation - Neurobiologie von Angst

### Summary

The diagnostic symptom provocation has a long tradition in medicine. In psychiatry, symptom provocation studies are used to study the pathophysiology and treatment of disorders. Suddenly, and unexpected panic attacks have a characteristic course and a typical pattern of somatic, cognitive, emotional and behavioral symptoms. Beginning with the study Pitts and McClure who described in 1967 the panicogenic activity of sodium lactate, the experimental induction of panic attacks with different challenges has been used to characterize the neurobiology of anxiety. Furthermore, experimentally induced panic attacks can be used to study possible new treatment approaches. An anxiolytic activity of atrial natriuretic peptide suggests that modulation of natriuretic peptide receptors with nonpeptidergic ligands may be a new treatment approach. Experimentally induced panic attacks are a tool to characterize the neurobiology of panic anxiety and may be used to study new treatment approaches.

### Keywords

panic - anxiety - experimental anxiety - neurobiology of anxiety

### Einleitung

Als basales und für das Überleben des Individuums notwendiges Verhalten entwickelt sich Angst sowohl beim Menschen als auch beim Tier und ist damit der neurobiologischen Erforschung besser zugänglich als andere psychopathologische Veränderungen oder psychiatrische Erkrankungen. Angstphänomene unterschiedlicher Art sind beim Menschen in Kindheit und Adoleszenz als entwicklungstypische Übergangssyndrome weit verbreitet. Klinisch manifeste Angst-

erkrankungen sind jedoch wesentlich seltener, obwohl sie mit einem Lebenszeitrisko von 17 % neben affektiven und Suchterkrankungen zu den drei häufigsten psychiatrischen Störungsformen gehören. Pathologisch gesteigerte Angst kann jedoch auch im Zusammenhang mit internistischen, neurologischen oder anderen psychiatrischen Erkrankungen entstehen. Deskriptiv wird in den derzeit gültigen psychiatrischen Klassifikationssystemen zwischen spezifischen, sozialen und Agora-

phobien auf der einen sowie Panikstörungen, generalisierten Angststörungen und posttraumatischen Belastungsstörungen auf der anderen Seite unterschieden. Epidemiologische, genetische, neurobiologische und therapeutische Charakteristika rechtfertigen diese, nicht auf ätiologischer Grundlage abgesicherte Separierung von Angsterkrankungen.

Plötzlich und unerwartet, d.h. ohne ersichtlichen äußeren Auslöser auftretende Panikattacken können wegen ihres klar abgrenzbaren Verlaufs sowie des charakteristischen Musters ihrer somatischen, emotionalen, kognitiven und behavioralen Symptome als eine prototypische Erscheinungsform von Angstreaktionen angesehen werden. Panikattacken finden sich bei 10-30 % der Bevölkerung und sind ein bedeutsamer Risikomarker für das spätere Auftreten psychiatrischer Erkrankungen (Reed und Wittchen, 1998). Darüber hinaus sind sie ein spezifischer Risikofaktor für die Entwicklung einer Panikstörung, die durch das wiederholte Auftreten spontaner Panikattacken, ausgeprägte und persistierende Erwartungsangst und häufig auch durch ein agoraphobes Vermeidungsverhalten charakterisiert ist. Durch die experimentelle Provokation von Panikattacken, z.B. durch eine Laktat-Infusion oder pharmakologische Interventionen, ergibt sich die in der Psychiatrie nahezu einzigartige Möglichkeit, das klinische Symptom, d.h. die Panikattacke, beim Menschen experimentell zu erzeugen und standardisiert zu untersuchen. Allgemeine Ziele, die mit der experimentellen Symptomprovokation verfolgt werden können, sind in Tabelle 1 aufgeführt

Tabelle 1: Ziele experimenteller Symptomprovokation in der Medizin	
Generierung und Überprüfung von Hypothesen	Klinik
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pathophysiologie</li> <li>• Behandlung</li> <li>• Subgruppen</li> <li>• Genetik</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnostik</li> <li>• Therapieprädiktion</li> <li>• Response-/Relapseprädiktion</li> <li>• Behandlung</li> </ul>

## Experimentelle Provokation von Panikattacken

### Voraussetzungen

Die Sicherheit während der experimentellen Symptomprovokation steht an erster Stelle. Da die Provokationsverfahren an sich nicht gefährlich sind, muss vor der Untersuchung das Vorliegen einer anderen Erkrankung ausgeschlossen werden, die durch eine experimentell induzierte Panikattacke verschlechtert werden könnte. Informed Consent und eine medizinische und psychiatrische Überwachung während der Untersuchung sind weitere Voraussetzungen für die Durchführung solcher Studien. Ist man an der Pathophysiologie der Panikstörung interessiert, so sollten die untersuchten Patienten medikamentenfrei und ohne andere psychiatrische Erkrankung sein. Bei den Kontrollprobanden müssen solche mit positiver Familienanamnese für eine Panikstörung bzw. mit anamnestisch aufgetretenen Panikattacken ausgeschlossen werden. Bei den Patienten müssen Studien mit experimenteller Provokation von Panikattacken in ein verhaltenstherapeutisches Behandlungskonzept eingebunden sein.

### Provokationsverfahren

#### Laktat

Die Infusion einer 0.5-molaren Natrium-Laktat-Lösung ist die am besten untersuchte Methode zur experimentellen Provokation von Panikattacken. Bereits 1967 beschrieben Pitts und McClure das Auftreten von Laktat-induzierten Panikattacken bei Patienten mit Angsterkrankungen, nicht jedoch bei gesunden Kontrollprobanden. Die verstärkte Panikogenität von Laktat findet sich nicht nur bei Patienten mit einer Panikstörung, sondern auch bei Patienten, die Panikattacken in der Anamnese hatten, sowie bei Patientinnen mit prämenstruellem Syndrom. Eine antipanisches wirksame Psychopharmakotherapie mit Antidepressiva oder Benzodiazepinen blockiert Laktat-induzierte Panikattacken. Der Mechanismus, über den Laktat panikogen wirkt, ist noch nicht eindeutig geklärt. Die anfängliche Hypothese, dass Laktat über eine Hypokalzämie Panikattacken auslöst, konnte nicht bestätigt werden. Vielmehr wird diskutiert, dass die Laktat-bedingte metabolische Alkalose zu einer Vasokonstriktion der hirnsorgenden Gefäße führt, die zu einer zerebralen Ischämie mit erhöhtem Laktat/Pyruvat-Quotienten und abfallendem pH in den medullären Chemorezeptoren führt. Panikattacken würden also als Folge der Fehlwahrnehmung von Chemorezeptoren, die eine lebensbedrohliche zentrale Hypoxie und Azidose vermitteln, entstehen (Carr und Sheehan, 1984). Eine andere Hypothese geht ebenfalls von einer metabolischen Alkalose aus, wobei dem aus Laktat entstehenden Bikarbonat eine zentrale Rolle zugeschrieben wird. Bikarbonat wird in Karbonsäure und dann in CO<sub>2</sub> umgewandelt. CO<sub>2</sub> könnte eine zentrale Hyperkapnie zur Folge haben und über eine Stimulation medullärer Chemorezeptoren die Atmung beschleunigen. Da Hyperkapnie den Locus coeruleus stimuliert (Elam et al., 1981), könnten Laktat-induzierte Panikattacken auch oder zumindest teilweise zentral noradrenerg vermittelt sein.

#### Kohlendioxid (CO<sub>2</sub>)

Die CO<sub>2</sub>-Inhalation ist ein ebenfalls gut charakterisiertes Modell experimentell induzierter Panikattacken. Durch Inhalation von 5 % CO<sub>2</sub> induzierte Panikattacken sind charakterisiert durch einen Anstieg des Atemzugvolumens (Gorman et al., 1988) im Sinne eines überaktiven respiratorischen Systems. Die Effekte von CO<sub>2</sub> werden durch verschiedene Rezeptoren in der Lunge, dem Aortenbogen, den Carotiden und der Medulla vermittelt. Darüber hinaus konnte im Tierexperiment gezeigt werden, dass CO<sub>2</sub> dosisabhängig die Feuerrate des Locus coeruleus erhöht (Elam et al., 1981). Hinweise für eine genetische Grundlage der CO<sub>2</sub>-Hypersensitivität (Perna et al., 1995, 1996; Bellodi et al., 1998) ermöglichen die Verwendung dieses biologischen Markers i.S. eines Endophänotyps auch in genetischen Untersuchungen.

#### Noradrenerge und serotoninerge Modulation

Yohimbin hat den am besten charakterisierten Wirkmechanismus experimentell induzierter Angst. Dieser α<sub>2</sub>-Adrenorezeptor-Antagonist erhöht die noradrenerge Aktivität durch Stimulation des Locus coeruleus. Präklinische Studien von Redmond (1977) konnten zeigen, dass die elektrische Stimulation des Locus coeruleus zu panikattackenartiger Sympto-

matik führt. Im Vergleich zu Kontrollprobanden entwickeln Patienten mit Panikstörung nach oraler Gabe von Yohimbin vermehrt Angst und Panikattacken (Charney et al., 1984). Hingegen hat der  $\alpha_2$ -Rezeptor-Agonist Clonidin eine transiente antipanische Aktivität (Hoehn-Saric et al., 1981; Liebowitz et al., 1981), die jedoch aufgrund von Nebenwirkungen therapeutisch nicht genutzt werden kann. Die akute Clonidin-Gabe war bei Patienten mit Panikstörung stärker anxiolytisch wirksam und führte zu einem stärkeren Abfall der Plasmakonzentrationen von MHPG, dem peripheren Metaboliten von Noradrenalin (Charney und Heninger, 1986; Nutt, 1986). Imipramin blockiert zwar spontane Panikattacken und die Aktivität des Locus coeruleus, hat aber bemerkenswerterweise keinen Einfluss auf die Yohimbin-induzierte Symptomatik (Charney et al., 1985).

Etwa 70% des im ZNS nachweisbaren Noradrenalins wird im Locus coeruleus, einer bilateralen Ansammlung von mehreren tausend noradrenergen Nervenzellen im dorsalen Tegmentum, produziert. Der Locus coeruleus hat u.a. efferente Verbindungen zu Hypothalamus, Hippokampus, der Amygdala und zu Bereichen des Kortex (Nauta und Domesik, 1981). Afferenzen erhält der Locus coeruleus u.a. von hypothalamischen Kernen, wobei Projektionen von CRH produzierenden Neuronen aus dem Nucleus paraventricularis für das Verständnis der Beziehung von Locus-coeruleus-Aktivität und neuroendokriner Stressreaktion von zentraler Bedeutung sind. Die Aktivität des Locus coeruleus wird durch  $\alpha_2$ -Adrenorezeptoren moduliert. Die Stimulation dieser Autorezeptoren senkt die Feuerrate der noradrenergen Neurone und vermindert die Freisetzung von Noradrenalin. Noradrenalin und auch der  $\beta$ -Adrenorezeptor-Agonist Isoprenalin wirken beim Menschen anxiogen (Maranon 1924; Cantril und Hunt, 1932; Frankenhaeuser et al., 1961).

Imipramin und andere trizyklische Antidepressiva reduzieren die Feuerrate des Locus coeruleus (Svensson und Usdin, 1978). Auch relativ spezifische Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitoren wie Desipramin sensitivieren postsynaptisch Serotonin-Rezeptoren (Blier et al., 1987). Tierexperimentelle Untersuchungen zeigen, dass eine Verminderung serotoninerger Neurotransmission anxiolytisch, eine Aktivierung hingegen anxiogen wirken kann.

Eine gestörte serotoninerge Neurotransmission bei Patienten mit Panikstörung wurde aufgrund der guten klinischen Wirksamkeit selektiver Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (SSRI) postuliert. SSRIs sind jedoch auch bei anderen psychiatrischen Erkrankungen wie Major Depression, Zwangsstörung, PTSD, Phobie und generalisierte Angststörung Mittel der ersten Wahl in der Psychopharmakotherapie (Ströhle, 1997). Relativ spezifisch für Patienten mit Panikstörung scheint hingegen die Verstärkung der Angstsymptomatik bei zu rascher Aufdosierung zu sein. Gorman und Mitarbeiter (1987) führten diese Beobachtung auf eine Hypersensitivität postsynaptischer Serotonin-Rezeptoren zurück. Diese Hypothese wird ebenfalls durch Studien mit dem Serotonin-Agonisten *m*-Chlorophenylpiperazin (*m*CPP) unterstützt. Die intravenöse Gabe von *m*CPP löst bei Patienten mit Panikstörung, und in höherer Dosierung auch bei gesunden Kontrollprobanden, Angst aus (Charney et al., 1987). Die Symptomatik konnte durch

Ritanserin, einen 5-HT<sub>2</sub>-Antagonisten, blockiert werden (Seibyl et al., 1991). Oral verabreicht führt *m*CPP nur bei Patienten mit Panikstörung, nicht jedoch bei gesunden Kontrollprobanden zu Angst (Kahn et al., 1988). Ähnliche Befunde wurden auch für Fenfluramin, eine Substanz, die ebenfalls präsynaptisch Serotonin freisetzt, beobachtet: Auch hier traten Panikattacken bei Patienten mit Panikstörung häufiger auf (Targum und Marshal, 1989). Der partielle 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor-Agonist Buspiron ist bei Patienten mit generalisierter Angststörung (Goa und Ward, 1986), nicht jedoch bei Patienten mit Panikstörung anxiolytisch wirksam. Während die anxiolytische Aktivität von Buspiron mit einer präsynaptischen Hemmung serotoninerger Aktivität in Verbindung gebracht wurde, kann Buspiron in höheren Dosierungen über eine Aktivierung postsynaptischer 5-HT-Rezeptoren bei Patienten mit einer Panikstörung anxiogen wirken (Chignon und Lepine, 1989). Eine abgeschwächte Aktivierung des HPA-Systems und ein vermindertes Absinken der Körpertemperatur auf die Gabe von Ipsapiron bei Patienten mit Panikstörung wurde als Hinweis auf subsensitive prä- und postsynaptische 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren angesehen (Lesch et al., 1992). Da Ipsapiron weder bei Kontrollprobanden noch bei Patienten mit Panikstörung anxiogen wirkt, kann eine komplexe Dysfunktion des serotoninergen Systems unter Beteiligung auch anderer 5-HT Rezeptoren, wie z.B. der 5-HT<sub>1C</sub>- und 5-HT<sub>2</sub>-Rezeptoren, vermutet werden. Die durch serotoninerge oder noradrenerge Stimulation erzeugte Angstsymptomatik ist nur begrenzt mit der von einer Hyperventilation begleiteten Laktat-induzierten oder spontanen Panikattacke vergleichbar (Targum und Marshall, 1989). Die erzeugte klinische Symptomatik wird eher mit der generalisierten Angststörung in Verbindung gebracht. Auch findet sich im Gegensatz zu spontanen und Laktat-induzierten Panikattacken bei den so genannten pharmakologischen Panikogenen eine Aktivierung des HPA-Systems.

#### *Cholecystokinin Tetrapeptid (CCK-4)*

CCK-4 nimmt eine Sonderstellung unter den pharmakologischen Panikogenen wie Yohimbin und den respiratorischen Panikogenen Laktat und CO<sub>2</sub> ein: es stimuliert die Atmung (Bradwejn und Koszycki, 1991) und das HPA-System. De Montigny (1989) zeigte, dass die Gabe von CCK-4 Panikattacken hervorrufen kann. Weitere Studien ergaben, dass Patienten mit einer Panikstörung eine CCK-4-Hypersensitivität haben (Abelson und Nesse, 1990; Abelson et al., 1991, 1994; Bradwejn et al., 1991). Der Versuch, durch Entwicklung spezifischer CCK-B-Rezeptorantagonisten einen neuen Therapieansatz bei Patienten mit Panikstörung zu entwickeln, war bisher nicht erfolgreich. Inwiefern dies mit der fehlenden Bioverfügbarkeit der bisherigen Substanzen zusammenhängt, ist derzeit noch offen.

In eigenen Untersuchungen waren CCK-4-induzierte Panikattacken von Patienten mit Panikstörung von einer starken Aktivierung der hypophysären ACTH-Sekretion begleitet, ohne dass es zu einer vermehrten Cortisol-Freisetzung kam (s. Abb. 1) (Ströhle et al., 2000). Die fehlende Aktivierung der Cortisol-Freisetzung trotz starken Anstiegs von ACTH nach CCK-4-Gabe bei Patienten mit Panikstörung (van Megen et al., 1996; Kellner et al., 1997b; Shlik et al., 1997) im Ge-

gensatz zu gesunden Kontrollprobanden wurde auch schon von de Montigny (1989), Palmour et al. (1993) und Koszycki et al. (1998) beschrieben.

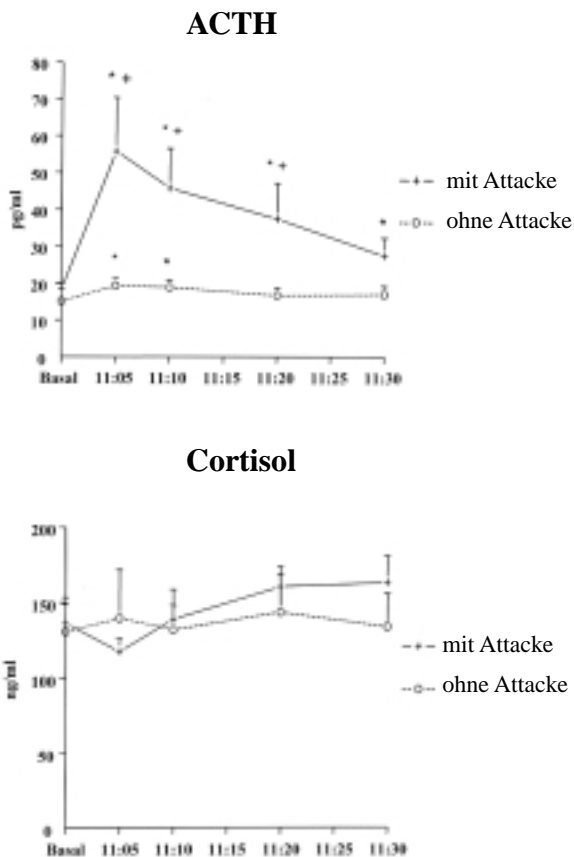


Abbildung 1: Mittlere ( $\pm$  SEM) ACTH- (oben) und Cortisol-Konzentrationen (unten) nach CCK-4 bei 24 Patienten mit Panikstörung, 15 mit und 9 ohne CCK-4-induzierte Panikattacke. \*  $p < 0.05$  vs. basal, +  $p < 0.05$  vs. Patienten ohne CCK-4-induzierte Panikattacke (nach: Ströhle et al., 2000)

Der fehlende Anstieg der Cortisol-Konzentrationen bei gleichzeitiger ACTH-Stimulation bei Patienten mit CCK-4-induzierten Panikattacken verdeutlicht, dass Panikattacken von Patienten mit Panikstörung ohne vermehrte Cortisol-Sekretion mit einer zentralen Aktivierung des HPA-Systems und vermehrter CRH-Freisetzung einhergehen könnten. Dies wird durch die Beobachtung gestützt, dass bei Patienten mit spontanen oder situativ getriggerten Panikattacken ebenfalls kein Cortisol-Anstieg nachweisbar war (Cameron et al., 1987; Woods et al., 1987). Die verschiedenen panikogen wirksamen Substanzen mit ihren Mechanismen, Effekten auf das Stresshormonsystem und die Atmung sind in Tabelle 2 aufgeführt.

#### Der Benzodiazepin-Rezeptor-Antagonist Flumazenil

Als Benzodiazepin-Rezeptor-Antagonist blockiert Flumazenil die meisten pharmakologischen Effekte von Benzodiazepinen, inklusive der sedierenden, muskelrelaxierenden, anxiolytischen und antikonvulsiven Effekte (Hunkeler et al., 1981; Darragh et al., 1982; Dorow und Duka, 1986). Daneben wurde jedoch auch eine intrinsische Aktivität i.S. einer am

Tabelle 2: Experimentell induzierte Panikattacken

Challenge	Mechanismus	Atmung	HPA-System
Laktat	pH, pCO <sub>2</sub>	↑	=
CO <sub>2</sub>	pCO <sub>2</sub>	↑	=
CCK-4	CCK-B-Rezeptor	↑	↑=
mCPP, Fenfluramin	5-HT-Rezeptor	=	↑
Yohimbin	Alpha-2-Rezeptor	=	↑
Inverser BDZ-Agonist	GABA <sub>A</sub> -Rezeptor	=	↑
Koffein	Adenosin-Rezeptor	=	↑

Benzodiazepin-Rezeptor agonistischen oder invers agonistischen Aktivität beschrieben (Schöpf et al., 1984; Polc, 1988; Steiger et al., 1994). Die 1990 von Nutt und Mitarbeitern postulierte "Rezeptor-Shift"-Hypothese der Panikstörung basiert auf der Beobachtung, dass 8 der 10 untersuchten Patienten mit einer Panikstörung eine Panikattacke nach Flumazenil entwickelten. Bei gesunden Kontrollprobanden fanden sich keine Hinweise auf eine anxiogene Aktivität von Flumazenil. Dieser Befund veranlasste uns, die Effekte von Flumazenil bei Patienten mit Panikstörung mit der am besten untersuchten panikogenen Substanz, einer Laktat-Lösung, zu vergleichen. Während 8 der 10 untersuchten Patienten eine Laktat-induzierte Panikattacke entwickelten, war nach Flumazenil-Gabe keine experimentell induzierte Panikattacke zu beobachten (Ströhle et al., 1998a). Neben den fehlenden psychopathologischen Veränderungen fand sich nach Flumazenil auch keine Aktivierung des HPA-Systems oder der untersuchten Kreislaufparameter, so dass sich insgesamt keine Hinweise für eine invers agonistische Aktivität von Flumazenil bei den untersuchten Patienten mit Panikstörung ergaben. Auch im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden zeigte sich keine differentielle Wirksamkeit von Flumazenil i.S. einer invers agonistischen Aktivität von Flumazenil oder eines "Rezeptor-Shifts" bei Patienten mit einer Panikstörung (Ströhle et al., 1999a). Möglicherweise ist eine Kombination aus komorbiden psychiatrischen Erkrankungen, einer hohen Panikattacken-Frequenz und Effekten des weiblichen Zyklus an der panikogenen Aktivität von Flumazenil mit beteiligt (Ströhle et al., 1999b). Unsere Ergebnisse werden von Randall und Mitarbeitern (1995) gestützt, die keine Hinweise auf eine panikogene Aktivität von Flumazenil bei Patienten mit PTSD und komorbider Panikstörung fanden. Zu dem gleichen Resultat kamen Coupland et al. (1997) bei Patienten mit PTSD.

#### Atriales natriuretisches Peptid (ANP)

Das atriale natriuretische Peptid (ANP) besteht aus 28 Aminosäuren und wird vor allem im rechten Vorhof des Herzens synthetisiert (De Bold et al., 1981; Flynn et al., 1983). Neben ANP wurden zwei verwandte Peptidhormone beschrieben: *brain derived natriuretic peptide* (BNP) (Sudoh et al., 1988) und *C-type natriuretic peptide* (CNP) (Sudoh et al., 1990; Komatsu et al., 1991). BNP wurde im Gehirn des Schweins entdeckt, beim Menschen jedoch wird es hauptsächlich in den Ventrikeln des Herzens synthetisiert und hat primär hämodynamische Funktionen (Mukoyama et al., 1991). ANP und

CNP sind im ZNS weit verbreitet und spielen eine wichtige Rolle als Neuropeptid.

*In-vivo*- und *In-vitro*-Studien bei der Ratte konnten zeigen, dass ANP als ein hypothalamischer CRH-inhibierender Faktor wirkt (Shibasaki et al. 1986; King und Baertschi, 1989; Dayanithi und Antoni, 1990; Kovacs und Antoni, 1990). Die intravenöse Gabe von ANP-Antiserum hatte bei der Ratte einen deutlichen Anstieg der basalen wie auch der stimulierten HPA-Aktivität zur Folge (Antoni et al., 1992; Fink et al., 1991). *In-vivo*-Studien beschrieben auch einen direkt hemmenden Effekt von ANP auf die adrenale Cortisolfreisetzung (Carr und Mason, 1988; Nawata et al., 1991). Auch beim Menschen hemmt ANP die CRH-stimulierte ACTH-, Cortisol- und Prolaktin-Sekretion (Kellner et al., 1992; Wiedemann et al., 1995; Ströhle et al., 1998b). Die Interaktionen von ANP mit dem Stresshormonsystem sind in Abbildung 2 dargestellt.

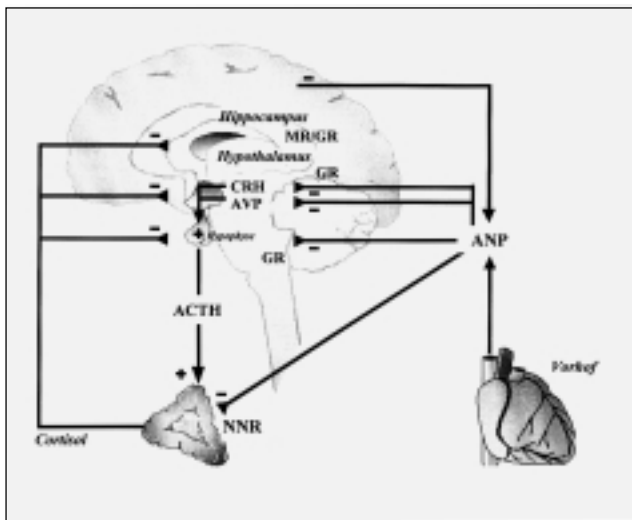


Abbildung 2: Modulation des HPA-Systems durch ANP

Abkürzungen:

AVP: Arginin Vasopressin; ANP: Atriales natriuretisches Peptid; CRH: Corticotropin Releasing Hormon; HPA-System; Hypothalamic Pituitary Adrenocortical System; GR: Glukokortikoid-Rezeptor; MR: Mineralokortikoid Rezeptor; NNR: Nebennierenrinde

Während die neuroendokrinologische Funktion und die Rolle natriuretischer Peptide in der Volumenregulation gut charakterisiert sind, wurden hiervon unabhängige Verhaltenseffekte natriuretischer Peptide bisher kaum untersucht. Erste Hinweise für eine Verhaltensaktivität von ANP kamen aus Untersuchungen, die ein verändertes Explorationsverhalten von Ratten im "Open-Field-Test" sowie eine verzögerte Extinktion angstassozierten Verhaltens beschrieben (Poggioli et al., 1992; Bidzseranova et al., 1991). Erste Hinweise für eine mögliche Rolle von ANP bei Patienten mit einer Panikstörung ergaben sich aus einer Studie von Kellner et al. (1995), in der gezeigt werden konnte, dass Laktat-induzierte Panikattacken von Patienten mit einer Panikstörung von einer vermehrten ANP-Freisetzung begleitet sind. Diese vermehrte ANP-Freisetzung erklärt möglicherweise die fehlende Aktivierung des HPA-Systems bei Laktat-induzierten Panikattacken. Nachfolgend

werden erste Untersuchungen zur möglichen Rolle von ANP in der Angstmodulation beschrieben.

Im Tierexperiment ließ sich eine anxiolytische Aktivität von Atriopeptin II, einem ANP Fragment, feststellen. Sowohl nach peripherer als auch nach zentraler Gabe von Atriopeptin II fand sich im Elevated Plus-Maze nach Social Defeat eine vermehrte Zeit sowie vermehrt Eintritte auf den offenen Arm des Plus-Maze, was als anxiolytische Aktivität von ANP interpretiert wird. Eine vergleichbare anxiolytische Aktivität zeigten die Tiere nach lokaler Applikation von Atriopeptin II in den zentralen Amygdalakern (Ströhle et al., 1997). Die spezifische anxiolytische Aktivität von ANP bei der Ratte wird durch die fehlenden Effekte auf die lokomotorische Aktivität im Open-Field-Test unterstrichen, denn eine unveränderte lokomotorische Aktivität ist Voraussetzung für die korrekte Interpretation dieses Verhaltenstests.

Auch bei Patienten mit einer Panikstörung konnte eine anxiolytische Aktivität von ANP beschrieben werden. Die CCK-4-induzierte Symptomatik wurde durch Vorbehandlung mit ANP signifikant abgeschwächt (Ströhle et al., 2001). Neben den CCK-4-induzierten somatischen Symptomen waren auch angstspezifische Variablen des API-Scores durch ANP-Vorbehandlung signifikant abgeschwächt (s. Abb. 3). Aufgrund der kleinen Stichprobe fand sich jedoch nur ein Trend zu einer verminderten Anzahl CCK-4-induzierter Panikattacken nach ANP-Vorbehandlung.

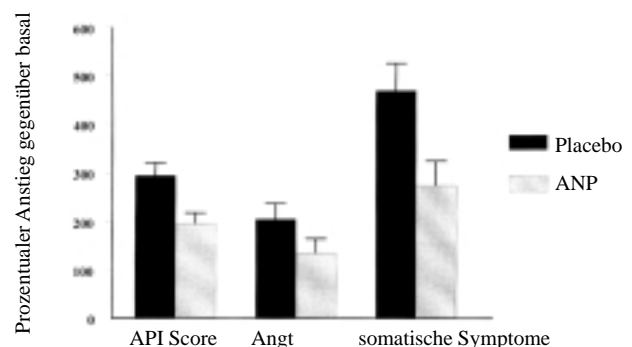


Abbildung 3: Normierter CCK-4-induzierter Anstieg des API-Scores und des Angst- und Somatischen Subscores: Effekte von Placeto- und ANP-Vorbehandlung (nach: Ströhle et al. 2001)

Eine anxiolytische Aktivität von ANP beim Menschen wurde auch in einer Studie von Wiedemann und Mitarbeitern (2001) nachgewiesen. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass die anxiolytische Aktivität von ANP bei Patienten mit Panikstörung und gesunden Kontrollprobanden von einer Hemmung des HPA-Systems und einer Beeinflussung der Herzfrequenzvariabilität begleitet war (Wiedemann et al., 2001). In dieser Studie wurde eine Dosis von CCK-4 verabreicht, die auch bei einem Großteil der Kontrollprobanden eine Panikattacken-ähnliche Symptomatik hervorrief. Dies deutet darauf hin, dass die anxiolytische Aktivität von ANP beim Menschen möglicherweise nicht nur auf Patienten mit einer Panikstörung beschränkt ist.

Die im Tier- und im Humanexperiment beschriebene anxiolytische Aktivität von ANP lässt die pharmakologische Modulation von ANP-Rezeptoren zur Behandlung von Angst-

störungen aussichtsreich erscheinen. Da es sich bei spezifischen Angststörungen und insbesondere auch der Panikstörung um chronisch verlaufende psychiatrische Störungen handelt, müssen Therapien auch zur langfristigen Anwendung geeignet sein. Die parenterale Gabe stellt nur ein Mittel zur wissenschaftlichen Untersuchung von Peptiden dar, da sie therapeutisch zur Behandlung chronisch verlaufender Angsterkrankungen nicht genutzt werden kann. Derzeit limitiert also noch die fehlende Verfügbarkeit nichtpeptiderger ANP-Rezeptorliganden mit oraler Bioverfügbarkeit die weitere Untersuchung von ANP in der Therapie der Panikstörung.

## Ausblick

Neben primär pathophysiologisch orientierten wissenschaftlichen Untersuchungen kann die experimentelle Provokation von Panikattacken genutzt werden, um mögliche neue Therapieansätze zu untersuchen. Dies wurde am Beispiel des atrialen natriuretischen Peptids dargestellt. Inwiefern hieraus abgeleitete Therapiestrategien in die Klinik Eingang finden werden, wird sich in den kommenden Jahren zeigen. Obwohl die Neurobiologie von Angsterkrankungen in vielen Bereichen noch unklar ist, stellen humanexperimentelle Angstmodelle, wie hier an der Panikstörung gezeigt, eine Möglichkeit dar, standardisiert so komplexe Verhaltensweisen wie Angst besser zu verstehen und mögliche neue Behandlungsansätze zu untersuchen.

## Literatur

- Abelson JL, Nesse RM: Cholecystokinin-4 and panic. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:395
- Abelson JL, Nesse RM, Vinik A: Stimulation of corticotropin release by pentagastrin in normal subjects and patients with panic disorder. *Biol Psychiatry* 1991;29:1220-1223
- Abelson JL, Nesse RM, Vinik AI: Pentagastrin infusions in patients with panic disorder. II. Neuroendocrinology *Biol Psychiatry* 1994;36:84-96
- Antoni FA, Hunter EFM, Lowry PJ, Noble JM, Seckl JR: Atriopeptin an endogenous corticotropin-release inhibiting hormone. *Endocrinology* 1992;130:1753-1755
- Bellodi L, Perna G, Caldirola D, Arancio C, Bertani A, Di Bella D: CO<sub>2</sub>-induced panic attacks: a twin study. *Am J Psychiatry* 1998;155:1184-1188
- Bidzseranova A, Toth G, Telegdy G: The effects of atrial natriuretic peptide on the open-field activity of rats. The role of neurotransmitters. *Neuropeptides* 1991;20:163-167
- Blier P, de Montigny C, Chaput Y: Modifications of the serotonin system by antidepressant treatments: Implications for the therapeutic response in major depression. *J Clin Psychopharmacol* 1987;7:24S-35S
- Bradwejn J, Koszycki D: Comparison of the panicogenic effects of cholecystokinin 30-33 and carbon dioxide in panic disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1991;15:237-239
- Bradwejn J, Koszycki D, Shriqui C: Enhanced sensitivity to cholecystokinin tetrapeptide in panic disorder. Clinical and behavioral findings. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:603-610
- Cameron OG, Lee MA, Curtis GC, McCann DS: Endocrine and physiological changes during "spontaneous" panic attacks. *Psychoneuroendocrinology* 1987;12:321-331
- Cantril H, Hunt WA: Emotional effects produced by the injection of adrenaline. *Am J Psychol* 1932;44:300-307
- Carr BR, Mason JI: The effects of alpha-human atrial natriuretic polypeptide on steroidogenesis by fetal zone cells of the human fetal adrenal gland *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:1361-1365
- Carr DB, Sheehan DV: Panic anxiety: a new biological model. *J Clin Psychiatry* 1984;45:323-330
- Charney DS, Heninger GR: Abnormal regulation of noradrenergic function in panic disorders. Effects of clonidine in healthy subjects and patients with agoraphobia and panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1986;43:1042-1054
- 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
- Charney DS, Heninger GR, Jatlow PI: Increased anxiogenic effects of caffeine in panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1985;42:233-243
- 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
- Chignon JM, Lepine EP: Panic and hypertension associated with a single dose of buspirone. *Lancet* 1989;2:46-47
- Coupland NJ, Lillywhite A, Bell CE, Potokar JP, Nutt DJ: A pilot controlled study of the effects of flumazenil in posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 1997;41:988-990
- Darragh A, Lambe R, Kenny M, Brick I, Taafé WO, O'Boyle C: Ro 15-1788 antagonises the central effects of diazepam in man without altering diazepam bioavailability. *Br J Clin Pharmacol* 1982;14:677-682
- Dayanithi G, Antoni FA: Atriopeptins are potent inhibitors of ACTH secretion by rat anterior pituitary cells. In vitro involvement of the atrial natriuretic factor receptor domain of membrane-bound guanylyl cyclase. *J Endocrinol* 1990;125:39-44
- De Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H: A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extracts in rats. *Life Sci* 1981;28:89-94
- De Montigny C: Cholecystokinin tetrapeptide induces panic-like attacks in healthy volunteers: preliminary findings. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:511-517
- Dorow R, Duka T: Anxiety: Its generation by drugs and their withdrawal. In: Biggio C, Costa E (eds). *GABAergic transmission and anxiety*. New York: Raven Press, 1986, 221-225
- Elam M, Yao T, Thoren P, Svensson TH: Hypercapnia and hypoxia: chemoreceptor-mediated control of locus coeruleus neurons and splanchnic, sympathetic nerves. *Brain Res* 1981;222:373-381
- Fink G, Dow RC, Casley D, Johnston CI, Lim AT, Copolov DL, Bennie J, Carroll S, Dick H: Atrial natriuretic peptide is a physiological inhibitor of ACTH release evidence from immunoneutralization in vivo. *J Endocrinol* 1991;131:R9-R12
- Flynn TG, deBold ML, deBold AJ: The amino acid sequence of an atrial peptide with potent diuretic and natriuretic properties. *Biochem Biophys Res Commun* 1983;117:859-865
- Frankenhaeuser M, Jarpe G, Matell G: Effects of intravenous infusions of adrenaline and noradrenaline on certain psychological and physiological functions. *Acta Physiol Scand* 1961;51:175-186
- Goa KL, Ward A: Buspirone. A preliminary review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy as an anxiolytic. *Drugs* 1986;32:114-129
- Gorman JM, Fyer MR, Goetz R, Askanazi J, Liebowitz MR, Fyer AJ, Kinney J, Klein DF: Ventilatory physiology of patients with panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:31-39
- Gorman JM, Fyer MR, Liebowitz MR, Klein DF: Pharmacologic provocation of panic attacks. In: Meltzer HX (ed): *Psychopharmacology. The third generation of progress*. New York: Raven Press, 1987

- Hoehn-Saric R, Merchant AF, Keyser ML: Effects of clonidine on anxiety disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1981;38:1278-1282
- Hunkeler W, Mohler H, Pieri L, Polc P, Bonetti EP, Cumin R: Selective antagonists of benzodiazepines. *Nature* 1981;290:514-516
- Kahn RS, Asnis GM, Wetzler S, van Praag HM: Neuroendocrine evidence for serotonin receptor hypersensitivity in panic disorder. *Psychopharmacology (Berl)* 1988;96:360-364
- Kellner M, Herzog L, Yassouridis A, Holsboer F, Wiedemann K: A possible role of atrial natriuretic hormone in pituitary-adrenocortical unresponsiveness in lactate-induced panic. *Am J Psychiatry* 1995;152:1365-1367
- Kellner M, Wiedemann K, Holsboer F: ANF inhibits the CRH-stimulated secretion of ACTH and cortisol in man. *Life Sci* 1992;50:1835-1842
- Kellner M, Yassouridis A, Jahn H, Wiedemann K: Influence of clonidine on psychopathological endocrine and respiratory effects of cholecystokinin tetrapeptide in patients with panic disorder. *Psychopharmacology* 1997b 133:55-61
- King MS, Baertschi AJ: Physiological concentrations of atrial natriuretic factors with intact N-terminal sequences inhibit corticotrophin-releasing factor-stimulated adrenocorticotropin from cultured anterior pituitary cells. *Endocrinology* 1989;124:286-292
- Komatsu Y, Nakao K, Suga S, Ogawa Y, Mukoyama M, Arai H, Shirakami G, Hosoda K, Nakagawa O, Hama N: C-type natriuretic peptide (CNP) in rats and humans. *Endocrinology* 1991;129:1104-1106
- Koszycki D, Zacharko RM, Le Melleo J-M, 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
- Kovacs KJ, Antoni FA: Atriopeptin inhibits stimulated secretion of adrenocorticotropin in rats evidence for a pituitary site of action. *Endocrinology* 1990;127:3003-3008.
- Lesch KP, Wiesmann M, Hoh A, Muller T, Disselkamp-Tietze J, Osterheider M, Schulte HM: 5-HT<sub>1A</sub> receptor-effector system responsivity in panic disorder. *Psychopharmacology (Berl)* 1992;106:111-117
- Liebowitz MR, Fyer AJ, McGrath P: Clonidine treatment of panic disorder. *Psychopharmacol Bull* 1981;17:122-123
- Maranon G: Contribution à l'étude de l'action émotive de l'adrénaline. *Rev Fr Endocrinol* 1924;2:301-325
- Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K, Suga S, Saito Y, Ogawa Y, Shirakami G, Jougasaki M, Obata K, Yasue H: Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans. Evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide. *J Clin Invest* 1991;87:1402-1412
- Nauta WHJ, Domesick VB: Ramifications of the limbic system. In: Matthysse S (ed): *Psychiatry and biology of the human brain*. Amsterdam, Elsevier, 1981
- Nawata H, Ohashi M, Haji M, Takayanagi R, Higuchi K, Fujio N, Hashiguchi T, Ogo A, Nakao R, Ohnaka K, Nishi Y: Atrial and brain natriuretic peptide in adrenal steroidogenesis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1991;40:367-379
- Nutt DJ: Increased central alpha 2-adrenoceptor sensitivity in panic disorder. *Psychopharmacology (Berl)* 1986;90:268-269
- Nutt DJ, Glue P, Lawson C, Wilson S: Flumazenil provocation of panic attacks. Evidence for altered benzodiazepine receptor sensitivity in panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:917-925
- Palmour RM, Bradwejn J, Merani S, Meaney MJ, Koszycki D, Boulenger JP, Ervin FR: Neuroendocrine correlates of CCK-4-induced anxiety and panic in normal human volunteers and in vervet monkeys. *Neuropsychopharmacology* 1993;9:121S
- Perna G, Gabriele A, Caldirola D, Bellodi L: Hypersensitivity to inhalation of carbon dioxide and panic attacks. *Psychiatry Res* 1995;57:267-273
- Perna G, Bertani A, Caldirola D, Bellodi L: Family history of panic disorder and hypersensitivity to CO<sub>2</sub> in patients with panic disorder. *Am J Psychiatry* 1996;153:1060-1064
- Pitts FM, McClure JN: Lactate metabolism in anxiety neurosis. *N Engl J Med* 1967;177:1329-1336
- Poggioli R, Vergoni AV, Rasori E, Marrama D, Bertolini A: Behavioral effects of atriopeptin in rats. *Neuropeptides* 1992;22:149-154
- Polc P: Electrophysiology of benzodiazepine receptor ligands. Multiple mechanism and sites of action. *Prog Neurobiol* 1988;31:350-423
- Randall PK, Bremner JD, Krystal JH, Nagy LM, Heninger GR, Nicolaou AL, Charney DS: Effects of the benzodiazepine antagonist flumazenil in PTSD. *Biol Psychiatry* 1995;38:319-324
- Reed V, Wittchen HU: DSM-IV panic attacks and panic disorder in a community sample of adolescents and young adults: how specific are panic attacks? *J Psychiatr Res* 1998;32:335-345
- Redmond DE: Alterations in the function of the nucleus locus coeruleus: a possible model for studies of anxiety. In: Hanin I, Usdin E (eds): *Animal models in psychiatry and neurology*. New York: Pergamon Press, 1977
- Schöpf J, Laurian S, Gaillard JM: Intrinsic activity of the benzodiazepine antagonist Ro 15-1788 in man an electrophysiological investigation. *Pharmacopsychiatry* 1984;17:79-83
- Seibyl JP, Krystal JH, Price LH, Woods SW, D'Amico C, Heninger GR, Charney DS: Effects of ritanserin on the behavioral, neuroendocrine, and cardiovascular responses to meta-chlorophenylpiperazine in healthy human subjects. *Psychiatry Res* 1991;38:227-236
- Shibasaki T, Naruse M, Yamauchi N, Masuda A, Imaki T, Naruse K, Demura H, Ling N, Inagami T, Shizume K: Rat atrial natriuretic factor suppresses proopiomelanocortin-derived peptides secretion from both anterior and intermediate lobe cells and growth hormone release from anterior lobe cells of rat pituitary in vitro. *Biochem Biophys Res Commun* 1986;135:1035-1041
- Shlik J, Aluoja A, Vasar V, Vasar E, Podar T, Bradwejn J: Effects of citalopram treatment on behavioral cardiovascular and neuroendocrine response to cholecystokinin tetrapeptide challenge in patients with panic disorder. *J Psychiatry Neurosci* 1997;22:332-340
- Steiger A, Guldner J, Lauer CJ, Meschenmoser C, Pollmächer T, Holsboer F: Flumazenil exerts intrinsic activity on sleep EEG and nocturnal hormone secretion. *Psychopharmacology* 1994; 113:334-338
- Ströhle A: Panik und generalisierte Angst: Psychopharmakotherapie. *Munch Med Wochenschr* 1997;139:562-564
- Ströhle A, Jahn H, Montkowski A, Liebsch G, Boll E, Landgraf R, Holsboer F, Wiedemann K: Central and peripheral administration of atriopeptin is anxiolytic in rats. *Neuroendocrinology* 1997;65: 210-215
- Ströhle A, Kellner M, Yassouridis A, Holsboer F, Wiedemann K: Effect of flumazenil in lactate-sensitive patients with panic disorder. *Am J Psychiatry* 1998a;155:610-612
- Ströhle A, Kellner M, Holsboer F, Wiedemann K: Atrial natriuretic hormone decreases endocrine response to a combined dexamethasone corticotropin-releasing hormone test. *Biol Psychiatry* 1998b;43:371-375
- Ströhle 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* 1999a;45:321-326
- Ströhle 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 - Reply. *Biol Psychiatry* 1999b;46:1710-1711

- Ströhle A, Holsboer F, Rupprecht R: Increased ACTH concentrations associated with cholecystokinin tetrapeptide-induced panic attacks in patients with panic disorder. *Neuropsychopharmacology* 2000;22:251-256
- Ströhle A, Kellner M, Holsboer F, Wiedemann K: Anxiolytic activity of atrial natriuretic peptide in patients with panic disorder. *Am J Psychiatry* 2001;158:1514-1516
- Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H: A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 1988;332:78-81
- Sudoh T, Minamino N, Kangawa K, Matsuo: C-type natriuretic peptide (CNP): a new member of natriuretic peptide family identified in porcine brain. *Biochem Biophys Res Commun* 1990;168:863-870
- Targum SD, Marshall LE: Fenfluramine provocation of anxiety in patients with panic disorder. *Psychiatry Res* 1989;28:295-306
- Van Megen HJGM, Westenberg HGM, Den Boer JA, Kahn RS: The panic inducing properties of the cholecystokinin tetrapeptide CCK-4 in patients with panic disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 1996a;6:187-194
- Wiedemann K, Herzog L, Kellner M: Atrial natriuretic hormone inhibits corticotropin-releasing hormone-induced prolactin release in man. *J Psychiatr Res* 1995;29:51-58
- Wiedemann K, Jahn H, Yassouridis A, Kellner M: Anxiolytic activity of atrial natriuretic peptide on cholecystokinin tetrapeptide-induced panic attacks. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:371-377
- Woods SW, Charney DS, McPherson CA, Gradman AH, Heninger GR: Situational panic attacks. Behavioral physiologic and biochemical characterization. *Arch Gen Psychiatry* 1987;44:365-375

**Dr. med. Andreas Ströhle**

Max-Planck-Institut für Psychiatrie  
Kraepelinstr. 10, D-80804 München  
Tel.: ++49 89 30622 233  
FAX: ++49 89 30622 562  
E-mail: stroehle@mpipsykl.mpg.de