

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie

der Universität zu Lübeck

Direktor: Prof. Dr. med. F. Hohagen

Der Einfluss chronischen Tabakkonsums auf die
Reaktionsbereitschaft zentraler 5-HT_{2c}-Rezeptoren bei
Patienten mit Panikstörung und gesunden Probanden

INAUGURALDISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

der Universität zu Lübeck

- Aus der Medizinischen Fakultät -

vorgelegt von

Christina Bendorf

aus Lemgo

Lübeck 2007

- 1. Berichtstatter: Prof. Dr. med. A. Broocks**
- 2. Berichtstatter: Prof. Dr. med. Ute Thyen**

Tag der mündlichen Prüfung: 09.01.2008
zum Druck genehmigt. Lübeck, den 09.01.2008

gez. Prof. Dr. med. Werner Solbach
- Dekan der Medizinischen Fakultät -

Inhaltsverzeichnis

1. Theoretische und empirische Grundlagen	1
1.1 Problemstellung und Einführung in das Thema.....	1
1.2 Nikotin – Wirkung, Folgen und Schäden	2
1.2.1 Definierung der Nikotinabhängigkeit.....	2
1.2.2 Pharmakokinetik und Metabolisierung von Nikotin	2
1.2.3 Nikotinerge Rezeptoren.....	3
1.2.4 Physiologische Wirkung und negative gesundheitliche Folgen des Rauchens	3
1.2.5 Psychische und neuroendokrinologische Effekte bei Nikotinzufuhr und Nikotinabstinenz	4
1.2.6 Der Einfluss von Nikotin auf das serotonerge System.....	7
1.2.7 Rauchen und psychische Erkrankungen	8
1.2.8 Neuere Entwicklungen zur Therapie der Nikotinabhängigkeit	10
1.3 Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse	11
1.3.1 Die Rolle von ACTH und Kortisol innerhalb der Hypothalamus- Hypophysen-Nebennieren (HPA)-Achse	11
1.3.2 Veränderungen der HPA-Achse bei Panikstörung	12
1.4 Neurotransmittersysteme	13
1.4.1 Das serotonerge Neurotransmittersystem	13
1.4.2 Die 5-HT ₂ -Rezeptorfamilie.....	14
1.4.3 Der 5-HT _{2c} -Rezeptor	15

1.4.4	Der Serotoninrezeptoragonist m-Chlorophenylpiperazin	16
1.4.5	Die Rolle von Serotonin im Rahmen von Angststörungen unter besonderer Berücksichtigung der Panikstörung	17
1.4.6	Funktionelle Neurotransmitteruntersuchungen in der Serotoninforschung	18
1.5	Zum Krankheitskonzept der Panikstörung und Agoraphobie	18
1.5.1.	Definition der Krankheitsbilder und Symptombeschreibung	18
1.5.2	Epidemiologie	20
1.5.3	Ätiologie.....	20
1.5.4	Verlauf der Erkrankung.....	22
1.5.5	Komorbidität	22
1.5.6	Therapie der Panikstörung	23
1.6	Fragestellung und Hypothesen.....	24
2.	Methodik	25
2.1	Einteilung der Gruppen	25
2.2	Auswahl von Studienteilnehmern mit Panikstörung und gesunden Probanden.....	25
2.2.1	Rekrutierung der Studienteilnehmer	25
2.2.2	Diagnostik und Voruntersuchung.....	26
2.2.3	Ausschlusskriterien.....	26
2.2.4	Aufklärung über unerwünschte Wirkungen.....	27
2.3	Ablauf des Serotonergen Funktionstests mit meta-Chlorophenylpiperazin (m-CPP) und Placebo	27

2.4	Geräte- und Materialliste	29
2.5	Messung der Hormonwerte	30
2.5.1	Messmethodik Enzyme-Linked-Immunosorbent-Assay (ELISA)	30
2.5.2	Messung von Prolaktin und Kortisol	30
2.6	Psychologische Testverfahren	31
2.6.1	Funktion psychologischer Testverfahren und Einordnung der verwendeten Skalen in die psychometrischen Methoden.....	31
2.6.2	Acute Panic Inventory-(API-)Skala	31
2.6.3	National Institute of Mental Health- (NIMH-)Skala	31
2.7	Statistische Auswertung	32
3.	Ergebnisse.....	34
3.1	Ergebnisteil der Patienten mit Panikstörung.....	34
3.1.1	Anzahl, Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten mit Panikstörung	34
3.1.2	Verteilung des Schweregrads der Panikstörung.....	34
3.1.3	Vergleich der Baselinewerte aller Zielparameter Raucher vs Nichtraucher	35
3.1.4	Darstellung der psychometrischen Testergebnisse bei Studienteilnehmern mit Panikstörung	36
3.1.4.1	Zeitlicher Verlauf der API-Skalenwerte nach Gabe der Testsubstanz meta-Chlorophenylpiperazin (m-CPP) und Placebo (Pbo)	36
3.1.4.2	Maximaler Anstieg der API-Skalenwerte.....	38

3.1.4.3	Zeitlicher Verlauf des Summenscores der NIMH-Selbstbeurteilungsskala nach Gabe von meta-Chlorophenylpiperazin (m-CPP) und Placebo (Pbo)	38
3.1.4.4	Maximaler Anstieg der Faktoren der NIMH-Selbstbeurteilungsskala.....	39
3.1.5	Ergebnisse der Kortisolmessungen.....	42
3.1.5.1	Zeitlicher Verlauf der Serumkonzentration von Kortisol bei Studienteilnehmern mit Panikstörung.....	42
3.1.5.2	Maximaler Anstieg der Kortisolkonzentration nach Gabe von m-CPP und Placebo bei Studienteilnehmern mit Panikstörung	43
3.1.6	Ergebnisse der Prolaktinmessungen.....	44
3.1.6.1	Zeitlicher Verlauf der Serumkonzentration von Prolaktin nach Gabe von m-CPP und Placebo bei Studienteilnehmern mit Panikstörung	44
3.1.6.2	Maximaler Anstieg der Prolaktinkonzentration nach Gabe von m-CPP und Placebo in der Gruppe der Studienteilnehmer mit Panikstörung.....	45
3.1.7	Ergebnisse der Temperaturmessung bei Studienteilnehmern mit Panikstörung	46
3.1.7.1	Zeitlicher Verlauf der Körpertemperatur bei Studienteilnehmern mit Panikstörung.....	46
3.1.7.2	Maximaler Anstieg der Körpertemperatur bei Studienteilnehmern mit Panikstörung nach Gabe von m-CPP und Placebo.....	47
3.2	Ergebnisteil der gesunden Probanden	48

3.2.1 Anzahl, Alters- und Geschlechtsverteilung der gesunden Probanden	48
3.2.2 Vergleich testpsychologischer und neuroendokriner Zielparameter Raucher vs Nichtraucher vor Gabe der Testsubstanz zum Zeitpunkt Baseline	48
3.2.3 Darstellung der psychometrischen Testergebnisse bei gesunden Probanden unterteilt in Raucher und Nichtraucher	49
3.2.3.1 Zeitlicher Verlauf der API-Skalenwerte	49
3.2.3.2 Maximaler Anstieg der API-Skalenwerte	50
3.2.3.3 Zeitlicher Verlauf des Summenscores der NIMH-Selbstbeurteilungsskala nach Gabe von meta-Chlorophenylpiperazin (m-CPP) und Placebo (Pbo) bei gesunden Probanden	51
3.2.3.4 Maximaler Anstieg des Summenscores und der Einzelparameter der NIMH-Selbstbeurteilungsskala nach Gabe von meta-Chlorophenylpiperazin (m-CPP) und Placebo (Pbo) bei gesunden Probanden	52
3.2.4 Ergebnisse der Kortisolmessungen	54
3.2.4.1 Zeitlicher Verlauf der Kortisolkonzentration bei gesunden Probanden nach Gabe von m-CPP und Placebo	54
3.2.4.2 Maximaler Anstieg der Kortisolkonzentration nach Gabe von m-CPP und Placebo in der Gruppe der gesunden Probanden	55
3.2.5 Ergebnisse der Prolaktinmessung	56
3.2.5.1 Zeitlicher Verlauf der Prolaktinkonzentration nach Gabe von m-CPP und Placebo in der Gruppe der gesunden Probanden	56

3.2.5.2	Maximaler Anstieg der Prolaktinkonzentration nach Gabe der Testsubstanz (m-CPP/Pbo) bei gesunden Probanden .	57
3.2.6	Ergebnisse der Körpertemperaturmessung	57
3.2.6.1	Zeitlicher Verlauf der Körpertemperatur bei gesunden Probanden nach Gabe der Testsubstanz (m-CPP/Pbo)	57
3.2.6.2	Maximaler Anstieg der Körpertemperatur in der Gruppe der gesunden Probanden nach Gabe der Testsubstanz (m-CPP/Pbo).....	58
4.	Diskussion und Forschungsperspektiven	59
4.1	Diskussion der Ergebnisse der Patienten mit Panikstörung	59
4.1.1	Zusammenfassung der Ergebnisse der Patienten mit Panik- störung und der gesunden Probanden	59
4.1.2	API-Skala	60
4.1.3	NIMH-Skala	61
4.1.4	Kortisol	61
4.1.5	Prolaktin	61
4.1.6	Körpertemperatur	62
4.2	Diskussion der Methoden.....	63
4.3	Forschungsperspektiven	63
5.	Zusammenfassung.....	66
Anhang 1.....	68
Anhang 2.....	69
Anhang 3	70
Literaturverzeichnis	71

Abkürzungsverzeichnis

Ach:	Acetylcholin
ACTH:	Adrenokortikotropes Hormon
ANOVA:	A nalysis of V ariance between groups
BAI:	Beck-Angst-Inventar
BDI:	Beck-Depressions-Inventar
BMI:	Body-Mass-Index
BW 723C86:	α -Methyl-5-(2-thienylmethoxy)-1 <i>H</i> -indol-3-ethanamin-hydrochlorid
CGI:	Clinician-rated Global Improvement
CRH:	Corticotropin-Releasing Hormon
Ca ⁺⁺ :	Kalzium
CES – D:	Center for Epidemiologic Studies Depression Scale
CO ₂ :	Kohlendioxid
EKG:	Elektrokardiographie
GABA:	Gamma-Aminobuttersäure
HAMA:	Hamilton-Angstskala
5-HT:	5-Hydroxytryptamin, Serotonin
5-HIAA:	5-Hydroxyindolessigsäure
HPA-Achse:	Hypothalamo-Pituitary-Adrenal-Achse (Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse)
HVL:	Hypophysenvorderlappen
m-CPP:	meta-Chlorophenylpiperazin

MADRS:	Montgomery-Asberg-Depression-Rating-Scale
max.:	maximal
min.:	Minuten
MDL 100907:	R-(+)-alpha-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-(2-(4-fluorophenyl)ethyl)-4-piperidinemethanol (selektiver 5-HT _{2a} -Rezeptorantagonist, atypisches Neuroleptikum)
N.accumbens:	Nucleus accumbens
NNH-Achse:	Nebennieren-Hypophysen-Achse
NCS:	National Comorbidity Survey
nAChR:	nikotinerger Acetylcholinrezeptor
PAS-F/S:	Panik- und Agoraphobieskala, Fremdbeurteilung/Selbstbeurteilung
SB 204741:	<i>N</i> -(1-Methyl-1 <i>H</i> -5-indolyl)- <i>N'</i> -(3-methyl-5-isothiazolyl)harnstoff
SB 242084:	6-Chlor-5-methyl-1- $\{$ (2-(2-methyl-3-pyridyloxy)-5-pyridyl)carbamoyl $\}$ indolin-dihydrochlorid
SSRI:	selektiver Serotoninwiederaufnahmehemmer
WHO:	World Health Organization
ZNS:	zentrales Nervensystem

Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tabellen:

Tab. 1:	Gruppenvergleich der Raucher und Nichtraucher in der Gruppe der Pat. mit Panikstörung hinsichtlich Geschlecht, Anzahl und Alter	34
Tab. 2:	psychometrische Testergebnisse zur Einteilung des Schweregrads der Raucher und Nichtraucher in der Gruppe der Pat. mit Panikstörung	35
Tab. 3:	Baselinevergleich der testpsychologischen und neuroendokrinen Zielparameter von Rauchern und Nichtrauchern in der Gruppe der Patienten mit Panikstörung	36
Tab. 4:	Gruppenvergleich der Raucher und Nichtraucher in der Gruppe der gesunden Probanden hinsichtlich Geschlecht, Anzahl und Alter	48
Tab. 5:	Baselinevergleich der testpsychologischen und neuroendokrinen Zielparameter von Rauchern und Nichtrauchern in der Gruppe der gesunden Probanden	49

Abbildungen:

Abb 1:	Zeitlicher Verlauf der API-Skalenwerte von Rauchern und Nichtrauchern unter m-CPP bzw. Placebobedingungen bei Pat. mit Panikstörung	37
Abb. 2:	Maximaler Anstieg des API-Scores von Rauchern und Nichtrauchern im Vergleich unter m-CPP bzw. Placebobedingungen bei Pat. mit Panikstörung	38
Abb. 3:	Zeitlicher Verlauf des Summenscores der NIMH-Selbstbeurteilungsskala von Rauchern und Nichtrauchern unter m-CPP bzw. Placebobedingungen bei Pat. mit Panikstörung	39
Abb. 4:	Maximaler Anstieg des Summenscores der NIMH-Selbstbeurteilungsskala von Rauchern und Nichtrauchern im Vergleich unter m-CPP- bzw. Placebobedingungen bei Pat. mit Panikstörung	40
Abb. 5:	Maximaler Anstieg der Einzelfaktoren der NIMH-Selbstbeurteilungsskala von Rauchern und Nichtrauchern im Vergleich unter m-CPP- bzw. Placebobedingungen bei Pat. mit Panikstörung	41
Abb. 6:	Zeitlicher Verlauf der Serumkortisolkonzentration von Rauchern und Nichtrauchern unter m-CPP- und Placebobedingungen bei Pat. mit Panikstörung	42

Abb. 7:	Maximaler Anstieg der Kortisolkonzentration von Rauchern und Nichtrauchern unter m-CPP- und Placebobedingungen bei Pat. mit Panikstörung	43
Abb. 8:	Zeitlicher Verlauf der Prolaktinkonzentration von Rauchern und Nichtrauchern unter m-CPP- und Placebobedingungen bei Pat. mit Panikstörung	44
Abb. 9:	Maximaler Anstieg der Prolaktinkonzentration von Rauchern und Nichtrauchern unter m-CPP- und Placebobedingungen bei Pat. mit Panikstörung	45
Abb. 10:	Zeitlicher Verlauf der Körpertemperatur von Rauchern und Nichtrauchern unter m-CPP- und Placebobedingungen bei Pat. mit Panikstörung	46
Abb. 11:	Maximaler Anstieg der Körpertemperatur von Rauchern und Nichtrauchern unter m-CPP- und Placebobedingungen bei Pat. mit Panikstörung	47
Abb. 12:	Zeitlicher Verlauf der API-Skalenwerte von Rauchern und Nichtrauchern unter m-CPP- und Placebobedingungen bei gesunden Probanden	50
Abb. 13:	Maximaler Anstieg der API-Skalenwerte von Rauchern und Nichtrauchern unter m-CPP- und Placebobedingungen bei gesunden Probanden	51
Abb. 14:	Zeitlicher Verlauf des NIMH-Summscores von Rauchern und Nichtrauchern unter m-CPP- und Placebobedingungen bei gesunden Probanden	51
Abb. 15:	Maximaler Anstieg des Summscores von Rauchern und Nichtrauchern unter m-CPP- und Placebobedingungen bei gesunden Probanden	52
Abb. 16:	Maximaler Anstieg der Einzelparameter der NIMH-Skala von Rauchern und Nichtrauchern unter m-CPP- und Placebobedingungen bei gesunden Probanden	53
Abb. 17:	Zeitlicher Verlauf der Kortisolkonzentration von Rauchern und Nichtrauchern unter m-CPP- und Placebobedingungen bei gesunden Probanden	54
Abb. 18:	Maximaler Anstieg der Kortisolkonzentration von Rauchern und Nichtrauchern unter m-CPP- und Placebobedingungen bei gesunden Probanden	55

Abb. 19: Zeitlicher Verlauf der Prolaktinkonzentration von Rauchern und Nichtrauchern unter m-CPP- und Placebobedingungen bei gesunden Probanden	56
Abb. 20: Maximaler Anstieg der Prokatinkonzentration von Rauchern und Nichtrauchern unter m-CPP- und Placebobedingungen bei gesunden Probanden	57
Abb. 21: Zeitlicher Verlauf der Körpertemperatur von Rauchern und Nichtrauchern unter m-CPP- und Placebobedingungen bei gesunden Probanden	58
Abb. 22: Maximaler Anstieg der Körpertemperatur von Rauchern und Nichtrauchern unter m-CPP- und Placebobedingungen bei gesunden Probanden	58

1. Theoretische und empirische Grundlagen

1.1 Problemstellung und Einführung in das Thema

Das Ausmaß der aktuellen Aufklärungskampagnen, Primärpräventionsangebote und auch politische Entscheidungen im europäischen Raum zeigen die weit reichende Bedeutung des Tabakkonsums in unserer Gesellschaft insbesondere durch seine gesundheitsschädigenden und wirtschaftlichen Konsequenzen. So erklärte die Bundesgesundheitsministerin 2001 das Ziel „den Tabakkonsum zu senken“, als eins der fünf prioritären Gesundheitsziele, in Bezug auf das Rauchen (WHO-Partnerschaftsprojekt Tabakabhängigkeit, 2002, S. 7).

Untersuchungen aus dem Jahre 2000 zeigen, dass der Anteil der Raucher¹ in der Erwachsenenbevölkerung zwischen 18 und 59 Jahren derzeit bei 35 % liegt, das entspricht ca. 17 Millionen Bundesbürgern. Der Anteil der Männer beträgt dabei 39%, der der Frauen 31%. Die epidemiologische Datenlage für den Zeitraum 1997 - 2000 zeigt einen Anstieg der rauchenden Frauen sowie eine Abnahme bei männlichen Rauchern. Anlass zur Sorge sollte der zunehmende Anteil rauchender Jugendlicher (12-17 Jahre) bereiten. In dieser Altersgruppe rauchen derzeit 28 % (Die Drogenbeauftragte der Bundesregierung, 2004).

Die tabakbezogene Mortalität summierte sich 1993 auf über 100.000 vorzeitige Todesfälle mit über 1,5 Millionen verlorenen Lebensjahren. 23 % aller vorzeitigen Sterbefälle von Männern und 6 % der vorzeitigen Sterbefälle von Frauen sind auf tabakassoziierte Erkrankungen zurückzuführen. Hinzu kommen etwa 31.000 vorzeitige Berentungen und 17,7 Millionen Arbeitsunfähigkeitstage pro Jahr. Die direkten Kosten belaufen sich auf etwa 17 Mrd. Euro bzw. 1,07 % des Bruttoinlandsprodukts (vgl. Sachverständigenrat für die konzertierte Aktion im Gesundheitswesen, 2000/2001).

Die neurobiologischen Effekte des Rauchens sind in den letzten Jahrzehnten Gegenstand vielfältiger wissenschaftlicher Forschungsarbeiten gewesen. 1970 konnte Nikotin als Schlüsselsubstanz der Tabakabhängigkeit identifiziert werden (Jarvik, 1970, S. 155 - 190). Mit Hilfe von an Nikotinrezeptoren bindenden Radioliganden konnten Benwell et al. (1988) in einer post-mortem Studie an Hirngewebe chronischer Raucher erstmals eine im Vergleich zu Nichtrauchern deutlich erhöhte Dichte von Nikotinrezeptoren nachweisen (Benwell et al.,

¹ Der besseren Lesbarkeit halber sei an dieser Stelle darauf verwiesen, dass in der gesamten Arbeit die maskuline Geschlechtsform verwendet wird, sich dies jedoch auf beide Geschlechter bezieht.

1988). Eine Anzahl von Studien deutet auf eine zentrale Rolle von Nikotin im mesolimbischen Dopaminsystem hin (vgl. Imperato et al., 1986; Benwell et al., 1993; Nomikos et al., 1991), wobei der Mechanismus der belohnenden und abhängigkeits-erhaltenden Wirkung von Nikotin noch nicht vollständig geklärt ist.

Die vorliegende Studie wurde unter der Fragestellung durchgeführt, ob Rauchen einen Einfluss auf die Reaktionsbereitschaft zentraler 5-HT_{2c}-Rezeptoren hat und ob die Ergebnisse des häufig angewendeten Serotonergen Funktionstestes mit m-CPP davon beeinflusst werden, ob es sich bei den untersuchten Patienten oder Probanden um Raucher oder um Nichtraucher handelt.

1.2 Nikotin – Wirkung, Folgen und Schäden

1.2.1 Definierung der Nikotinabhängigkeit

Die Diagnose der Tabakabhängigkeit kann nach der ICD 10 (*International Codex of Diseases*) gestellt werden, wenn mindestens drei der folgenden Kriterien im Verlauf eines Jahres erfüllt wurden:

- Toleranzentwicklung (zunehmende Zigarettenanzahl)
- zwanghafter Tabakkonsum
- körperliche Entzugssymptomatik beim Beenden
- fortgesetzter Tabakkonsum trotz Folgeschäden
- Veränderungen der Lebensgewohnheiten, um den Tabakkonsum aufrechtzuerhalten
- eingeschränkte Kontrolle über das Rauchverhalten

Der Grad der Abhängigkeit lässt sich durch die Zahl der täglich gerauchten Zigaretten, den Zeitpunkt der morgendlich gerauchten Zigarette, das Rauchertagesprofil sowie die Inhalationstiefe bestimmen.

1.2.2 Pharmakokinetik und Metabolisierung von Nikotin

Nikotin ist das Hauptalkaloid der zu den Nachtschattengewächsen gehörenden Tabakpflanze. Chemisch handelt es sich um ein tertiäres Amin bestehend aus einem Pyridin und einem Pyrrolidinring und bindet an nikotinerge Cholinorezeptoren. Nach rascher Absorption von Nikotin aus dem Zigarettenrauch erreicht es über die arterielle Zirkulation nach 10-19 Sekunden das Gehirn (Benowitz, 1996). Es besteht ein starker Unterschied

zwischen arteriellem und venösem Nikotinspiegel: der arterielle liegt um das sechs bis zehnfache höher. Die Nikotinspiegel fallen anfangs durch Aufnahme in periphere Gewebe bei einer Verteilungshalbwertszeit von acht Minuten. Obwohl die Eliminationshalbwertszeit bei ca. 2-3 Stunden liegt, beträgt die terminale Halbwertszeit mindestens 20 Stunden, vermutlich infolge von Abgabe gespeicherten Nikotins aus dem Gewebe (Benowitz, 1996). Die Metabolisierung erfolgt primär in der Leber, wobei 70 - 80% zu Cotinin metabolisiert werden. Cotinin wirkt zwar nicht auf cholinerge Rezeptoren, hat jedoch Einfluss auf eine Reihe von Enzymen, z.B. in der Steroidsynthese. Durch Enzyminduktion im endoplasmatischen Retikulum vermag Nikotin den Metabolismus zahlreicher Substanzen zu beschleunigen.

1.2.3 Nikotinerge Rezeptoren

Nikotin bindet in unterschiedlicher Affinität neben Acetylcholin (ACh), dem Hauptagonisten, an nikotinerge Acetylcholinrezeptoren (nAChR), die sich auf autonomen Ganglien, der adrenergen Medulla, auf nigrostriatalen und mesolimbischen Dopamin-Neuronen (Clarke & Pert, 1985) und an neuromuskulären Verbindungen befinden. Nach Bindung des Hauptagonisten Acetylcholin an den Rezeptor öffnet sich für wenige Millisekunden ein kationenselektiver Kanal. Der funktionelle Zustand der Rezeptoren (ruhend, geöffnet, refraktär, kurzzeitig desensibilisiert, langfristig inaktiv) ist abhängig von dem jeweiligen Rezeptorsubtyp, der Agonistenkonzentration und deren Einwirkzeit (Margiotta et al., 1987; Lester & Dani, 1994). Werden Rezeptoragonisten schnell appliziert, führt dies zu einer synchronisierten Rezeptoraktivierung. Eine lange Einwirkdauer niedriger Agonistenkonzentrationen hat hingegen eine Unempfindlichkeit ohne Aktivierung zur Folge. In der Erforschung der Ursachen der Nikotinabhängigkeit gibt es Hinweise darauf, dass die Einflussnahme von Nikotin auf das cholinerge System, insbesondere auf die Anzahl und den Aktivitätsstatus der nAChR, mit der Entzugssymptomatik bei Nikotinabstinenz und der Toleranzentwicklung bei chronischer Nikotinzufuhr zusammenhängt (Dani & Heinemann, 1996; Peng et al. 1994).

1.2.4 Physiologische Wirkung und negative gesundheitliche Folgen des Rauchens

Bei durchschnittlichem Tabakkonsum von 5-20 Zigaretten pro Tag führt Nikotin zu einer Anhebung der Herzfrequenz und des Blutdrucks, einer Stimulierung der Magensaftproduktion und der Darmtätigkeit. Darüber hinaus ist ein antidiuretischer Effekt von Nikotin bekannt. Weiterhin wird Nikotin eine appetitzügelnde Wirkung zugeschrieben. So behielten

Ratten eine eingeschränkte Diät unter selbstbestimmter Nikotinzufuhr bei und reduzierten dabei ihr Körpergewicht um bis zu 80% (Smith & Lang, 1980). Nikotinapplikation führt zu einer Verringerung der Körpertemperatur. Der Temperaturverlust an den Extremitäten ist auf eine Vasokonstriktion der peripheren Gefäße zurückzuführen (Saumet und Dittmar, 1985). Auch die Körperkerntemperatur sinkt unter Nikotineinfluss, vermutlich vermittelt über zentrale, nikotinerge Acetylcholinrezeptoren (Sack et al., 2005). Nikotin ist dosisabhängig ein starkes Gift. In hohen Konzentrationen kommt es zu Vergiftungserscheinungen durch erregende Wirkung bei klinischen Zeichen von Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe und Blässe, starkes Schwitzen, cerebrale Krampfanfälle und kardiovaskulären Störungen, um dann in lähmende Wirkung mit der Folge der Ateminsuffizienz überzugehen. 60 mg Nikotin, das entspricht etwa 60 Zigaretten, sind bereits tödlich – eine Konzentration, die aufgrund der raschen Metabolisierung von Nikotin durch den Körper inhalativ praktisch kaum erreicht werden kann. Rauchen führt zu erheblichen tabak-assoziierten Folgeerkrankungen, wobei an erster Stelle das Bronchialkarzinom zu nennen ist. Weiterhin besteht ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Larynx-, Oesophagus- und Mundhöhlenkarzinomen, chronischer Bronchitis, chronisch-obstruktiven Lungenerkrankungen, rezidivierenden Ulcera ventriculi et duodeni, peripherer Arteriosklerose, koronarer Herzkrankheit und zerebrovaskulärer Insuffizienz durch zerebrale Arteriosklerose.

1.2.5 Psychische und neuroendokrinologische Effekte bei Nikotinzufuhr und Nikotinabstinenz

Unter dem Einfluss von Nikotin kommt es in verschiedenen Regionen des Gehirns zu einem erhöhten Umsatz von Katecholaminen (Kubo et al., 1989). Weiterhin konnte nachgewiesen werden, dass Nikotin die Freisetzung von Dopamin, Acetylcholin, Noradrenalin, β -Endorphin, Serotonin, Vasopressin, Adrenocorticotropes Hormon (ACTH) und Growth Hormon bewirken kann (Fuxe et al., 1990; Benowitz, 1996). Navarro et al. (1989) beobachteten einen pränatal schädigenden Einfluss von Nikotin auf die Entwicklung des zentralen cholinergen Systems im Bereich des Cortex und des Cerebellums (vgl. auch Slotkin, 1987). Mehrere Autoren weisen darauf hin, dass die kombinierten Schäden im serotonergen und cholinergen System durch pränatalen Nikotineinfluss zu ernsthaften Defiziten in Bezug auf Lernen und Gedächtnis im Tierversuch führen könnten (Nilsson et al., 1988, Siever et al. 1991, Vanderwolf et al., 1987). Es gibt Untersuchungen, die belegen, dass in den Zigarettenpausen auftretende negative Stimmungen dazu beitragen, dass Raucher ein überdurchschnittlich hohes, tägliches Stressniveau erleben (Parrott, 2006). Auch wenn infolge auf sogenannte „Belohnungseffekte“ von Nikotin eingegangen wird, ist zu betonen, dass diese Effekte zwar kurzfristig angenehm sind, jedoch die problematischen Folgen des

Tabakkonsums keineswegs rechtfertigen. Zentral werden Nikotin kurzfristige psychostimulierende Wirkungen wie Beschleunigung kognitiver Fähigkeiten, gesteigerte Leistungsfähigkeit und Stimmungsaufhellung zugeschrieben (Stolerman & Shoaib, 1991). Die „Belohnungshypothese“ besagt, dass Nikotin einen Einfluss über mesolimbische dopaminerge Leitungsbahnen ausübt. Durch in situ Hybridisation und Autoradiographie konnten zahlreiche α - und β - Untereinheiten der nAChR, an die Nikotin bindet, in den mesolimbischen Arealen nachgewiesen werden (Marks et al., 1992; Mc Gehee & Role, 1995). Die Freisetzung von Dopamin im Nucleus accumbens – als Teil des mesolimbischen Systems – wird als „Belohnungseffekt“ beschrieben. Dazu gehört eine Euphorisierung, die Wise und Bozart (1987) auf eine Dopaminausschüttung im Bereich des Nucleus accumbens zurückführen. Die Verabreichung von Nikotin direkt in den Nucleus accumbens führt zu einem starken Anstieg in der Dopaminausschüttung (vgl. Studien im Überblick bei Balfour, 1996). Nikotin übt im Gegensatz zu Amphetaminen oder Kokain, die über ähnliche Mechanismen wirken, eine eher schwach positiv psychostimulierende Wirkung aus. Corrigall & Coen (1989) konnten zeigen, dass Nikotin dosisabhängig seinen Belohnungseffekt entfaltet. Bei intravenöser Verabreichung im Tierversuch an Ratten liegt die Optimaldosis zwischen 30 - 60 μ g/Injektion. Zu hohe Dosen führen zu einer Desensibilisierung von nAChR im Nucleus accumbens-Areal mit Vergiftungserscheinungen (vgl. Abschnitt 1.2.4). Wurden im Tierversuch an Ratten im Bereich des Nucleus accumbens Läsionen gesetzt oder auch Dopaminantagonisten eingesetzt, reduzierte sich die Selbstverabreichungsrate von Nikotin, was die als bedeutend angenommene Rolle des mesolimbischen Systems in Bezug auf die Nikotinabhängigkeit stützt (Corrigall et al., 1992).

Eine weitere als „Belohnungseffekt“ beschriebene Nikotinfolge ist die Anhebung von Konzentration und Wachheit. Diese Effekte sind möglicherweise der Ausschüttung von Acetylcholin durch Nikotin zuzuschreiben (Balfour, 1990). Die Aktivierung nikotinerger Acetylcholinrezeptoren führt zu einer Freisetzung von Glutamat, was wiederum zu einer Stimulation der Noradrenalinfreisetzung führt (Risso et al., 2004). Durch die Erhöhung von Noradrenalin in dem „Arousal-System“ des Hirnstamms, dem Locus coeruleus, wird das gewünschte Level von Aufmerksamkeit, Wachheit und kognitiver Leistungsfähigkeit beeinflusst (Warburton & Rusted, 1993). Raucher berichten über einen beruhigenden Effekt durch das Rauchen mit ansteigendem Verlangen in stressreichen Situationen (Pomerleau & Pomerleau, 1987). An Affen konnte beobachtet werden, dass sie ihren Nikotinkonsum in stressreichen Situationen erhöhten (Hutchinson & Emley, 1985).

Andererseits ist der beschriebene psychostimulierende Benefit durch Nikotin in der Literatur keineswegs unumstritten. Andere Arbeitsgruppen (Parrott, 2006) formulieren zu der „Belohnungshypothese“ von Nikotin eine Gegenhypothese, die besagt, dass Nikotin zu

vermehrtem Stressempfinden führt. So zeigen Untersuchungen an Adoleszenten, dass Rauchen häufig mit vermehrten depressiven Gefühlen verknüpft ist, während das Aufgeben des Rauchens zu einer Stimmungsverbesserung führt (Parrott, 2006).

Nikotin führt zu einer Veränderung der Hormonkonzentrationen Kortisol und Prolaktin. Einige Arbeitsgruppen konnten zeigen, dass es nach Gabe von intraperitonealer Nikotininjektion im Tierversuch an Ratten zu einem Anstieg der Kortisolkonzentration im Plasma kommt – zum einen durch die direkte Stimulation der Nebennierenrinde, zum anderen durch Stimulation der Adenohypophyse mit ACTH-Freisetzung (Cam & Bassett, 1983; Seyler et al., 1984). Pickworth und Fant (1998) gehen davon aus, dass es durch cholinerge postsynaptische Bindungen von Nikotin direkt zu einer CRH-Ausschüttung kommt. Um ACTH und Kortisolveränderungen im Plasma nachweisbar zu machen, bedarf es eines intensiven Rauchens. So konnten Gilbert et al. (1992) keine erhöhten Kortisolwerte nach dem Rauchen von zwei Zigaretten (1mg Nikotin/Zigarette) im Abstand von 30 min. feststellen, wurden jedoch zwei Zigaretten im Abstand von 10 min. geraucht (2,4mg/Zigarette), konnten ACTH und Kortisol erhöht nachgewiesen werden. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Kirschbaum et al. (1992). Die wiederholte Aufnahme von Nikotin führt beim Menschen zu einem erhöhten ACTH- und Kortisolspiegel, wobei die Ansprechbarkeit der HPA-Achse abnimmt. (Kirschbaum & Hellhammer, 1994). In der ACTH-Antwort unterscheidet sich die akute Nikotinapplikation von der chronischen Zufuhr. Nach akuter Applikation kommt es zu einer Steigerung der ACTH-Ausschüttung, während aus chronischer Nikotinzufuhr eine verminderte ACTH-Ausschüttung resultiert (Balfour et al. 1986).

Es gibt ausgedehnte Hinweise darauf, dass auch das zentrale serotonerge System in der Lage ist, die HPA-Achse zu aktivieren. Serotoninagonisten, u. a. m-CPP und Ipsapiron, Serotoninwiederaufnahmehemmer und der Serotoninvorläufer L-5-Hydroxytryptophan, führen alle zu einer Freisetzung von ACTH und Kortisol. Serotoninantagonisten sind in der Lage ACTH- und Kortisolanstiege zu verhindern. Kommt es bei Nikotinabstinenz zu einem Abfall der Nikotinkonzentration, führt dies zu einer erhöhten Feuerungsrate der Neurone im „Arousal-System“ des Hirnstamms, dem Locus coeruleus, mit der Folge von Entzugserscheinungen wie Unruhe, Reizbarkeit, Konzentrationsstörungen, Schlafstörungen sowie gesteigertem Appetit. Frederick et al. (1998) konnten in einer Studie von 64 Rauchern beobachten, dass Nikotinentzug mit einem Abfall des Kortisolspiegels einhergeht. Neben den Veränderungen des Kortisolspiegels führt akute Nikotinzufuhr zu einem Anstieg der Prolaktinkonzentration im Plasma (Mendelson et al., 2003), während intermittierende Zufuhr zu einer Inhibition der Prolaktinausschüttung führt. Dieser Mechanismus wird bisherigen Erkenntnissen zufolge über eine Aktivierung nikotinerger Rezeptoren der tubero-

infundibulären Dopaminneurone ausgelöst, was zu einer Ausschüttung des prolaktin-inhibierenden Dopamin führt (Fuxe et al., 1989).

1.2.6 Der Einfluss von Nikotin auf das serotonerge System

Studien der letzten Jahrzehnte konnten nachweisen, dass Nikotin als gut hirngängige, lipophile Substanz Einfluss auf das serotonerge Neurotransmittersystem hat. Dabei scheint es einen Unterschied zu geben, ob Nikotin akut oder chronisch zugeführt wird. Nach akuten Nikotininjektionen in das Gehirn von Ratten konnten vorübergehend erniedrigte Serotoninkonzentrationen im Hippocampus gemessen werden, während chronische Zufuhr zu lokal dauerhafteren erniedrigten Konzentrationen von Serotonin im Hippocampus führte. Auf Verhaltensebene führte die Reduktion des Botenstoffes zu verändertem Bewegungsverhalten (vgl. Balfour et al., 1986; Balfour & Fagerström, 1996). Weiterhin konnte in einem Tierversuch an Ratten nach pränataler Nikotinexposition der Muttertiere bei den Jungen am 15. und 22. postnatalen Tag eine Reduktion im Serotoninumsatz im Mittelhirn, Pons und Medulla sowie im Frontalhirn und Kleinhirn nachgewiesen werden (Muneka et al., 1997). Benwell et al. (1990) konnten infolge der hippocampalen Serotoninreduktion innerhalb einer postmortem Studie an menschlichem Hirngewebe chronischer Raucher einen Anstieg der 5-HT_{1a}-Rezeptordichte in dieser Region nachweisen und vermuten, dass Zigarettenrauch möglicherweise den altersbedingten Verlust hippocampaler Neurone, auf denen die 5-HT_{1a}-Rezeptoren lokalisiert sind, abschwächt.

Weiterhin konnte im medianen Nucleus Raphe, dem Kerngebiet, das für die serotonerge Innervation des Hippocampus verantwortlich ist (Moore & Halaris, 1975), eine Abnahme in der Konzentration von 5-HIAA, dem Abbaumetaboliten von 5-HT, gemessen werden, was möglicherweise ein Hinweis darauf ist, dass Rauchen zu einer verminderten Impulsrate serotonerger Neurone im medianen Nucleus raphe Kerngebiet führt. Rasmussen und Czachura (1997) beobachteten im Tierversuch an Ratten, dass sich die Sensitivität serotonerger Rezeptoren gegenüber dem 5-HT_{1a}-Agonisten 8-OH-DPAT während des Nikotinentzugs nach 12-tägiger chronischer Nikotinzufuhr deutlich erhöhte.

Das Risiko, eine Nikotinabhängigkeit zu entwickeln, könnte in Verbindung mit dem Auftreten einer bestimmten Genvariation für den 5-HT_{2a}-Rezeptor in Verbindung stehen. So konnte die Arbeitsgruppe um do Prado-Lima (2004) an einem Pool von 625 Studienteilnehmern zeigen, dass ein Polymorphismus des 5-HT_{2a}-Rezeptors bei Rauchern mit einer Beibehaltung des Rauchhabitus (Nikotinabhängigkeit) assoziiert ist. Auf der anderen Seite konnten Yasuda et al. (2002) in Experimenten an Mäusen zeigen, dass Nikotinentzug zu einem verminderten Umsatz von Serotonin im Gehirn führt, wobei die Sensitivität der 5-HT₂-Rezeptoren zunahm.

Einen weiteren Zusammenhang scheint es zwischen chronischer – nicht jedoch akuter – Nikotinzufuhr und der Erhöhung der Aktivität von Serotonintransportern im präfrontalen Cortex und Hippocampus, den Hirnteilen, die für die Koordinierung von Gedächtnisinhalten (Hippocampus) und der Informations- und Emotionsverarbeitung (präfrontaler Cortex) zuständig sind, im Tierversuch an Ratten zu geben (Awtry & Werling, 2003). Nikotin als neuroteratogene Substanz kann insbesondere während der bis in die Adoleszenz reichenden Entwicklungsphase des zentralen Nervensystems dasselbige schädigen. In Bezug auf das serotonerge System fanden Xu et al. (2002) im Tierversuch Hinweise darauf, dass sich Zahl und Funktion postsynaptischer Serotoninrezeptoren unter Nikotinexposition verändern und die serotonerge synaptische Funktion schädigen. Die Zusammenschau der Studien weist u. a. eine Vielzahl neuroendokriner Effekte von Nikotin auf, was die Bedeutsamkeit der Untersuchung eines möglichen Nikotineinflusses auf funktionelle Neurotransmitteruntersuchungen unterstreicht.

1.2.7 Rauchen und psychische Erkrankungen

Es ist zu beobachten, dass Stressbedingungen bei Rauchern häufig einen verstärkten Nikotinkonsum hervorrufen. Billings und Moos (1983) konnten zeigen, dass sich besonders starke Raucher hinsichtlich ängstlicher und depressiver Symptome im Vergleich zu Nichtrauchern deutlich auffälliger zeigten.

Die Prävalenz von Rauchern ist bei depressiv Kranken im Vergleich zur Normalbevölkerung deutlich erhöht (Breslau et al., 1993). Weiterhin scheinen die Raucher weniger erfolgreich in der dauerhaften Raucherentwöhnung zu sein, die in ihrer Lebensgeschichte eine Depression aufweisen (Glassman, 1993). Eine große amerikanische Feldstudie (Anda et al., 1990) mit 2963 Teilnehmern zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Depressionen und Rauchen konnte zeigen, dass Depressionen eine wichtige Rolle in der Dynamik des Rauchens spielen. Die Häufigkeit des Rauchens erhöhte sich, wenn der verwendete Depressionsscore (CES-D) anstieg, auch sank die Rate der Abstinenzversuche bei steigendem Depressionsscore.

Ursächlich werden für die Aufrechterhaltung der Nikotinsucht unter anderem Veränderungen im Hippocampus vermutet. Die Veränderungen im serotonergen System könnten im Falle einer Abstinenz für die Auslösung depressiver Symptome verantwortlich sein und so eine bedeutende Rolle in der Aufrechterhaltung bzw. Verstärkung der Nikotinabhängigkeit spielen (Russel, 1990; Hughes et al., 1994). Fowler et al. (1996) maßen bei Rauchern eine im Vergleich zu Nichtrauchern um 40 % niedrigere Aktivität der am Abbau der biogenen Amine beteiligten Monoaminoxidase B. Der zugrunde liegende unklare Mechanismus scheint nicht

auf Nikotin, sondern auf andere noch nicht identifizierte Komponenten im Zigarettenrauch zurückzuführen zu sein. Als Folge lässt sich eine Anhebung des Dopaminspiegels beobachten, Sekundäreffekte auf andere Neurotransmitter wie Serotonin und Noradrenalin sind wahrscheinlich (Jackson, 1994). Berlin et al. (1995) behandelten Raucher mit Moclobemid, einem Monoaminoxidase A-Hemmer und beobachteten eine höhere Nikotinabstinenzrate als unter Placebo.

Es scheint, dass Nikotin auf das neurobiologische Korrelat für Depressionen Einfluss nimmt, aber auch umgekehrt scheinen nicht-depressive Raucher von antidepressiver Medikation zur Verbesserung der Abstinenzrate zu profitieren. Hurt et al. (1997) konnten zeigen, dass die Abstinenzrate von Rauchern (615 Studienteilnehmer) unter sechswöchiger antidepressiver Medikation mit 300 mg Bupropion deutlich höher lag (44,2 %) als nach Verabreichung von Placebo (19 %). Nach einem Jahr waren noch 23,1 % der mit Bupropion behandelten Raucher nikotinabstinent, in der Placebogruppe nur 12,4 %. West (1988) beobachtete, dass Depressionen ein beständiges Symptom im Falle von Nikotinentzug sind. Die in diesem Zusammenhang auftretende Dysphorie scheint bei depressiven Menschen, die aufhören wollen zu rauchen, umso schwerer (Carmody, 1989). Daraus lässt sich folgern, dass die den Nikotinentzug begleitende Dysphorie depressive Menschen eher zur Wiederaufnahme des Rauchens verleitet als nicht-depressive. Kommt es zum Rückfall, erfährt der Raucher eine Verbesserung seiner Stimmung, d. h. Rauchen wird als positiver Verstärker wie ein Medikament eingesetzt (Anda, 1990).

Rauchen korreliert nach bisherigen Ergebnissen nicht nur verstärkt mit depressiven Erkrankungen, sondern auch mit Angststörungen. Im Zusammenhang hat es sich als schwierig erwiesen, dem Nikotin einen deutlich anxiolytischen Effekt nachzuweisen. Breslau et al. (1991) konnten in einer Untersuchung an 1007 jungen Erwachsenen zwischen 21 und 30 Jahren zeigen, dass im Falle einer Nikotinabhängigkeit deutlich höhere Raten von Angststörungen und Depressionen vorlagen. Gleichzeitig wiesen die Betroffenen erhöhte Raten für gleichzeitig vorliegende Alkohol- und Drogenabhängigkeit auf. Nicht-abhängige Raucher wiesen zwar erhöhte Raten für andere Substanzabhängigkeiten auf, jedoch keine im Vergleich zur nicht-rauchenden Kontrollgruppe signifikant erhöhte Häufigkeit von Depressionen und Angststörungen. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Hughes et al. (1986) und Kozlowski et al. (1986).

Etliche Studien konnten einen Zusammenhang zwischen Suizidalität und Rauchen herstellen (vgl. z.B. Hemenway et al., 1993; Doll et al., 1994), doch dünn ist die Datenlage in Bezug auf Rauchen und Suizidalität in der spezifischen Gruppe psychisch erkrankter Patienten. Tanskanen et al. (1998) untersuchten in dieser Fragestellung 1217 an Depressionen erkrankte Menschen und fanden heraus, dass die Wahrscheinlichkeit wenigstens eines

Suizidversuchs bei Rauchern um 100 % höher lag als bei Nichtrauchern. Raucher hatten im Vergleich zu Nichtrauchern ein um 43 % höheres Risiko, schwere Suizidgedanken zu entwickeln. Es bedarf weiterer Untersuchungen, um die in diesen Studien gefundene positive Korrelation zwischen Suizidalität und Rauchen bei psychiatrischen Patienten zu erhärten.

Neben einer Reihe von Untersuchungen zeigt auch die klinische Erfahrung, dass die stärksten Raucher unter den an chronischer Schizophrenie erkrankten Patienten zu finden sind (Glassman, 1993). Einige Autoren vermuten dahinter einen Versuch der Symptomlinderung medikamenteninduzierter, unerwünschter Wirkungen (vgl. z. B. Jarvik, 1991). Unter Berücksichtigung der bereits beschriebenen dopaminergen Wirkungen von Nikotin auf das mesolimbische System, ist der starke Tabakkonsum schizophrener Erkrankter möglicherweise auf eine durch Nikotin induzierte Aktivierung des präfrontalen Cortex zurückzuführen. Es gibt hinreichend Nachweise, dass der präfrontale Cortex bei der Schizophrenie hypoaktiv ist und mit der Negativsymptomatik der Schizophrenie in Verbindung zu stehen scheint (Weinberger et al., 1988). Da antipsychotisch wirksame Medikamente unter anderem durch Dopaminfreisetzung im mesolimbischen System wirksam sind (Ichikawa, 1990), ist der hohe Tabakkonsum an chronischer Schizophrenie Erkrankter möglicherweise auf die durch Nikotin vermehrt induzierte Dopaminfreisetzung zurückzuführen (Glassman, 1993). Es gibt Hinweise darauf, dass die Inzidenz, an Morbus Parkinson zu erkranken, bei Rauchern signifikant reduziert ist (vgl. z.B. Kessler, 1971; Barbeau 1986). In Zusammenschau dieser Untersuchungsergebnisse ist davon auszugehen, dass der vermehrte Tabakkonsum bei psychisch erkrankten Menschen mit neurobiologischen Verschiebungen im Bereich der dopaminergen „Belohnungssysteme“ und der Fähigkeit von Nikotin zusammenhängt, Dopamin freizusetzen.

1.2.8 Neuere Entwicklungen zur Therapie der Nikotinabhängigkeit

Ein bekanntes Zitat von Oskar Wilde lautet: „Das Rauchen aufzugeben, sei die einfachste Sache von der Welt, er hätte es schon tausendmal geschafft.“ Der Prozentsatz der Raucher, die eine erfolgreiche, langfristige Nikotinabstinenz erreichen, ist sehr gering. Nur zwei bis fünf Prozent der Raucher, die ohne Hilfe versuchen, aufzuhören, bleiben Nichtraucher. Ohne die Stimulierung der Nikotinrezeptoren im Gehirn bleibt die Dopaminausschüttung der mesolimbischen Hirnareale mit seinen in Abschnitt 1.2.5 beschriebenen positiven Wirkungen aus und erschwert die Aufrechterhaltung der Abstinenz.

Verschiedenste Therapieansätze haben sich in den letzten Jahren ergeben. Die Nikotinersatztherapie (Nikotinzufuhr mittels Kaugummi, Pflaster, Nasenspray oder Lutschtablette) ist ein Ansatz, bei dem der „Belohnungseffekt“ durch die

Dopaminausschüttung erhalten bleibt. Bewährt haben sich in der Therapie Kombinationsverfahren aus psychotherapeutischen und medikamentösen Ansätzen. Der verhaltenstherapeutische Ansatz beinhaltet eine Motivations-, eine Entwöhnungs- und eine Stabilisierungsphase. Neuere Medikamente sind Bupropion und Vareniclin (bislang nur in den USA zugelassen). Der genaue Wirkmechanismus von Bupropion ist nicht bekannt. Es wird angenommen, dass es die Wiederaufnahme von Noradrenalin und/oder Dopamin hemmt, die Serotonin-Wiederaufnahme jedoch nicht beeinflusst. Die Abstinenzraten unter Bupropion liegen bei 18 % gegenüber 10 % unter Placebo. Vareniclin ist in den USA als neuer Wirkstoff zugelassen, der als partieller Nikotinrezeptoragonist die gleichen Rezeptoren wie Nikotin langfristig besetzt, sodass Zigarettenkonsum zur Wirkungsverstärkung wirkungslos bleibt. Das Medikament scheint zunächst bei hohen Abstinenzraten von 44 % Bupropion überlegen, erreicht jedoch nach einem Jahr nur eine ca. 20 %-ige Abstinenzrate (Jorenby et al., 2006, Oncken et al., 2006).

1.3 Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse

1.3.1 Die Rolle von ACTH und Kortisol innerhalb der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren (HPA)-Achse

Die HPA-Achse ist ein hormoneller Regelkreis, der der Bereitstellung von Kortisol dient. Aus den neurosekretorischen Zellen des Hypothalamus wird u. a. das Corticotropin Releasing-Hormon (CRH) in das Pfortadersystem ausgeschüttet und gelangt so zum Hypophysenvorderlappen (HVL). Dort wird ACTH freigesetzt als entscheidendes Hormon für die Kortisolproduktion der Nebennierenrinde. In einem negativen Feedback-Mechanismus nimmt die Kortisolkonzentration im Blut Einfluss auf die ACTH- und CRH-Sekretion. Die ACTH- und Kortisolausschüttung folgt einer circadianen Rhythmik in zwei- bis dreistündigen Episoden. Der Höchstwert wird in den frühen Morgenstunden erreicht, der Tiefstwert in den späten Abendstunden.

Bei ACTH handelt es sich um ein Proteohormon aus 39 Aminosäuren, das in den basophilen Zellen des HVL produziert wird. In der Zona fasciculata der Nebennierenrinde wird das Glukokortikosteroid Kortisol (Hydrokortison) über mehrere Zwischenstufen aus Cholesterin synthetisiert. In seinem Einfluss auf den Stoffwechsel erhöht Kortisol die Glucosekonzentration im Blut mit diabetogenem Potential, wirkt katabol (gewebeabbauend) durch seine Wirkung auf den Proteinstoffwechsel und lipolytisch (fettabbauend) durch Freisetzung von Fettsäuren aus dem Fettgewebe. Die antientzündlichen und antiallergischen

Eigenschaften sind medikamentös von großem Nutzen. Darüber hinaus regt Kortisol die Magensaftsekretion an mit ulzerogenem Potential, kann zu psychischen Veränderungen führen und verzögert die Wasserausscheidung als mineralokortikoider Effekt. Neben der Aktivierung der HPA-Achse im Rahmen des circadianen Rhythmus sind für die Kortisolausschüttung auch das Ernährungsverhalten, körperliche Aktivität, Stress und Nikotin wichtige Faktoren. Es wurde zwar bereits im Rahmen der neuroendokrinen Effekte von Nikotin in Abschnitt 1.2.5 auf den Zusammenhang zwischen Nikotin und Kortisol eingegangen. Aufgrund der Bedeutung von Kortisol als wichtigem Messparameter soll im Folgenden jedoch ergänzend auf die Kortisolausschüttung durch Nikotin und Stress eingegangen werden.

1.3.2 Veränderungen der HPA-Achse bei Panikstörung

Stress versetzt den Körper in eine Alarmreaktion und führt zu einer Freisetzung von Katecholaminen, die wiederum über eine vermehrte Freisetzung von ACTH zu einer Erhöhung des Kortisolspiegels führen. Da Panik eine Stressreaktion darstellt, soll an dieser Stelle kurz auf einen möglichen Zusammenhang zwischen Panikstörung und denkbaren Veränderungen der HPA-Achse eingegangen werden. Wenngleich einige Autoren nach Provokationstests zur Auslösung einer Panikattacke eine Erhöhung des Kortisolspiegels feststellten (vgl. Charney et al., 1985), konnte der Großteil der Studien nach Provokationen mit Koffein und Natriumlaktat zwar Panikattacken induzieren, jedoch keine Erhöhung des Kortisolspiegels feststellen (vgl. Carr et al., 1986; Gorman et al. 1988; Gorman et al., 1989; Targum, 1992). Die Studienlage liefert hingegen Hinweise darauf, dass die Kortisol- und ACTH-Sekretion nach direkter CRH-Stimulation der HPA-Achse bei Panikpatienten im Vergleich zu Kontrollen deutlich erniedrigt ist. Es wird dabei vermutet, dass es durch die stimulierte CRH-Hypersekretion zu einer Absenkung der Sensitivität hypophysärer CRH-Rezeptoren kommt (Roy-Byrne et al., 1986; Brambilla et al., 1992). Die Studienlage lässt derzeit noch keine klare Aussage darüber zu, ob nun Störungen der HPA-Achse ursächlich für die Panikstörung mitverantwortlich sind, wenngleich sich vermuten lässt, dass sie eine Rolle bei diesem Krankheitsbild spielt.²

² Eine Übersicht über die Rolle der HPA-Achse bei Panikstörung findet sich bei Bandelow (2006).

1.4 Neurotransmittersysteme

1.4.1 Das serotonerge Neurotransmittersystem

Serotonin (5-HT) wurde 1948 zunächst in den Blutplättchen und ein paar Jahre später im Gehirn entdeckt. Seither erlangte 5-HT eine zunehmende Bedeutung im Rahmen der Ursachenerforschung psychiatrischer Krankheitsbilder. Mit ca. 90 % befindet sich die größte Menge von 5-HT in den enterochromaffinen Zellen des Gastrointestinaltraktes, 8-10 % sind in den Thrombozyten enthalten und etwa 1-2 % im zentralen Nervensystem. 5-HT gehört neben den Neuromodulatoren Dopamin, Noradrenalin und Adrenalin zu der Gruppe der biogenen Amine. Es besitzt neben dem Katecholring noch einen Indolring, ist deshalb ein Indolamin und entsteht über Zwischenschritte aus der Aminosäure Tryptophan. Es kommt sowohl im zentralen wie auch im peripheren Nervensystem vor und übernimmt darüber hinaus Funktionen in nichtneuronalen Geweben wie dem Gastrointestinaltrakt, dem kardiovaskulären System und dem Blut. Im zentralen Nervensystem beeinflusst Serotonin eine Vielzahl von Regulationsmechanismen wie Appetit, Temperaturregulierung, Schmerzempfinden, Bewegungsaktivität und Hormonausschüttung. Auch in der Regulierung von Gemütszuständen wie Eu- und Dysphorie, Aggressionen, Sexualverhalten und Schlaf-Wachrhythmus spielt es eine wichtige Rolle.

Bucht et al. (1981) konnten in der Zeit zwischen 24 Uhr und 6 Uhr in einer postmortem Studie im Hypothalamus und im Hippokampus Maximalkonzentrationen an Serotonin nachweisen, was möglicherweise auf eine Beteiligung der Schlaf-Wachrhythmusfunktion hindeutet. Im Gastrointestinaltrakt wird Serotonin in den enterochromaffinen der Magenschleimhaut produziert und gespeichert. Es beeinflusst die Darmperistaltik und den pH-Wert des Magens. Im kardiovaskulären System hat Serotonin vorwiegend vasokonstriktorische Wirkung sowie Einfluss auf die autonome Herzaktivität.

Serotonin ist einer der am längsten bekannten Neurotransmitter und wird mit vielen Krankheiten wie zum Beispiel Depressionen, Angsterkrankungen, Schizophrenie, Essstörungen, Zwangserkrankungen, aber auch somatische Erkrankungen wie arterielle Hypertonie, Migräne und dem Reizdarmsyndrom in Verbindung gebracht. Im Gehirn entspringen die serotonergen Neurone in den Raphekernen der Hirnstammregionen Mesencephalon, Pons und Medulla oblongata. Von dort gibt es viele Projektionen ins limbische System, zum Thalamus, zum Hypothalamus, ins Vorderhirn, ins Kleinhirn und ins Rückenmark. Serotonin dient nur bei etwa 1 % der Nervenzellen des Gehirns als Botenstoff und hat darüber hinaus homöostatische Funktion, indem es exzessive Reize moduliert. Als sogenanntes Modulatorsystem beeinflusst es andere in Verbindung stehende

Neurotransmittersysteme. So hemmt Serotonin das dopaminerge System und auch die erregende Wirkung von Acetylcholin und Glutamat an neokortikalen Neuronen. Darüber hinaus wirkt es durch Stimulierung des inhibitorischen GABA-ergen Systems hemmend. (Morschitzky, 2004, S. 213 - 215). Seine Effekte übt Serotonin über membrangebundene Rezeptoren aus. Zum einen sind dies 14 bislang bekannte verschiedene G-Proteingekoppelte Rezeptoren, die aus sieben Transmembrandomänen bestehen. Zum anderen besteht die 5-HT₃ Rezeptorfamilie aus ligandengesteuerten Ionenkanälen. Die Klassifikation der 5-HT Rezeptoren begann 1957. Inzwischen konnten, klassifiziert nach den Kriterien vergleichbarer Funktionalität, Struktur und Transduktionalität, sieben verschiedene Rezeptorfamilien (5-HT₁ - 5-HT₇) gefunden werden (Hoyer, 2001). Für die vorliegende Untersuchung ist der 5-HT_{2c}-Rezeptor von besonderem Interesse.

1.4.2 Die 5-HT₂-Rezeptorfamilie

Nach dem bisherigen Kenntnisstand wird die 5-HT₂-Rezeptorfamilie in drei verschiedene Subtypen, den 5-HT_{2a}, den 5-HT_{2b} und den 5-HT_{2c} Rezeptortyp unterteilt, die in ihrer Aminosäuresequenz 46-50-prozentig übereinstimmen (Hoyer, 2001). Nach der Bindung des Neurotransmitters an den Rezeptor kommt es zu einer Koppelung dieses Komplexes an das Gq/11 Protein, um über eine vermehrte Inositoltrisphosphat-Hydrolyse zu einer Anhebung des zytosolischen Ca⁺⁺ zu führen. Alle drei Subtypen vermitteln ihre Wirkung über diesen Mechanismus. Unterschiede bestehen hinsichtlich unterschiedlicher Affinitäten für Antagonisten, die zur Klassifikation der Subtypen eingesetzt wurden (Hoyer, 1994). Nach Langzeitbehandlung mit Antidepressiva konnte in mehreren Studien eine Downregulation der 5-HT₂-Rezeptorzahl, begleitet von einer Aktivitätsabnahme der Rezeptoren sowie einer Abnahme der Inositoltrisphosphatproduktion, beobachtet werden (Peroutka und Snyder, 1980). Dies lässt eine Beteiligung dieser Rezeptorfamilie bei depressiven Erkrankungen vermuten.

Da der Schwerpunkt dieser Arbeit auf dem 5-HT_{2c}-Rezeptor liegt, werden die anderen beiden Subtypen an dieser Stelle thematisch nur kurz gestreift. 5-HT_{2a}-Rezeptoren sind in peripheren und zentralen Geweben weit verteilt. Zentral sind sie hauptsächlich im Bereich des Cortex, des Claustrums, des limbischen Systems, des N. Olfactorii und der Basalganglien nachweisbar und führen zu einer Hormonsekretion z.B. von ACTH, Corticosteron, Oxytocin, Renin und Prolactin (Van de Kar et al., 2001). Unter Einsatz von 5-HT_{2a}-Agonisten konnten im Tierversuch Verhaltensveränderungen, wie z. B. vermehrtes Kopfschütteln bei Mäusen, beobachtet werden. Die selektivsten antagonistischen Radioliganden dieses

Rezeptortyps sind Ketanserin und MDL 100907³. Für diesen Subtyp spezifische Agonisten sind bislang noch nicht beschrieben (Hoyer et al., 2001).

Zentral kommt der 5-HT_{2b}-Rezeptor in weniger großem Ausmaß als die anderen beiden Subtypen vor. Duxon et al. (1997a) konnten ihn besonders in der Region des Kleinhirns, des lateralen Septums, des Hypothalamus und der medialen Amygdala nachweisen. Die Aktivierung des Rezeptors durch den spezifischen, agonistischen Radioliganden BW 723C86 via Direktinjektion in die mediale Amygdala bei Ratten hatte anxiolytische Effekte im sozialen Interaktionstest zur Folge (Duxon et al., 1997b). Ein selektiver Antagonist am 5-HT_{2b} Rezeptor ist SB 204741.

1.4.3 Der 5-HT_{2c}-Rezeptor

Der genetische Code für den 5-HT_{2c}-Rezeptor ist auf dem Chromosom Xq24 lokalisiert. 1984 konnte der Rezeptor mittels radioaktiv markiertem 5-HT im Choroidplexus nachgewiesen werden und wurde zunächst als 5-HT_{1c}-Rezeptor eingestuft (Pazos et al. 1984). Aufgrund des pharmakologischen und funktionellen Profils erfolgte 1988 dann die Eingruppierung in die 5-HT₂-Rezeptorfamilie als 5-HT_{2c}-Rezeptor (Hoyer, 1988). Bislang hat man 14 verschiedene Isoformen identifiziert. Der Rezeptor ist mit der höchsten Dichte im Bereich des Plexus Choroideus lokalisiert (Yagaloff und Hartig, 1985). Weiterhin konnte er in signifikanter Dichte im limbischen System und motorischen Arealen (Pazos and Palacios, 1985), sowie in den Basalganglien, dem Globus pallidus, der Substantia nigra (Pazos et al., 1987) und dem N. olfactorius, dem cingulären Cortex, den lateralen Habenula und dem N. Subthalamicus. (Mengod et al., 1990) nachgewiesen werden.

Es wird angenommen, dass der Rezeptor in der Zusammensetzung und Produktion von Liquor eine Rolle spielt (Abramowski et al., 1995). Der Einsatz von selektiven Rezeptorantagonisten wie SB 242084 führte in mehreren Tierversuchen zu anxiolytischen Effekten (Kennett et al., 1997b). Die über den 5-HT_{2c}-Rezeptor vermittelten Effekte Hypophagie und Bewegungsarmut, induziert u. a. durch den Rezeptoragonist m-CPP, sind antagonisierbar durch Substanzen wie Mianserin und Ritanserin (Curzon und Kennett, 1990). Nach Gabe von m-CPP als Agonist mit hoher Sensitivität für diesen Rezeptorsubtyp konnten in verschiedenen Studien charakteristische Verhaltensveränderungen wie eine Abnahme der Aktivität, Appetitverlust und orale Dyskinesien nachgewiesen werden (Kennett et al., 1994, Millan et al., 1997). Weiterhin scheint eine 5-HT_{2c}-Rezeptoraktivierung einen

³ Bei MDL 100907 handelt es sich um eine Substanz, die als atypisches Neuroleptikum antipsychotisch wirksam ist.

inhibitorischen Einfluss auf die im Bereich des frontalen Cortex vorkommende dopaminerge und adrenerge Übertragung zu haben (Millan et al., 1998). Für die vorliegende Arbeit besonders interessant ist die dem 5-HT_{2c}-Rezeptor beigemessene Rolle im Rahmen von Angsterkrankungen. Es kann angenommen werden, dass die angstausslösende Komponente von m-CPP über den 5-HT_{2c}-Rezeptor vermittelt wird (Hoyer et al., 2001). Kahn et al. (1988a) konnte nach einmaliger, oraler Gabe von 0,25mg/kg m-CPP eine vorübergehende Angstverstärkung messen. Weiterhin scheint der Rezeptor bei Migräne, Essstörungen und bei der neuroendokrिनologischen Regulation eine Rolle zu spielen (vgl. Kennett et al., 1989).

1.4.4 Der Serotoninrezeptoragonist m-Chlorophenylpiperazin

Meta-Chlorophenylpiperazin (m-CPP) ist der erste und am meisten eingesetzte 5-HT-Rezeptoragonist im Rahmen von Untersuchungen mit psychiatrischen Patienten zur Erforschung des serotonergen Systems (Kahn und Wetzler, 1991, Broocks et al., 1998). Die Untersuchung derartiger Systeme mittels Gabe einer Testsubstanz werden Provokationstest (Challenge-Tests) genannt. Bei m-CPP handelt es sich um den Hauptmetaboliten des Antidepressivums Thombran® (Trazodon). Er wird sowohl oral als auch intravenös appliziert aufgenommen, ist in der Lage, die Blut-Hirnschranke zu überwinden und stimuliert direkt postsynaptische Serotoninrezeptoren (Murphy, 1990).

Neben Bindungsaffinitäten zu den Rezeptoren 5-HT_{1a/1b/1d}, 5-HT₂ und 5-HT₃, bindet m-CPP am potentesten an den 5-HT_{2c}-Rezeptor (Hoyer, 1988). Über die 5-HT-Rezeptoren hinaus besteht eine weniger hohe Bindungsaffinität an α_2 -adrenerge Rezeptoren (Smith und Suckow, 1985), sowie niedrige Affinitäten für α_1 -, β - und Dopaminrezeptoren (Hamid und Peroutka, 1989). Die Studienlage zeigt zuverlässig wiederholbar, dass bei gesunden Probanden intravenös oder oral verabreichtes m-CPP zu einer vermehrten Ausschüttung von Prolactin, ACTH, Kortisol sowie zu einem Anstieg der Körpertemperatur führt, die durch postsynaptische 5-HT-Rezeptoren vermittelt wird (Aulakh et al., 1988). Der Anstieg von ACTH kommt durch eine m-CPP stimulierte CRH-Ausschüttung zustande, während die vermehrte Kortisolausschüttung auf die erhöhte ACTH-Freisetzung zurückzuführen ist. Dieser Effekt ist durch Dexamethason gänzlich antagonisierbar (Calogero et al., 1990).

Durch zahlreiche Tierversuche reproduzierbar scheint m-CPP über suprahypophysäre Mechanismen und den mediobasalen Hypothalamus zu einer vermehrten Prolaktinsekretion zu führen (Garthwaite und Hagen, 1979). Wurden hingegen im Bereich des dorsalen Nucleus Raphe, einem Ort mit hoher Dichte serotonerger Neurone, und des mediobasalen Hypothalamus Läsionen gesetzt, konnte kein Prolaktinanstieg nachgewiesen werden (Advis et al., 1979). Die Prolaktin-, Kortisol- und Temperaturantwort auf m-CPP kann durch den 5-

HT₁-/5-HT₂-Antagonisten Metergolin geblockt werden. Die Datenlage zu weiteren Effekten nach Gabe von m-CPP ist inkonsistent. Dabei spielen unter anderem Verabreichungsform (intravenös oder oral), Höhe der Dosis, das ausgewählte Probandenkollektiv (gesund oder psychisch erkrankt) und auch das Studiendesign eine Rolle. Mueller et al. 1986 fanden nach oraler m-CPP Gabe von 0,75mg/kg einen signifikanten Anstieg der Körpertemperatur. Als Ursache vielfach beobachteter hyperthermer Effekte nach Gabe von m-CPP im Tierversuch, wird eine Aktivierung serotonerger Bahnen im anterioren Hypothalamus als zentralem Mechanismus zur Temperaturanhebung vermutet (Myers and Waller, 1978). Die Arbeitsgruppe um Schwartz et al. (1995) beobachtete hingegen eine anfängliche hypotherme Phase, der nach 90 min. eine hypertherme Phase folgte. Puls und Blutdruck blieben unbeeinflusst. In höheren oralen Dosen (1,5 - 2,5mg/kg) konnten verzerrte Sinneswahrnehmungen und Gefühle von Derealisation beobachtet werden.

Gesunde Probanden vertragen m-CPP im Allgemeinen in einer oralen Dosis bis 0,5mg/kg gut. In signifikanter Häufigkeit berichteten Probanden jedoch von Nebeneffekten wie milder Übelkeit und Kältegefühl sowie einer belebenden Stimmungsaufhellung (Aktivierungs-Euphorie) und einer erhöhten Ängstlichkeit (vgl. z.B. Mueller et al., 1985). Patienten mit Panikstörung reagieren bereits auf orale Dosen von 0,25mg/kg bzw. 0,1mg/kg intravenös in signifikanter Deutlichkeit mit Panikattacken (Kahn et al., 1988a; Charney et al., 1987). Die in ihrer angstverstärkenden Wirkung der oralen Applikation vergleichbare jedoch deutlich niedrigere intravenöse m-CPP-Dosis bei Panikpatienten führten Kahn et al. (1988a) auf schneller und höher erreichbare Spiegel im Gehirn zurück. Die auffallende Angstverstärkung bei Panikpatienten nach Gabe des selektiven 5-HT-Agonisten lassen eine Hypersensitivität, insbesondere der 5-HT_{2c}-Rezeptoren bei Patienten mit Panikstörung, vermuten. Dass auch gesunde Probanden in Abhängigkeit von der m-CPP Dosis von vermehrtem Angstempfinden berichten, scheint an einem von Kahn et al. (1988a) benanntem Schwellenphänomen bzgl. der Ansprechbarkeit der 5-HT-Rezeptoren zu liegen.

1.4.5 Die Rolle von Serotonin im Rahmen von Angststörungen unter besonderer Berücksichtigung der Panikstörung

In der Pathogenese von Angsterkrankungen oder Depressionen scheinen serotonerge Transmittersysteme eine wichtige Rolle zu spielen. Die Applikation von Serotonin oder Serotonin-Agonisten führt zu Angsterleben. Auf der anderen Seite ließ sich im Tierversuch nachweisen, dass nach Blockade der 5-HT Synthese, z.B. durch Substanzen wie Parachlorophenylalanin oder durch gezielte Zerstörung von 5-HT Neuronen (durch 5,7 Dihydroxytryptamin) im Tierversuch, Angstreduktionen zu beobachten waren (vgl. Kahn et

al., 1988b). Neueste Studien geben Hinweis darauf, dass genetische Veränderungen des 5-Hydroxytryptamintransporters (5-HTT), der Serotonin im synaptischen Spalt durch Entfernung reguliert, zu emotional verändertem Verhalten bei Mäusen führt (Zhao et al., 2006). Der 5-HT_{2a}-Rezeptor scheint eine wichtige Rolle in konfliktverursachten Angstsituationen zu spielen. So resultierte aus einer umfassenden Zerstörung der 5-HT_{2a}-Rezeptor-Signale bei Ratten ein anxiolytischer Effekt in angstverursachenden Konfliktsituationen, während eine Wiederherstellung der 5-HT_{2a}-Rezeptor-Signale zu einer Normalisierung konfliktverursachten Angstverhaltens führte (Weisstaub et al., 2006).

1.4.6 Funktionelle Neurotransmitteruntersuchungen in der Serotoninforschung

Um Aussagen über den Funktionszustand der Neurotransmittersysteme machen zu können, eignet sich die Bestimmung eines Metabolitenspiegels aufgrund des komplexen Ineinandergreifens der zentralen Systeme wenig. Daher wurde von verschiedenen Arbeitsgruppen (Kahn et al., 1994, Lesch et al., 1990) ein dynamischer Untersuchungsansatz entwickelt, um eine Aussage über den funktionellen Status der serotonergen Neurotransmittersysteme machen zu können. Bei diesem Untersuchungsdesign wird die Reagibilität des serotonergen Systems ähnlich einem multisynaptischen Reflexbogen untersucht. Nach Verabreichung eines 5-HT-Agonisten werden die mit Serotonin in Verbindung stehenden Effekte wie ACTH-, Kortisol-, und Prolaktinfreisetzung gemessen. Kommt es zu einer verstärkten Stimulationsantwort, wird dies auf eine erhöhte Anzahl oder Empfindlichkeit postsynaptischer Rezeptoren zurückgeführt. Ist die Reaktion vermindert, ist von einer Rezeptorhyposensitivität auszugehen (Kahn und Wetzler, 1991). Daneben werden auch körperliche und psychische Symptome protokolliert, die im Vergleich zur Placebobedingung ebenfalls als Hinweise auf eine veränderte Reaktionsbereitschaft des jeweiligen Rezeptorsystems gelten können.

1.5 Zum Krankheitskonzept der Panikstörung und Agoraphobie

1.5.1. Definition der Krankheitsbilder und Symptombeschreibung

Die Panikstörung wurde als eigenständiges Krankheitsbild 1980 in das amerikanische, operationalisierte, psychiatrische Diagnoseschema (Diagnostic and Statistical Manual of

Mental Disorder (aktuell DSM- IV) und 1990 in das internationale Diagnoseschema der Weltgesundheitsorganisation (International Codex of Diseases, aktuell ICD-10) aufgenommen. Es handelt sich dabei um eine Angststörung, die von wiederholten, unerwarteten Panikattacken geprägt ist. In Abgrenzung zu phobischen Angststörungen wie z. B. der Agoraphobie sind die Panikattacken nicht auf bestimmte Situationen begrenzt, sondern treten plötzlich und unerwartet auf. Die erste Panikattacke tritt häufig im entspannenden Nachklang emotionaler oder körperlicher Stresssituationen bzw. chronischer Konfliktsituationen auf. Das Angstempfinden verselbständigt sich im Laufe der Zeit, so dass es – als wichtiges Symptom der Panikstörung - zu einer permanenten Angst vor der nächsten Panikattacke kommt (die sog. Angst vor der Angst oder Erwartungsangst). Per definitionem treten bei Vorliegen dieses Krankheitsbildes binnen eines Monats mehrere, schwere, vegetative Angstanfälle auf.

Eine Panikattacke zeichnet sich durch eine maximal ein bis zwei Stunden dauernde Episode aus, die als subjektiv sehr bedrohlich empfunden wird und durch körperliche Symptome wie Herzrasen, Schwitzen, Zittern, Erstickungsgefühle, Atemnot, Schwindel, Übelkeit, Derealisation, Depersonalisation, Angst, verrückt zu werden, Angst zu sterben, Parästhesien und Hitzewallungen/Kälteschauer gekennzeichnet ist. Infolge des empfundenen Stresses kann es zu einem Anstieg der Körpertemperatur kommen. Mindestens vier der genannten Kriterien sind zur Diagnosestellung erforderlich. Die durchschnittliche Dauer des Angstanfalls liegt bei 30 Minuten, wobei der Höhepunkt häufig bereits nach 10 Minuten erreicht wird.

Nach dem ICD-10 fällt die Agoraphobie, die unterteilt wird in Agoraphobie mit Panikstörung und ohne Panikstörung zusammen mit den sozialen Phobien und den spezifischen Phobien unter die Rubrik „Phobische Störung“, während die Panikstörung in den Bereich der sonstigen Angststörungen fällt. In dem amerikanischen Diagnoseschema DSM IV ist die Panikstörung der Agoraphobie übergeordnet. Sie wird klassifiziert in Panikstörung mit Agoraphobie und ohne Agoraphobie. Über den Zusammenhang dieser beiden Störungen besteht eine kontroverse Debatte. Viele klinische Studien unterstützen die Ansicht einer hohen Assoziation von Agoraphobie und Panikattacken. Dabei besteht aus klinischer Sicht Grund zu der Annahme, dass Panikattacken häufig primär im zeitnahen Zusammenhang mit der Entwicklung einer Agoraphobie auftreten (vgl. Garvey & Tuason, 1990).

Etwas anders sieht die Datenlage hinsichtlich epidemiologischer Studien aus. In der Epidemiological Catchment Area Studie (ECA) des National Institute of Mental Health lag die 6-Monats-Prävalenz der Panikstörung mit 0,85 % deutlich unter der Rate von 3,4 % für die Agoraphobie (Regier et al., 1990). 64 % der ECA-Probanden mit Panikstörung erfüllten nicht die Kriterien einer Agoraphobie und nur ein Anteil von ca. 7 % der Probanden mit Agoraphobie wies auch eine Panikstörung auf (Eaton et al., 1991). Die Diskrepanz

epidemiologischer und klinischer Daten mag eine wichtige Rolle in der Diskussion um eine Weiterentwicklung in der Klarheit der Klassifikation sein. Die Inanspruchnahme des Gesundheitssystems differiert in Abhängigkeit von der jeweils vorliegenden Komorbidität. So suchen Patienten mit einer Agoraphobie ohne Panikattacken seltener professionelle Hilfe als Patienten mit Panik und Agoraphobie. Unbestritten hoch sind jedoch die Komorbiditätsraten zwischen Agoraphobie und Panikstörung, wenn auch der Zusammenhang der beiden Krankheitsbilder bzw. die nosologische Abgrenzung nicht übereinstimmend geklärt ist (vgl. Isensee, 2002, S. 53 - 55). Vereinfachend wird in dieser Arbeit der Begriff Panikstörung benutzt unabhängig davon, ob zeitgleich eine Agoraphobie vorlag oder nicht.

1.5.2 Epidemiologie

Angststörungen gehören zu den häufigsten psychischen Erkrankungen in der Normalbevölkerung. Die großen epidemiologischen Studien der letzten Jahre schätzen die Häufigkeit der Lebenszeitprävalenz der für diese Arbeit besonders interessierenden Panikstörung vergleichbar stabil auf Werte um 2 % (vgl. Epidemiological Catchment Area (ECA)-Studie, Regier et al. 1990; National Comorbidity Survey (NCS)-Studie, Kessler et al. 1994). Die Studie über die Häufigkeit von Panikattacken und Panikstörung mit bzw. ohne Agoraphobie des „National Comorbidity Survey (NCS)“ (Kessler et al., 2006) mit 9282 Teilnehmern ergab eine Lebenszeitprävalenz von 22,7 % für isolierte Panikattacken ohne Agoraphobie und von 0,8 % mit Agoraphobie. Die Lebenszeitprävalenz der Panikstörung ohne Agoraphobie lag bei 3,7 %, mit Agoraphobie bei 1,1 %. Die Geschlechterverteilung liegt bei der Panikstörung bei einem Verhältnis von 2:1 (w/m), der Mittelwert für den Krankheitsbeginn bei 24 Jahren. Im hohen Alter tritt das Krankheitsbild nur sehr selten auf.

1.5.3 Ätiologie

In der Erforschung der Ursachen der Panikstörung spielen heute psychosoziale, biologische und genetische Faktoren eine wesentliche Rolle. Zwillingsstudien und familiengenetische Studien geben übereinstimmend Hinweis sowohl auf eine familiäre Häufung von Panik als auch auf eine genetisch bedingte Ursache. Monozygote Zwillingspaare hatten in den meisten Studien eine deutlich höhere Konkordanzrate als dizygote Paare (vgl. Übersicht der Datenlage bei Isensee, 2002, S. 28 - 31).

In Anlehnung an Morschitzky (2004, S. 191 - 222) soll hier im Überblick auf die biologischen Faktoren von Angst/Panik eingegangen werden. An der Angstentstehung sind auf Neurotransmitterebene das GABA-erge, das serotonerge, das noradrenerge, das dopa-

minerge, das Cholecystkinin- sowie das Glutamatsystem beteiligt. Als Ursache der Angstenstehung wird eine Dysfunktionalität der Neurotransmittersysteme angenommen. Zum einen vermutet man im adrenergen und serotonergen System eine erhöhte Aktivität bzw. Reaktivität. Zum anderen spielt das inhibitorische Transmittersystem, besonders die Gamma-Aminobuttersäure (GABA) als inhibitorischer Neurotransmitter, nach derzeitigem Kenntnisstand eine nicht unerhebliche Rolle. GABA öffnet die Ionenkanäle der neuronalen Membranen und bewirkt dadurch eine Hyperpolarisierung der Neuronen und somit eine Erhöhung ihrer Reizschwelle, wodurch die Angst verringert werden kann. Es wird vermutet, dass abnormale endogene Liganden bei Patienten mit einer Panikstörung existieren, entweder ein Zuviel an anxiogenen Liganden bzw. ein Mangel an anxiolytischen Liganden.

Auf anatomischer Ebene ließen Provokationsstudien erkennen, dass dem Locus coeruleus – neben den Raphekernen im Hirnstamm und dem limbischen System – eine zentrale Bedeutung zukommt. Dieses im Hirnstamm angesiedelte Kerngebiet mit der höchsten Konzentration noradrenerger Neuronenverbände ruft bei Stimulierung Gefühle der Angst hervor. Neurone des Locus coeruleus können einerseits durch Koffein, andererseits auch durch CO₂ sowie Cholezystkinin und Alpha-2-Antagonisten stimuliert werden. Die Bedeutung des serotonergen Systems für die Panikstörung wurde nicht zuletzt durch die Behandlungserfolge mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) bestätigt. So konnten verschiedene Studien einen Zusammenhang zwischen Serotonin und Panikstörung nachweisen durch das gut angstlösende Potential des Medikaments (vgl. Bell & Nutt, 1998, Humble & Wistedt, 1992). Neugers et al. (2002) konnten nach Gabe des selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmers Citalopram eine Reduktion des Depressivitäts- und Angstscores um 75 % im Anschluss an die 6-monatige, medikamentöse Behandlung nachweisen. Auf metabolischer Ebene können pH-Wert Veränderungen zu einer Reizung zentraler Chemorezeptoren im Bereich des Locus coeruleus führen und Angst auslösen. Dieser Zusammenhang wird in Provokationstests für Panikreaktionen in Form von Natriumlaktatinfusionen oder Kohlendioxidinhalationen genutzt.

Auf psychosozialer Ebene scheint erlebte Trennungsangst in der Kindheit mit der Entstehung einer Panikstörung im Zusammenhang zu stehen (Klein, 1964). Isensee (2002, S. 249) konnte zeigen, dass Trennung/Scheidung der Eltern, jedoch nicht Tod eines Elternteils einen Risikofaktor darstellt. Weiterhin fand sie übereinstimmend mit Vorgängerstudien, dass das Konstrukt der sog. Verhaltens-Inhibition gegenüber dem Unvertrauten (*Behavioral Inhibition to the unfamiliar* (BI)) einen wichtigen Prädiktor darstellt. Diese Verhaltens-Inhibition definiert einen Temperamentsfaktor, der eine Tendenz beschreibt, in neuen Situationen eher mit Angst, vermindertem Explorationsverhalten oder Rückzug zu reagieren. Weitere allgemein anerkannte wichtige Prädiktoren für das Entstehen einer Panikstörung sind ein niedrig

ausgeprägtes Selbstwertgefühl, sowie ein emotional ablehnender oder aber überbehütender Erziehungsstil.

1.5.4 Verlauf der Erkrankung

Der Erkrankungsbeginn der Panikstörung liegt durchschnittlich zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr. Panikstörungen haben oft einen jahrzehntelangen Verlauf. Liegt gleichzeitig eine Agoraphobie vor, ist die Prognose ungünstiger. Spontanremissionen sind sehr selten, so zeigten nur 14,3 % der Probanden mit Panikstörung nach sieben Jahren eine Spontanremission. Der Münchner Verlaufsstudie (Wittchen, 1991) zufolge kam es zu einem chronischen Verlauf, wenn die Störung über ein Jahr ohne entsprechende Behandlung bestand. 14,3 % der Panikpatienten erreichten eine Spontanheilung. Bei unbehandelter Panikstörung entwickelten 71,4 % eine depressive Störung, 50 % einen Alkoholmissbrauch und 28,6 % einen Medikamentenmissbrauch. 30 % der Panikpatienten sind nach 6 - 10 Jahren Behandlung symptomfrei, 40 - 50 % sind gebessert und 20 - 30 % unverändert, bzw. verschlechtert. Bei meist gleichzeitig vorliegender, komorbider Depression kommt es in 10 % der Fälle zu schweren Verläufen mit sozialer Isolierung und Einschränkung der Arbeitsfähigkeit.

1.5.5 Komorbidität

Die Panikstörung korreliert mit anderen psychiatrischen Krankheitsbildern in unterschiedlicher Häufigkeit. Die Komorbiditäten mit anderen Angststörungen sehen wie folgt aus: Bei 30 - 44 % der Panikpatienten liegt gleichzeitig eine soziale oder spezifische Phobie vor, bei 30 % eine generalisierte Angststörung und bei 13 % eine Zwangsstörung (Angst, 1998). Eine hohe Assoziation besteht mit depressiven Störungen. Bei bis zu drei Viertel aller Panikpatienten tritt zusätzlich eine affektive Störung, vorwiegend depressiver Art auf. Eine komorbide Depression beeinflusst die Schwere der Panikstörung deutlich. So war die Symptomanzahl einer Panikattacke der Probanden der NCS-Studie bei komorbider Depression signifikant erhöht. Die großen epidemiologischen Studien hierzu sind im Überblick bei Isensee (2002, S. 56) nachzulesen. Es scheint ein erhöhtes Vorkommen der Panikstörung bei Alkoholkrankheit zu geben, wenngleich die Studienergebnisse inkonsistent sind. Kushner et al. (2000) geht von einer Interaktivität zwischen Angst und Alkoholkonsum aus als „bidirektionalem Zusammenhang mit möglicherweise komplexer Interaktion“.

Wie im Abschnitt 1.2.5 bereits ausgeführt besteht ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Panikstörung bei Nikotinabhängigkeit (Breslau et al., 1991) und ausgeprägtere Entzugssymptome wie Unruhe, Ablenkbarkeit und Nervosität bei zeitgleichem Vorliegen

einer Panikstörung (Breslau et al., 1992). Dabei kann keine Aussage darüber gemacht werden, ob Rauchen das Risiko für Panik erhöht oder umgekehrt. Um die Kausalität zu klären, untersuchten Breslau und Klein (1999) eine Stichprobe von knapp 4500 Probanden, die sich aus zwei epidemiologischen Studien (1. The Epidemiologic study of Young adults in southeast Michigan und 2. The National Comorbidity Survey Tobacco Supplement) speiste und kamen zu dem Ergebnis, dass Rauchen das Risiko für Paniksymptome erhöht, nicht jedoch umgekehrt. Die Studie von Amering et al. (1999) mit 102 Panikpatienten wies mit 72 % eine sehr hohe Rate von Rauchern auf. Ausnahmslos alle Raucher hatten vor der ersten Panikattacke mit ihrem Zigarettenkonsum begonnen. Interessanterweise hatten 55 % ihren Zigarettenkonsum aufgrund der Panikanfälle reduziert, weitere 26 % hatten ihn ganz eingestellt, während nur 19 % stärker rauchten als vorher. Als kontrovers diskutiertes Erklärungsmodell für den Risikofaktor Rauchen zur Entstehung der Panikstörung entwickelten Breslau und Klein (1999) die sog. False-Suffocation-Alarm Theorie. Dabei gehen sie davon aus, dass bei Panikpatienten die Schwelle für Erstickungsgefühle abnorm erniedrigt ist und Panikattacken als falscher Erstickungsalarm zu sehen sind. Das respiratorische System sei von besonderer Relevanz, da es durch das Rauchen besonders in Mitleidenschaft gezogen sei. In Zusammenschau der Studien gibt es deutliche Hinweise darauf, dass Rauchen einen Risikofaktor für die Entstehung von Panik darstellt.

1.5.6 Therapie der Panikstörung

Die Therapie der Panikstörung umfasst pharmakologische und psychotherapeutische Behandlungsverfahren. 70 - 90 % der von Panikstörung betroffenen Patienten profitieren von dem Einsatz des trizyklischen Antidepressivums Imipramin. In den letzten Jahren wurden einige Studien publiziert, die eine gute Wirksamkeit der selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI) Citalopram und Escitalopram hinsichtlich der agoraphobischen Symptome und der Panikattacken belegen konnten (vgl. z. B. Stahl, 2000; Seedat et al., 2003). Die Ansprechbarkeitsrate hinsichtlich der Paniksymptomatik lag bei bis zu 86 %, bei 63 % konnte eine komplette Remission erreicht werden. Hinsichtlich der Verträglichkeit sind die SSRI den tricyclischen Antidepressiva überlegen. Da Antidepressiva initial die Angstsymptomatik verstärken können, ist oft eine Kombination mit einem Benzodiazepin sinnvoll. Auf eine längere Gabe eines Benzodiazepins sollte aufgrund des Abhängigkeitspotentials verzichtet werden. Auf psychotherapeutischer Ebene sind verhaltenstherapeutische Verfahren die Therapie der Wahl. Mit dem Ziel, den Teufelskreis zwischen Angst und Flucht- bzw. Vermeidungsverhalten zu unterbrechen und Hilfsstrategien im aktiven Umgang mit Angstreaktionen zu entwickeln, werden Expositionsverfahren,

kognitive Verfahren und Entspannungsverfahren eingesetzt. In ihrer Wirksamkeit am besten belegt ist die Kombinationstherapie von Verhaltenstherapie und Psychopharmakotherapie.

1.6 Fragestellung und Hypothesen

Im vorhergehenden Theorieteil wurde insbesondere in den Abschnitten 1.2 - 1.4 auf den neuroendokrinen Einfluss von Nikotin eingegangen. Wie in Abschnitt 1.2.6 beschrieben, weist anhand der Studienlage viel darauf hin, dass Nikotin zu einer veränderten Reaktionsbereitschaft des serotonergen Rezeptorsystems führt. Es fehlen bisher Studien, die funktionelle Neurotransmitteruntersuchungen kritisch daraufhin beleuchten, ob ein vorliegender Raucherstatus für die Datenerhebung von Relevanz sein könnte. Möglicherweise führt die fehlende Einteilung in Raucher und Nichtraucher zu einer Verzerrung der neuroendokrinen Ergebnisse. Die Bedeutung der vorliegenden Studie liegt in der Unterscheidung von Rauchern und Nichtrauchern im Rahmen der Untersuchung des serotonergen Systems zum einen bei Patienten mit Panikstörung, zum anderen bei gesunden Probanden. Schwerpunktmäßig soll dabei untersucht werden, ob sich die Reaktionsantworten nach Gabe von meta-Chlorophenylpiperazin bei Rauchern und Nichtrauchern unterscheiden. Dies dient als Hinweis auf eine durch Rauchen bedingte veränderte Sensitivität des 5-HT_{2c}-Rezeptors.

Hierzu soll die folgende Hypothese geprüft werden:

Hypothese: Chronischer Tabakkonsum führt sowohl bei Patienten mit Panikstörung als auch bei gesunden Kontrollpersonen zu verminderten psychischen und neuroendokrinen Reaktionsantworten nach Stimulation mit dem 5-HT_{2c}-Agonisten meta-Chlorophenylpiperazin.

2. Methodik

2.1 Einteilung der Gruppen

Die vorliegende Arbeit ist Bestandteil eines größeren Forschungsprojektes, in deren Zentrum die Untersuchung serotonerger Neurotransmittersysteme und deren Veränderungen unter Einsatz neuer, therapeutischer Behandlungsstrategien wie Ausdauertraining bei Patienten mit Panikstörung und/oder Agoraphobie steht (vgl. Brooks, 1997).

Dem ersten Teil dieser Arbeit wurden Daten einer unter anderer Fragestellung abgeschlossenen Studie des Gesamtforschungsprojektes (Brooks et al., 1998, Brooks et al., 1999) zugrunde gelegt. An der Studie hatten 39 Patienten mit Panikstörung teilgenommen, deren Daten nun unter der Fragestellung analysiert wurden, ob sich Patienten, die gleichzeitig Raucher sind ($n = 17$) in den Ergebnissen serotonerger Funktionstests von Patienten, die Nichtraucher sind, unterscheiden ($n = 22$).

In einem zweiten Teil dieser Arbeit wurden 24 gesunde Probanden (jeweils 12 Raucher und 12 Nichtraucher) nach dem Kriterium Raucher- oder Nichtraucherstatus ausgewählt und unter der Fragestellung möglicher Unterschiede zwischen Rauchern und Nichtrauchern hinsichtlich neurobiologischer und psychischer Effekte im Rahmen serotonerger Funktionstests untersucht.

2.2 Auswahl von Studienteilnehmern mit Panikstörung und gesunden Probanden

2.2.1 Rekrutierung der Studienteilnehmer

Die 39 Patienten wurden über die Angstambulanz der Universitätsklinik Göttingen rekrutiert und über Inhalte und Ziele der Studie ausführlich in mündlicher und schriftlicher Form in Kenntnis gesetzt. Es erfolgte eine schriftliche Einwilligung zur Teilnahme an dem Projekt. Bei gleichem Procedere und gleichen Ausschlusskriterien sowie bei vergleichbarem Geschlechts- und Altersprofil erfolgte die Rekrutierung der 24 gesunden Probanden über Aushänge und Zeitungsannoncen. Als Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie für gesunde Raucher wurde ein Zigarettenkonsum von mindestens 20 Zigaretten pro Tag

festgelegt. Bei nicht-rauchenden, gesunden Probanden war eine mindestens zweijährige Tabakkonsumabstinenz Voraussetzung. Für die Teilnahme an den Funktionstests wurde eine Aufwandsentschädigung von 300 DM gezahlt.

2.2.2 Diagnostik und Voruntersuchung

Nach Durchführung eines strukturierten, diagnostischen Interviews (Wittchen et al., 1991) zur Diagnoseabsicherung durch einen erfahrenen Psychiater wurde 39 Patienten mit nach DSM IV und ICD 10 Kriterien klassifizierter Panikstörung die Teilnahme an der Studie angeboten. Zur Erfassung der Symptomschwere der Erkrankung wurden folgende psychometrische Skalen verwendet: die *Hamilton Anxiety Scale* (HAMA) (Hamilton 1969), die *Panik- und Agoraphobie-Skala* (PAS) (Bandelow et al., 1995), die *Clinician-rated Global Improvement-Skala* (CGI) (NIMH, 1976), der *Fear Questionnaire* (FQ) (Marks and Matthews, 1979), das *Beck Angst-Inventar* (BAI) (Beck et al., 1988), das *Beck Depressions-Inventar* (BDI) (Beck et al., 1961) und die *Montgomery-Asperg-Depression-Rating Scale* (MADRS) (Montgomery und Åsperg, 1979). Vor dem jeweiligen Testbeginn wurden weitere Voruntersuchungen durchgeführt. Die Studienteilnehmer wurden durch den betreuenden Arzt körperlich untersucht. Es wurde ein EKG angefertigt, sowie eine Untersuchung des Urins auf Benzodiazepinspuren und andere Drogen. Durch eine Blutentnahme wurden Nieren-, Leber-, Pankreas, Schilddrüsen- und hämatologische Parameter bestimmt.

2.2.3 Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien waren aktueller Suchtmittelmissbrauch und Alkohol- oder Drogenabhängigkeit, akute Suizidalität, medizinische Kontraindikationen gegenüber der Einnahme von Antidepressiva, das Vorliegen bestimmter psychischer Erkrankungen wie affektive oder schizophrene Psychosen und schwerwiegende internistische, neurologische körperliche Erkrankungen, klinisch relevante, abnorme Laborwerte, Schwangerschaft und Stillzeit, Körpergewicht < 80% des Idealgewichtes nach BMI und das Vorliegen einer Anorexia oder Bulimia nervosa, Dauermedikation mit Schilddrüsenpräparaten oder β -Blockern, Einnahme psychoaktiver Substanzen und Kontraindikationen gegen sportliches Laufen wie Gelenkschäden oder Herz-Kreislaufkrankungen. Zur Sicherung der genannten Ausschlusskriterien fanden bei allen Studienteilnehmern Voruntersuchungen statt. Sie bestanden aus Routine-Laboruntersuchungen (Kontrolle der hämatologischen, Leber-, Nieren-, Pankreas - und Schilddrüsenparameter), ein Drogen- und Benzodiazepinscreening im Urin, Blutdruckkontrollen, einer körperliche Untersuchung durch den betreuenden Arzt und einem EKG.

2.2.4 Aufklärung über unerwünschte Wirkungen

Durch Einsatz in vielen Studien konnten mit der Testsubstanz Meta-Chlorophenylpiperazin, der Hauptmetabolit des Antidepressivums Thombran® (Trazodon), langjährige Erfahrungen gesammelt werden (vgl. z. B. Murphy et al., 1989). Dabei hat sich m-CPP als eine Substanz ohne ernsthafte Begleiterscheinungen erwiesen. Über mögliche Nebenwirkungen wie Übelkeit, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Angst- und Hitzegefühle, Benommenheit und dysphorische oder euphorische Stimmung (vgl. auch Abschnitt 1.4.3) wurden die Patienten in Kenntnis gesetzt. Auf das erhöhte Risiko, unter m-CPP bei bekannter Migräneauamnese einen Migräneanfall zu entwickeln, wurde ebenso hingewiesen wie auf die in der Regel gute Behandelbarkeit durch effektive Migränemedikamente, die zur Hand waren. Ein sicherer Empfängnisschutz musste bei weiblichen Studienteilnehmerinnen bestehen. Weiterhin wurden die Studienteilnehmer auf das mögliche, jedoch selten auftretende Risiko einer Entzündung der Vene durch das Legen der Braunüle hingewiesen.

2.3 Ablauf des Serotonergen Funktionstests mit meta-Chlorophenylpiperazin (m-CPP) und Placebo

In dieser Studie wurde das serotonerge System untersucht, indem anhand eines Provokationstests durch orale Gabe von m-CPP, Ipsapiron und Placebo als Bezugsgröße an drei Provokationsnachmittagen eine Aussage über die Reagibilität serotonerger Rezeptoren, insbesondere des 5-HT_{2c}-Rezeptors, gewonnen wurde. Als neuroendokrinologische Funktionsgrößen dienten Kortisol und Prolaktin, sowie Körpertemperatur und psychische Parameter. Den Studienteilnehmern wurde m-CPP oral in einer Dosierung von 0,4 mg/kg Körpergewicht verabreicht. Reproduzierbar kommt es daraufhin zu einem Anstieg von Kortisol, Prolaktin und der Körpertemperatur. 3-4 Stunden nach oraler Gabe normalisieren sich für gewöhnlich die Effekte. Um jedoch einer möglichen persistierenden Medikamentenwirkung vorzubeugen, wurde zwischen den Provokationstests ein Mindestabstand von 48 Stunden eingehalten.

Die Dosierung von 0,4 mg/kg Körpergewicht unterscheidet sich von der Dosierung früherer Studien. Beispielsweise verwendete Murphy (1989) in der Untersuchung von m-CPP-Effekten eine orale Dosis von 0,5 mg/kg Körpergewicht. Der Grund für die niedrigere Konzentration ist die im Rahmen der Gesamtstudie wichtige, genauere Differenzierung zwischen Panikpatienten und Kontrollpersonen. Unter genauer Einhaltung der Doppel-Blind-Bedingungen wurde an einem der drei Untersuchungsnachmittage ein vom Äußeren völlig identisches Placebo verabreicht. Der Ablauf unterschied sich nicht von den anderen

Provokationstests. Durch die Placebogabe lassen sich im Vergleich Effekte, die durch die Testsubstanz hervorgerufen wurden, von anderen, unspezifischen Effekten unterscheiden. Aufgrund der circadianen Rhythmik von Kortisol wurden die Untersuchungen wegen der ruhigeren hormonellen Baseline auf den Nachmittag gelegt. Die Studie fand in den Räumlichkeiten des Schlaflabors der Psychiatrischen Klinik der Georg-August-Universität Göttingen statt. Die Studienteilnehmer erschienen um 12.30 Uhr. Ihnen stand ein Einzelzimmer in entspannter Atmosphäre zu Verfügung, in dem sie die Testphase nach Protokoll sitzend oder liegend verbrachten. Musik hören und lesen war erlaubt. Während der Untersuchung durfte nicht gegessen und getrunken werden.

Bezüglich des Rauchens gab es zwischen der Gruppe der Panikpatienten und der Gruppe der gesunden Probanden ein unterschiedliches Studiendesign. Nachdem die Auswertung der Daten der Panikpatienten, die während der Untersuchung nicht rauchen durften, den Verdacht nahe legten, dass die Nikotinabstinenz während der Challenge zu einer Veränderung der neuroendokrinen Ergebnisse geführt hatte, durften die gesunden Probanden während der Challenge wie gewohnt rauchen.

Nach Erhebung einer kurzen Anamnese, um die gesundheitliche Fähigkeit an der Studienteilnahme zu ermitteln, erhielten die Studienteilnehmer ein standardisiertes Mittagessen. Um 13.00 Uhr wurde ein Venenverweilkatheter in den rechten oder linken Unterarm gelegt und durch eine Infusion mit 500 ml 0,9%-iger Kochsalzlösung offen gehalten. Der Venenverweilkatheter hat den Vorteil, den Studienteilnehmern Unannehmlichkeiten durch mehrere Blutentnahmen zu ersparen und mindert das Risiko eine Beeinflussung der neuroendokrinen Parameter durch Schmerzen und Stress während der Blutentnahme. Bis 14.00 Uhr war eine Ruhephase, um eventuelle Hormonverschiebungen durch Aufregung in der ungewohnten Situation und durch die Punktion zu normalisieren. Nach einem festgelegten Protokoll begannen um 14 Uhr die Messungen. Ein Doktorand befand sich während der gesamten Testphase in unmittelbarer Nähe, zudem war ein Arzt bei Bedarf binnen weniger Minuten vor Ort. Gemessen wurde zu den Zeitpunkten 14.00 Uhr (- 30 min), 14.30 Uhr (0 min.), 15 Uhr (+ 30 min), 15.30 Uhr (+ 60 min.), 16.00 Uhr (+ 90 min.), 16.30 Uhr (+ 120 min.), 17.30 Uhr (+ 180 min.) und 18.30 Uhr (+240 min.). Zu jedem Messzeitpunkt wurden zunächst in halbstündigen Abständen, dann die letzten beiden Messungen in stündlichen Abständen, folgende Untersuchungen durchgeführt:

- Entnahme von 14 ml Blut (+ 1ml Verwerfblut) zur Bestimmung des Hormonspiegels (Blutentnahmesystem vgl. Geräte- und Materialliste Abschnitt 2.4)
- Messung von Blutdruck, Herzfrequenz und Körpertemperatur

- Selbstrating der psychischen Befindlichkeit mittels zweier Selbstbeurteilungsfragebögen:
 1. der National Institute of Mental Health (NIMH)-Skala Murphy et al., 1989) und 2. des Acute Panic Inventory (API) (Dillon et al., 1987).

Die Blutentnahmen zum Zeitpunkt -30 und 0 min. dienten der statistischen Bestimmung der Baselinewerte. Nach der Blutentnahme wurden die Proben sofort bei 4 °C zentrifugiert und das Serum in 2 ml Eppendorfkaps[®] pipettiert, anschließend bei - 80 °C gelagert. Im Anschluss an die Blutentnahme um 14.30 Uhr erfolgte die Gabe der identisch verpackten Kapseln, die entweder 0,4 mg/kg Körpergewicht m-CPP enthielt oder Ipsapiron oder Placebo. Zum Ende der Untersuchung wurden die Studienteilnehmer noch einmal allgemein nach dem Auftreten von Angstzuständen und Panikattacken gefragt. Um 19 Uhr endete der Untersuchungstag mit einem kleinen Imbiß.

2.4 Geräte- und Materialliste

- Kühlzentrifuge: Firma Hettich Typ 1302 Universal/K2S max. 3000 U/min
- Infusionsbesteck: Firma Codan DIN 58362-IG-P
- Spüllösung: Firma Braun 500 ml Isotone Kochsalzlösung 0,9%
- Venenverweilkatheter: Braunüle Vasofix[®] 1 Größe: 18 G/1 ³/₄ Nr. 04268130
- Blutentnahmesystem: Firma Sarstedt Multi Adapter Nr. 14.1205
- Blutentnahmesystem: Firma Sarstedt Monovette[®] EDTA 7,5 ml Nr. 01.1605.003
- Thermometer: Firma Hartmann digital Nr. 15.20/88
- Kortisolbestimmung: Firma Boehringer Mannheim Immundiagnostica Enzym-Test[®] Kortisol, Best.Nr.1288946
- Prolaktinbestimmung: Firma Boehringer Mannheim Immundiagnostica Enzym-Test[®] Prolaktin, Best.Nr. 1448609

2.5 Messung der Hormonwerte

2.5.1 Messmethodik Enzyme-Linked-Immunosorbent-Assay (ELISA)

Aus den Serumproben wurden die neuroendokrिनologischen Funktionsgrößen Kortisol und Prolaktin mittels des inzwischen verbreiteten ELISA-Verfahrens bestimmt. Diese Methode gehört zu der Gruppe der Immunoassays und unterscheidet sich vom Radioimmunoassay dadurch, dass der Nachweis nicht auf einer Radioaktivitätsmessung, sondern auf einer enzymatischen Farbreaktion basiert. Die Methode ist dem natürlichen Mechanismus des Immunsystems nachempfunden, bei dem gegen eine Substanz, die vom Immunsystem als fremd erkannt wird, Antikörper entwickelt werden, die an das fremde Molekül andocken und es so markieren. Der ELISA ist eine sehr spezifische Methode, Proteine durch zuvor gentechnisch oder zellbiologisch spezifisch entwickelte Antikörper nachzuweisen, indem sie – aufgebracht auf ein Trägermedium – das in der Probe enthaltene Protein herausfischen. Eine im Anschluss zugefügte Enzym-markierte Anti-Antikörperlösung lagert sich an die Immunkomplexe an. Nach Zufügen eines Substrates kommt es zu einer Farbentwicklung. Die Extinktion wird anschließend photometrisch gemessen und ist der Hormonkonzentration proportional.

Zu erwähnen sind mögliche Störfaktoren. So kann es zu einer Kreuzreaktion der Antikörper mit anderen Substraten als den zu untersuchenden kommen. Bei dem Enzymun-Test[®] Kortisol kann es nach Herstellerangaben vorkommen, dass in Seren, die Prednisolon, Triamcinolon, Sulpirid und Betamethason enthalten, fälschlicherweise zu hohe Kortisolwerte gemessen werden. Signifikant sind die Kreuzreaktionen bezogen auf Kortisol: für Prednisolon 59,4 %, für 21-Desoxycortisol 12,9 % und für 6 β -Hydroxycortisol 41,6 %. Die übrigen körpereigenen Steroide liegen im nicht signifikanten Bereich. Die monoklonalen Antikörper, die im Enzymun-Test[®] Prolaktin verwendet werden sind hochspezifisch und damit wenig störanfällig gegen Prolaktin gerichtet. Verzerrungen der Messergebnisse können durch Stillen, Streß, Pharmaka wie Dibenzodiazepine und Phenothiazine, TRH, Östrogene, L-Dopa und Ergotamin-Derivate hervorgerufen werden.

2.5.2 Messung von Prolaktin und Kortisol

Für die Bestimmung der Hormonwerte wurden die Enzymun-Tests Prolaktin (Best.Nr. 1448609) und Kortisol (Best.Nr. 1288946) der Firma Boehringer Mannheim Immunodiagnostica verwendet.

2.6 Psychologische Testverfahren

2.6.1 Funktion psychologischer Testverfahren und Einordnung der verwendeten Skalen in die psychometrischen Methoden

Psychometrische Methoden mittels psychologischer Testverfahren dienen der Messung von Persönlichkeitseigenschaften und Intelligenz. Nach Lienert und Ratz (1998) sind psychologische Tests „wissenschaftliche Routineverfahren zur Untersuchung eines oder mehrerer empirisch abgrenzbarer Persönlichkeitsmerkmale mit dem Ziel einer möglichst quantitativen Aussage über den relativen Grad der individuellen Merkmalsausprägung“. Kategorial lassen sich an Testverfahren grob drei verschiedene Gruppen ausmachen – die Leistungstests, die Persönlichkeitstests und die speziellen Testverfahren. In dieser Studie wurden zur Messung der Befindlichkeit zwei Skalen eingesetzt, die den speziellen Testverfahren zuzuordnen sind. Es handelt sich dabei zum einen um die Acute Panic Inventory (API-) Skala (Dillon et al., 1987), zum anderen um die National Institute of Mental Health- (NIMH-) Skala (Murphy et al., 1989).

2.6.2 Acute Panic Inventory-(API-)Skala⁴

Die API-Skala diente der Erhebung der Paniksymptome während des Untersuchungsnachmittages und wurde von dem Studienteilnehmer zu jedem Messzeitpunkt durch eine Selbstbeobachtung ausgefüllt. Der Test umfasst 17 verschiedene Fragen in vier möglichen Schweregraden (0 = nicht vorhanden, 1 = leicht, 2 = mittel, 3 = schwer). Mittels der Fragen werden typische Symptome einer Panikattacke erfasst. Dillon et al. (1987) konnten zeigen, dass der Test in der Lage ist, zwischen Symptomen einer Panikattacke und einer Stressreaktion gesunder Probanden zu unterscheiden.

2.6.3 National Institute of Mental Health-(NIMH-)Skala⁵

Die NIMH-Skala wurde ebenfalls zu jedem Messzeitpunkt durch Selbstbeobachtung während des Untersuchungsnachmittages ausgefüllt und dient der Erfassung der augenblicklichen Befindlichkeit. Der Test umfasst 24 Fragen. Die Beantwortung ist in einer Abstufung von

⁴ vgl. Anhang

⁵ vgl. Anhang

sechs verschiedenen Schweregraden (0 = nicht vorhanden, 1 = sehr wenig, 2 = kaum, 3 = mäßig, 4 = deutlich, 5 = stark, 6 = sehr stark) möglich. Aus den Fragen lassen sich die im Ergebnisteil erläuterten Kategorien Angst, Derealisation, Depression, Aktivierung, Konzentrationsstörungen und Dysphorie isolieren und errechnen.

2.7 Statistische Auswertung

Die Durchführung der statistischen Analysen erfolgte mit Hilfe des SAS 6.11-Programms (SAS 1989). Unter Einsatz der zweifaktoriellen Varianzanalyse mit Berücksichtigung von Messwiederholungen (Repeated Measures ANOVA, engl. = Analysis of Variance between groups) wurden die erhobenen Daten der serotonergen Funktionstests statistisch ausgewertet.

Der erste Messwiederholungsfaktor, Testsubstanz, wurde durch die zwei serotonergen Funktionstests (m-CPP und Placebo) definiert. Der zweite Messwiederholungsfaktor, Zeitpunkt, wurde durch die jeweiligen Änderungswerte zwischen Baseline und den sieben nachfolgenden Messzeitpunkten definiert. Diese Zeitpunkte wurden aufgrund früherer Studien mit m-CPP festgelegt (Murphy et al., 1989). Die Haupteffekte Testsubstanz, Zeitpunkt und Interaktion von Testsubstanz und Zeitpunkt wurden durch die konventionelle Messwiederholungsmethode analysiert. Wenn weder der Haupteffekt Testsubstanz noch die Interaktion zwischen Testsubstanz und Zeitfaktor signifikant war, wurde auf weitere Analysen verzichtet. Auf der anderen Seite wurde im Falle einer signifikanten Interaktion die Veränderung von der Baseline nach Gabe der aktiven Substanz mit der entsprechenden Veränderung nach Gabe von Placebo für jeden der Untersuchungszeitpunkte verglichen. Es wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% (Korrelationskoeffizient $p < 0,05$ signifikant) zugelassen. Die p-Werte wurden mittels des Greenhouse-Geisser-Koeffizienten korrigiert.

Zusätzlich zur ANOVA wurde die Maximalveränderung aller Messparameter bestimmt, indem die größte positive Differenz zwischen dem Baselinewert und den sechs Messzeitpunkten nach Gabe der Testsubstanz berechnet wurde. Da Unterschiede in der Resorption in Studien mit oral verabreichten Testsubstanzen hinsichtlich des zeitlichen Verlaufs von Konzentrationsveränderungen zu grossen Variabilitäten führen können, wurde die maximale Differenz zwischen den entsprechenden Messparametern als primäres Reaktionskriterium gewählt. Der exakte Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test wurde eingesetzt, um die maximale Reaktionsantwort nach Verabreichung von m-CPP mit der maximalen Reaktionsantwort nach Placebogabe zu vergleichen. Zusätzlich wurde die Wilcoxon-Analyse eingesetzt, um die jeweiligen Gruppen der Raucher mit den entsprechenden Gruppen der Nichtraucher hinsichtlich neuroendokriner Veränderungen sowie Verhaltens- und Temperatur-

veränderungen zu vergleichen. Die jeweiligen Baseline-Werte wurden dazu verwendet, einen Durchschnittswert für alle psychischen und endokrinen Messparameter zu errechnen. In einem zweiten Schritt wurden die Durchschnittswerte für die Patienten- und die Kontrollgruppe gemittelt und mit Hilfe des exakten Wilcoxon-Tests statistisch unter Einbeziehung der Bonferroni-Holm-Methode miteinander verglichen.

3. Ergebnisse

3.1 Ergebnisteil der Patienten mit Panikstörung

3.1.1 Anzahl, Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten mit Panikstörung

Die nachfolgend dargestellten Ergebnisse wurden an einem Kollektiv von 39 Patienten mit Panikstörung durchgeführt.

Um zwei homogene, vergleichbare Gruppen zu haben, wurde die Gruppe der Raucher mit der Gruppe der Nichtraucher hinsichtlich Geschlecht, Anzahl und Alter verglichen. Tabelle 1 zeigt, dass es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen gibt.

Gruppen	Geschlechterverteilung (männl./weibl.)	Anzahl	Alter (Jahre)	p-Wert
Patienten mit Panikstörung, Raucher	10/7	17	31,5 ± 10,9	nicht signifikant
Patienten mit Panikstörung, Nichtraucher	10/12	22	33,1 ± 9,2	nicht signifikant

Tab.1: Einteilung der Patienten mit Panikstörung in Raucher und Nichtraucher nach Geschlechterverteilung, Anzahl und Alter. Angegeben sind Mittelwert ± Standardabweichung, p-Wert = Irrtumswahrscheinlichkeit, gesetztes Signifikanzniveau $\alpha \leq 0,05$

3.1.2 Verteilung des Schweregrads der Panikstörung

Tabelle 2 zeigt die Ergebnisse verschiedener, psychometrischer Tests zur Beurteilung des Schweregrads der Panikstörung. Die Streuung des Schweregrads reicht von leichten bis zu schweren Formen. Im Vergleich ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Raucher- und der Nichtrauchergruppe, wenngleich ein statistischer Trend hinsichtlich der depressiven Symptomatik (Depressionsskalen MADRS und BDI jeweils p-Wert = 0,07) mit deutlicherer Ausprägung bei den Rauchern zu erkennen ist. Es ist von einer Vergleichbarkeit zwischen beiden Gruppen auszugehen.

	Pat. mit Panikstörung, Nichtraucher (n = 22)	Pat. mit Panikstörung, Raucher (n = 17)	p-Wert
PAS - F	25,3 ± 8,47	24,71 ± 7,9	0,83
PAS - S	24,87 ± 8,19	24,82 ± 8,13	0,97
HAMA	22,13 ± 7,33	23,18 ± 9,07	0,55
CGI	4,39 ± 0,78	4,53 ± 0,88	0,44
BAI	30,59 ± 11,24	36,53 ± 18,64	0,27
BDI	13,93 ± 7,53	19,72 ± 10,17	0,07
MADRS	16,35 ± 8,43	20,06 ± 6,75	0,07

Tab. 2: Angegeben sind die Mittelwerte ± Standardabweichung der psychometrischen Testergebnisse der Studienteilnehmer mit Panikstörung (n = 39) unterteilt in Nichtraucher (n = 22) und Raucher (n = 17). p-Wert = Irrtumswahrscheinlichkeit, gesetztes Signifikanzniveau $\alpha < 0,05$. Statistische Analyse mittels des exakten Wilcoxon-Whitney-Mann-U-Tests. PAS-F/S = Panik- und Agoraphobie-Skala Fremdbeurteilung/Selbstbeurteilung, HAMA = Hamilton-Angstskala, CGI = Clinician-rated Global Improvement, BAI = Beck-Angst-Inventar, BDI = Beck-Depressions-Inventar, MADRS = Motgomery-Asperg-Depression-Rating-Scale

3.1.3 Vergleich der Baselinewerte aller Zielparameter Raucher vs Nichtraucher

Tabelle 3 zeigt die Ausgangswerte der psychometrischen Tests, der Körpertemperatur und der neuroendokrinen Zielparameter, die aus den Baselinewerten der serotonergen Funktionstests vor Gabe der Testsubstanz berechnet wurden. Der statistische Gruppenvergleich zwischen Rauchern und Nichtrauchern ergab mittels Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Tests bei gesetztem Signifikanzniveau $p < 0,05$ mit Ausnahme der Kortisolmessung keine signifikanten Unterschiede. Die Mittelwerte der

Kortisolkonzentrationen in der Baselinemessung zwischen Rauchern und Nichtrauchern wiesen bei einem $p < 0,008$ einen signifikanten Unterschied auf.

	Patienten mit Panikstörung, Nichtraucher (n = 22)	Patienten mit Panikstörung, Raucher (n = 17)	p-Wert
API-Skala (Score)	4,5 ± 6,03	5,27 ± 6,21	0,3
NIMH-Skala (Score)			
Total Score	13,87 ± 21,23	16,84 ± 23,03	0,799
Aktivierung	1,52 ± 3,14	1,72 ± 3,08	0,366
Depersonalisation	2,04 ± 4,72	2,01 ± 4,26	0,755
Angst	3,96 ± 5,01	4,56 ± 5,75	0,754
Depression	2,66 ± 4,46	3,49 ± 5,26	0,965
Dysphorie	1,40 ± 2,83	2,01 ± 3,23	0,431
Konzentrationsstörung	2,30 ± 2,96	3,02 ± 4,06	0,699
Temperatur (°C)	36,82 ± 0,33	36,67 ± 0,32	0,144
Hormone			
Kortisol (µg/dl)	10,62 ± 6,03	6,63 ± 2,96	0,008
Prolaktin (µU/ml)	156,44 ± 60,77	125,71 ± 85,25	0,059

Tab. 3: Pat. mit Panikstörung (n = 39), eingeteilt in Nichtraucher (n = 22) und Raucher (n = 17). Angegeben sind die Mittelwerte, die aus den Mittelwerten der Baselinemessungen (erste und zweite Messung an beiden Testtagen vor Gabe der Testsubstanz) gewonnen wurden ± Standardabweichung. p-Wert = Irrtumswahrscheinlichkeit, gesetztes Signifikanzniveau $\alpha < 0,05$. Statistischer Vergleich durch Wilcoxon-Whitney-Mann-U-Test (zweiseitiger Test).

3.1.4 Darstellung der psychometrischen Testergebnisse bei Studienteilnehmern mit Panikstörung

3.1.4.1 Zeitlicher Verlauf der API-Skalenwerte nach Gabe der Testsubstanz meta-Chlorophenylpiperazin (m-CPP) und Placebo (Pbo)

Nachfolgend werden zum einen die Ergebnisse der Selbstbeurteilungsskala für angstassoziierte Symptome (Acute Panic Inventory- (API-)Skala) im zeitlichen Verlauf während der Durchführung der Funktionstests dargestellt. Zum anderen werden die

Ergebnisse der Befindlichkeitseinschätzung dargestellt, die durch die National Institute of Mental Health (NIMH)-Skala ermittelt wurden (vgl. Abschnitt 3.1.4.3).

Für die Nichtraucher in der Gruppe der Studienteilnehmer mit Panikstörung ergab die ANOVA signifikante Haupteffekte für den Zeitfaktor ($F_{7, 147} = 2,41, p=0,0232$). Rein deskriptiv ist dies im Vergleich zu relativ gleich bleibenden Mittelwerten nach Placebogabe auf den deutlichen Anstieg der Mittelwerte nach m-CPP-Gabe zurückzuführen. Darüber hinaus war die Interaktion von Testsubstanz und Zeit ($F_{7, 147} = 2,55, p=0,0164$) signifikant. M-CPP bewirkte im Placebovergleich signifikant höhere Angst-Scores zu den Zeitpunkten 120 min. ($p = 0,0161$) und 240 min. ($p = 0,0236$).

Für die Raucher in der Gruppe der Studienteilnehmer mit Panikstörung ergab die ANOVA signifikante Haupteffekte für den Zeitfaktor ($F_{7, 105} = 3,46, p = 0,0022$). Auch hier ist der Anstieg der Mittelwerte nach Gabe von m-CPP im Vergleich zu wenig schwankenden Mittelwerten nach Placebo-Gabe zu beschreiben. Die Interaktion von Testsubstanz und Zeit ($F_{7, 105} = 3,08, p = 0,0055$) war ebenfalls signifikant. Zu den Messzeitpunkten 30 und 60 Minuten nach Gabe der Testsubstanz waren die Angstscores nach m-CPP im Vergleich mit der Placebo-Gabe signifikant höher (vgl. Abb. 1).

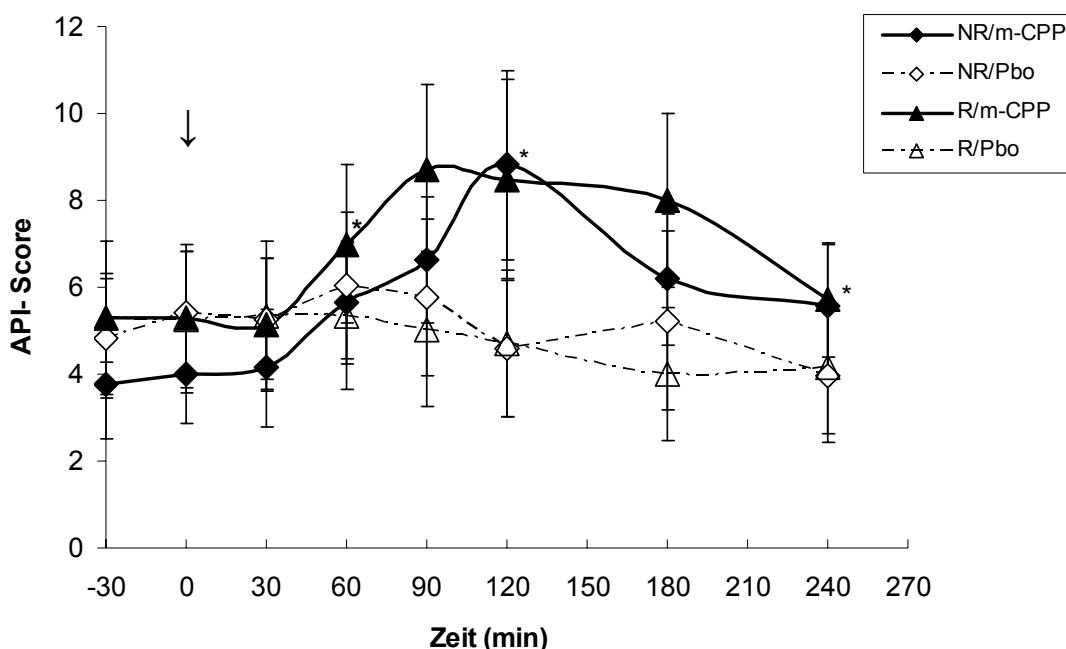


Abb. 1: Angegeben sind die Mittelwerte der API-Scores der jeweiligen Gruppe im zeitlichen Verlauf bei Patienten mit Panikstörung ($n = 39$) unterteilt in Nichtraucher ($n = 22$) und Raucher ($n = 17$). Verabreichung der Testsubstanz (m-CPP) bzw. Placebo zum Zeitpunkt 0 (\downarrow). Mittels einer ANOVA wurden die jeweiligen Veränderungen nach Gabe von m-CPP mit den entsprechenden Veränderungen nach Placebo-Gabe verglichen. p -Wert = Irrtumswahrscheinlichkeit, gesetztes Signifikanzniveau $\alpha < 0,05$, gekennzeichnet durch ein Sternchen.

3.1.4.2 Maximaler Anstieg der API-Skalenwerte

Der direkte statistische Vergleich zwischen Rauchern und Nichtrauchern erfolgte aufgrund der im Methodikteil genannten Gründe (vgl. Abschnitt 2.7) mit Hilfe des exakten Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Tests (Vergleich der Maximalveränderungen). Die Auswertung ergab nach Gabe der Testsubstanz m-CPP (p -Wert = 0,73) keinen signifikanten Unterschied zwischen Rauchern und Nichtrauchern (vgl. Abb. 2).

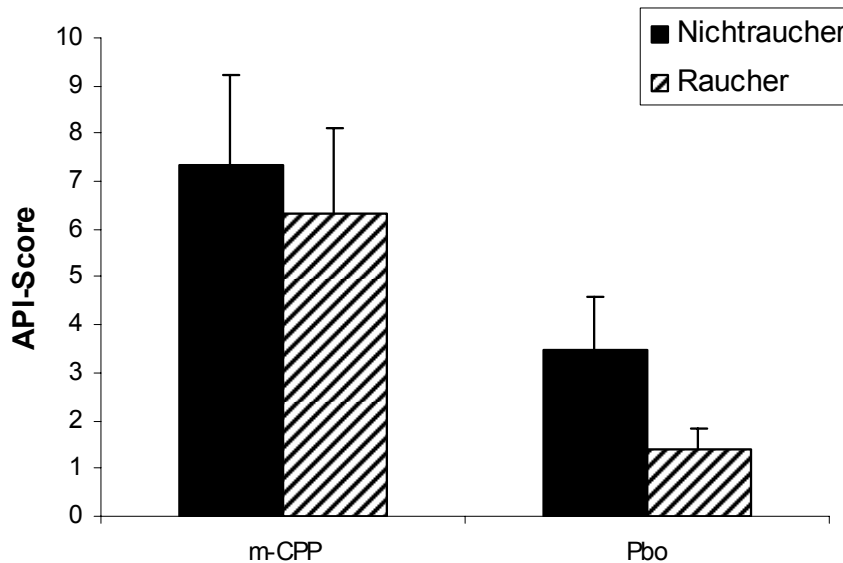


Abb. 2: Angegeben ist der maximale Anstieg des API-Scores bei Studienteilnehmern mit Panikstörung ($n = 39$) unterteilt in Nichtraucher ($n = 22$) und Raucher ($n = 17$) nach Gabe der Testsubstanz (m-CPP/Pbo). Der statistische Gruppenvergleich erfolgte mittels des exakten Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Testes.

3.1.4.3 Zeitlicher Verlauf des Summenscores der NIMH-Selbstbeurteilungsskala nach Gabe von meta-Chlorophenylpiperazin (m-CPP) und Placebo (Pbo)

Die statistische Analyse ergab in der Gruppe der Nichtraucher einen signifikanten Haupteffekt für die Interaktion von Testsubstanz und Zeit ($F_{7,147} = 4,83$, p -Wert = 0,0001) und in der Gruppe der Raucher einen signifikanten Haupteffekt für den Faktor Zeit ($F_{7,105} = 3,82$, p -Wert = 0,001). In der Gruppe der Nichtraucher war der Summenscore 120 min. ($p = 0,0068$), 180 min. ($p = 0,006$) und 240 min. ($p = 0,0039$) nach Verumgabe gegenüber den Placebobedingungen signifikant erhöht.

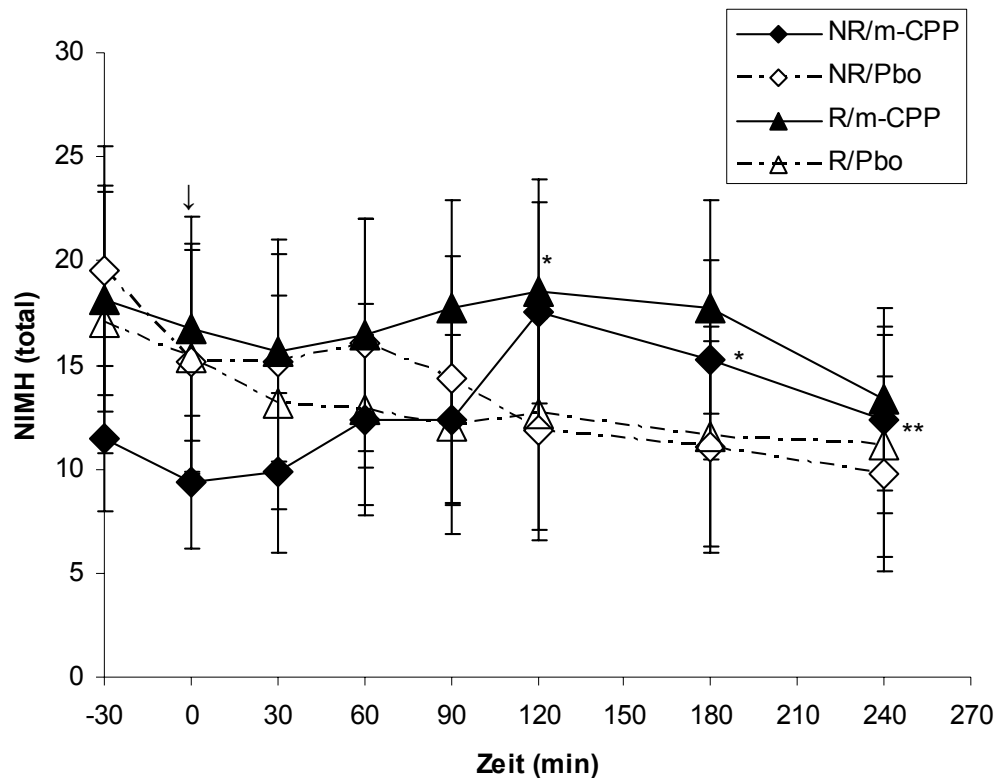


Abb. 3: Angegeben sind die Mittelwerte des Summenscores der NIMH-Skala im zeitlichen Verlauf bei Studienteilnehmern mit Panikstörung ($n = 39$) unterteilt in Nichtraucher ($n = 22$) und Raucher ($n = 17$) nach Gabe der Testsubstanz (m-CPP/Pbo) zum Zeitpunkt 0 (\downarrow). Die jeweiligen Veränderungen nach Gabe von m-CPP wurden mittels einer ANOVA mit den entsprechenden Veränderungen unter Placebo-Bedingungen verglichen. p -Wert= Irrtumswahrscheinlichkeit, gesetztes Signifikanzniveau $\alpha < 0,05$ (*), $\alpha < 0,005$ (**)

3.1.4.4 Maximaler Anstieg der Faktoren der NIMH-Selbstbeurteilungsskala

In Abbildung 4 ist die maximale Reaktionsantwort aller summierten Einzelparameter der NIMH-Skala innerhalb der Raucher- und der Nichtrauchergruppe nach Gabe von m-CPP und Placebo dargestellt. Der Summenscore setzt sich zusammen aus den Einzelparametern Aktivierung, Depersonalisation, Depressivität, Angst, Dysphorie und Konzentrationsstörung. Der Summenscore ergab nach Einsatz der Testsubstanz m-CPP bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit $p \leq 0,05$ keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Rauchern und Nichtrauchern hinsichtlich ihrer Reaktionsantworten. Unter Placebobedingungen unterschieden sich die Nichtraucher statistisch signifikant von den Rauchern hinsichtlich einer ausgeprägteren, psychischen Symptomatik bei einem p -Wert von 0,026 (Irrtumswahrscheinlichkeit $\leq 0,05$).

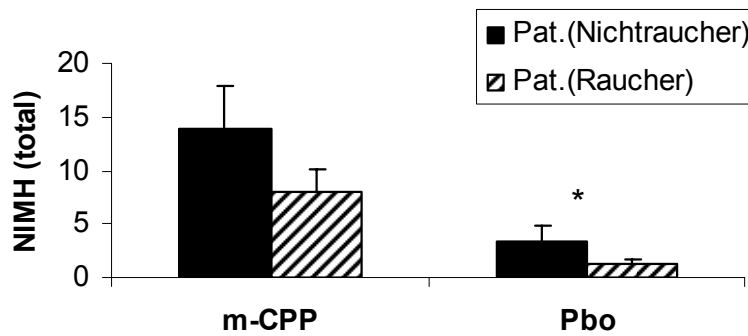


Abb. 4: Maximaler Anstieg des Summen-Scores der NIMH-Skalen nach Gabe von m-CPP und Placebo bei Studienteilnehmern mit Panikstörung ($n = 39$) unterteilt in Nichtraucher ($n = 22$) und Raucher ($n = 17$). Der statistische Gruppenvergleich erfolgte mittels des exakten Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Testes, * = $p < 0,05$

Die in Abb. 5 dargestellten Graphiken der Einzelparameter ergab weder nach Einsatz der Testsubstanz noch nach Placebogabe einen signifikanten Unterschied zwischen Rauchern und Nichtrauchern bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p \leq 0,05$. Einzige Ausnahme bildete der Faktor „Dysphorie“. Hier zeigte die Gruppe der Nichtraucher nach Gabe von Placebo eine signifikant höhere, psychische Reaktionsantwort ($p=0,006$) als die Gruppe der Raucher nach Placebogabe.

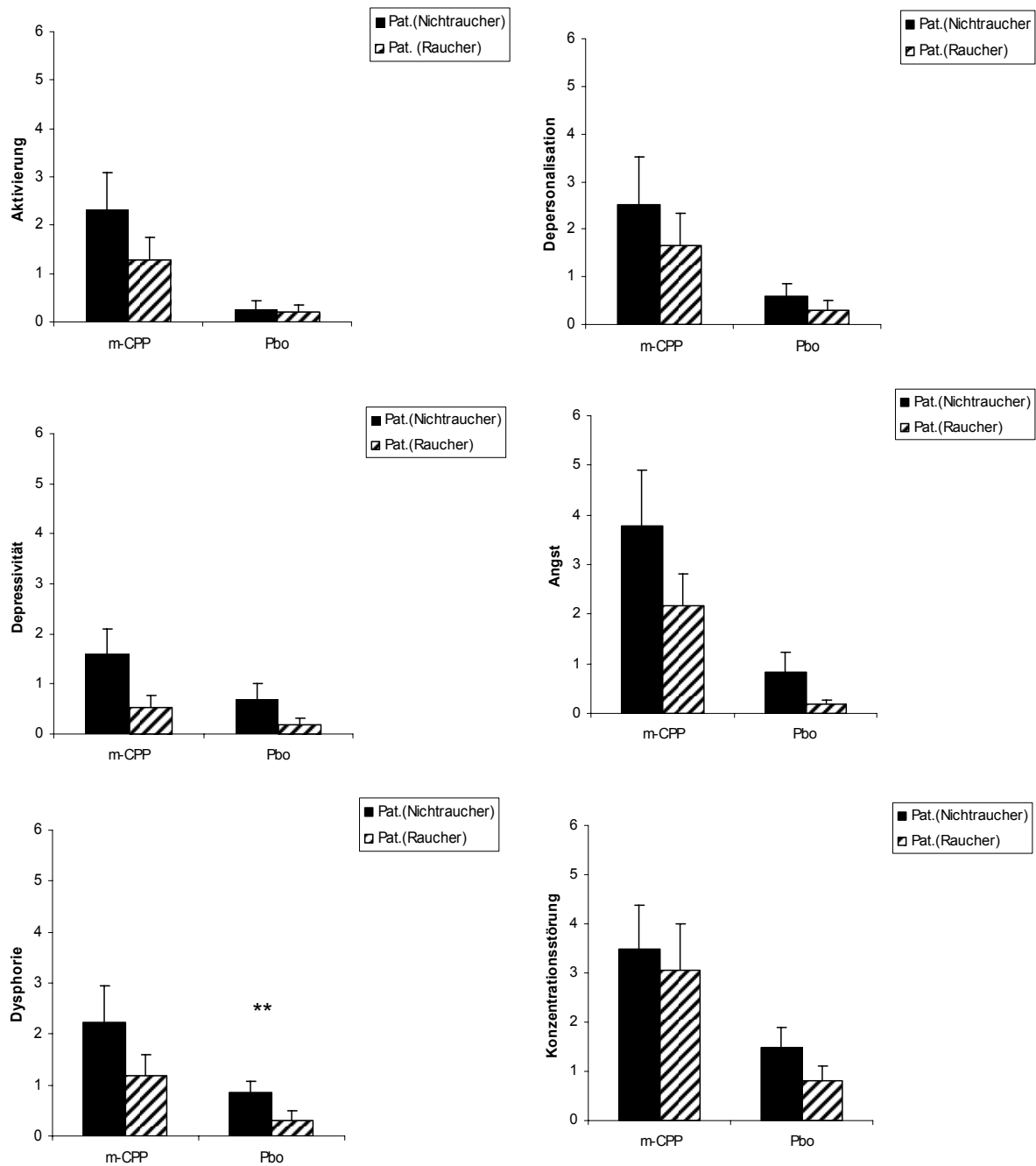


Abb. 5: Maximaler Anstieg der jeweils an der Ordinate aufgeführten, verschiedenen psychopathologischen Parameter der NIMH-Selbstbeurteilungsskala nach Gabe von m-CPP und Placebo (Pbo) bei Studienteilnehmern mit Panikstörung ($n = 39$) unterteilt in Nichtraucher ($n = 22$) und Raucher ($n = 17$). Die statistische Auswertung erfolgte mittels des exakten Wilcoxon-Mann-Whitney U-Testes: ** = Raucher vs Nichtraucher, $p < 0,01$

3.1.5 Ergebnisse der Kortisolmessungen

3.1.5.1 Zeitlicher Verlauf der Serumkonzentration von Kortisol bei Studienteilnehmern mit Panikstörung

In Abbildung 6 ist der Unterschied der Kortisolkonzentrationen (in $\mu\text{g}/\text{dl}$) zwischen der Nichtraucher- und der Rauchergruppe vor Verabreichung der Testsubstanz zum Zeitpunkt 0 augenfällig. Die statistische Analyse mittels des exakten Wilcoxon-Whitney-Mann-U Testes der Mittelwerte der Baseline ergab einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Dabei waren die Kortisolwerte der Raucher im Vergleich zu den Nichtrauchern deutlich erniedrigt. Bis 30 Minuten nach Gabe der Testsubstanz lässt sich in allen Kurven ein leichter Abfall der Kortisolkonzentrationen beobachten – durch die Blutentnahme in der Mittagszeit vereinbar mit der in Abschnitt 1.3.1 beschriebenen physiologischen, circadianen Rhythmik von Kortisol. 60 Minuten nach Verumgabe steigen die Kortisolwerte der Raucher- und Nichtrauchergruppe deutlich an, während unter Placebobedingungen die Kortisolkonzentration gemäß der physiologischen Kortisolrhythmik weiter abfällt.

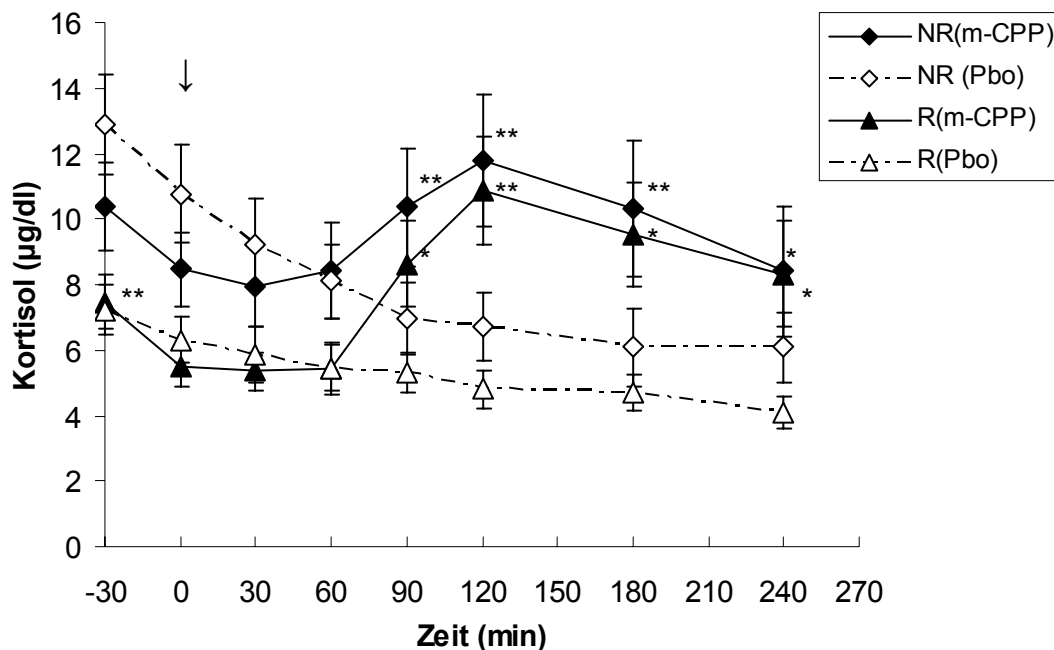


Abb. 6: Zeitlicher Verlauf der Mittelwerte der Kortisolbestimmungen in $\mu\text{g}/\text{dl}$ bei Studienteilnehmern mit Panikstörung ($n = 39$) unterteilt in Nichtraucher ($n = 22$) und Raucher ($n = 17$) während des m-CPP-Tests. Verabreichung der Testsubstanz zum Zeitpunkt 0 (\downarrow). Die statistische Analyse der Daten im Gruppenvergleich erfolgte mittels einer ANOVA, * = m-CPP vs Pbo, $p < 0,05$, ** = $p < 0,01$

Die statistische Analyse mittels ANOVA ergab bei den Rauchern signifikante Haupteffekte für die Faktoren Testsubstanz ($F_{1,14} = 8,28$, $p = 0,0122$), Zeit ($F_{7,98} = 3,5$, $p = 0,0022$) und Interaktion von Testsubstanz und Zeit ($F_{7,98} = 6,67$, $p = 0,0001$). Zu den Messzeitpunkten 90 min. ($p = 0,01$), 120 min. ($p = 0,0009$), 180 min. ($p = 0,011$) und 240 min. ($p = 0,0221$) lagen die Kortisolkonzentrationen nach m-CPP-Gabe signifikant höher als nach Placebogabe.

In der Gruppe der Nichtraucher der Patienten mit Panikstörung war der Haupteffekt für den Faktor Zeit ($F_{7,119} = 5,22$, $p = 0,0001$) und die Interaktion von Testsubstanz und Zeit signifikant ($F_{7,119} = 8,54$, $p = 0,0001$). Keine Signifikanz lag für den Haupteffekt Testsubstanz vor. In dieser Gruppe waren die Kortisolkonzentrationen nach m-CPP-Gabe im Vergleich zur Placebogabe zu den Messzeitpunkten 90 min. ($p = 0,0034$), 120 min. ($p = 0,0028$), 180 min. ($p = 0,0018$) und 240 min. ($p = 0,0456$) signifikant erhöht.

3.1.5.2 Maximaler Anstieg der Kortisolkonzentration nach Gabe von m-CPP und Placebo bei Studienteilnehmern mit Panikstörung

In der graphischen Darstellung der Maximalkonzentrationen von Kortisol lässt sich zwar ein Unterschied zwischen der Nichtraucher- und der Rauchergruppe unter Verumbedingungen vermuten (vgl. Abb. 7), in der statistischen Analyse mittels Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Tests war jedoch bei angenommener Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ keine Signifikanz feststellbar ($p = 0,265$).

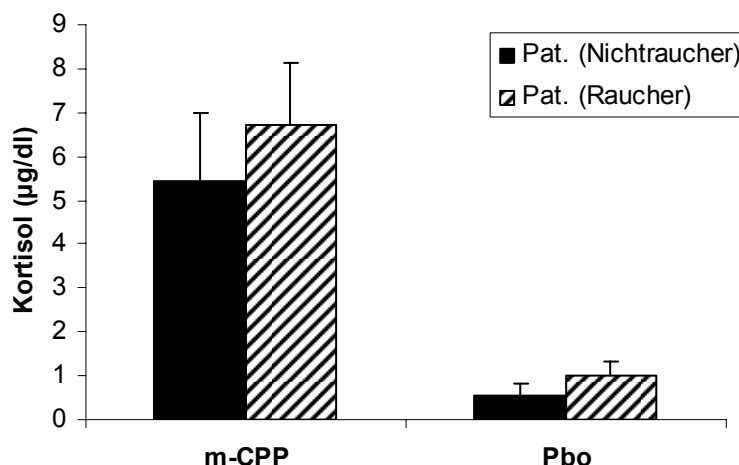


Abb. 7: Angegeben sind die maximalen Anstiege der Konzentration von Kortisol ($\mu\text{g/dl}$) nach Gabe von m-CPP und Placebo (Pbo) bei Studienteilnehmern mit Panikstörung ($n = 39$) unterteilt in Nichtraucher ($n = 22$) und Raucher ($n = 17$). Der statistische Gruppenvergleich erfolgte mittels des exakten Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Testes.

3.1.6 Ergebnisse der Prolaktinmessungen

3.1.6.1 Zeitlicher Verlauf der Serumkonzentration von Prolaktin nach Gabe von m-CPP und Placebo bei Studienteilnehmern mit Panikstörung

In den Baselinemessungen waren die Mittelwerte der Prolaktinkonzentration in der Gruppe der Nichtraucher höher als in der Gruppe der Raucher (vgl. Abb. 8). Der statistischen Vergleich mittels des exakten Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Tests zeigte jedoch bei einem gesetzten Signifikanzniveau von $p < 0,05$ lediglich eine Tendenz und keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,06$).

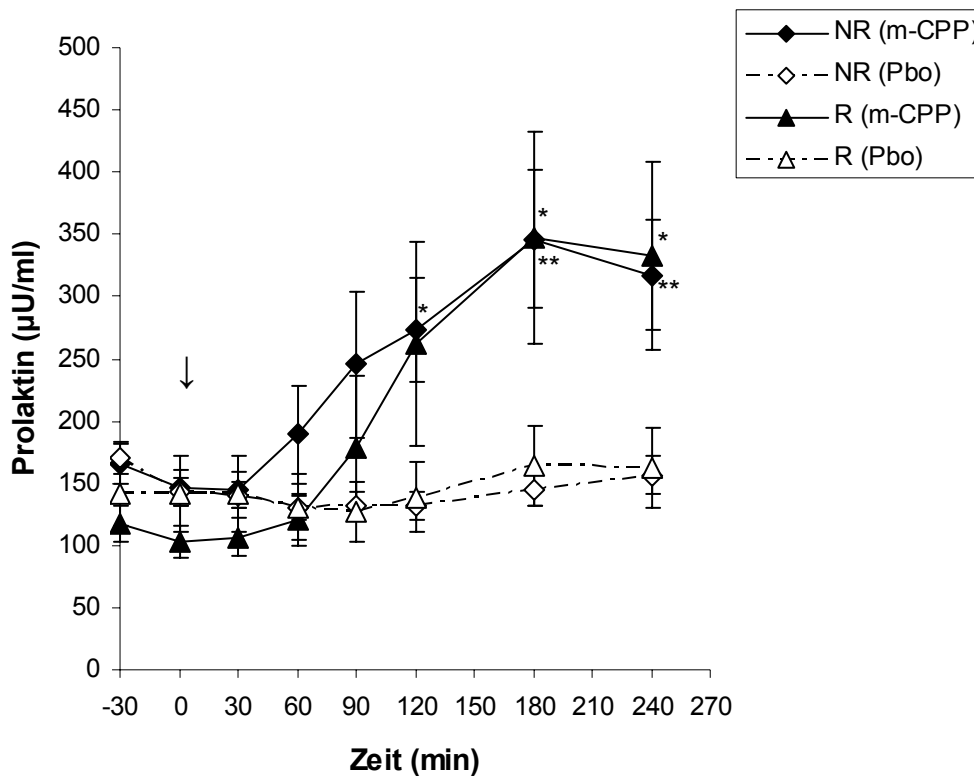


Abb. 8: Angegeben sind die zeitlichen Verläufe der Mittelwerte der Prolaktinbestimmungen in $\mu\text{U/ml}$ bei Studienteilnehmern mit Panikstörung ($n = 39$) unterteilt in Nichtraucher ($n = 22$) und Raucher ($n = 17$) nach Gabe der Testsubstanz (m-CPP/Pbo) zum Zeitpunkt 0 (\downarrow). Die statistische Analyse der Daten im Gruppenvergleich erfolgte mittels einer ANOVA. * = m-CPP vs Placebo, $p < 0,05$, ** = $p < 0,01$

30 min. nach Verumgabe stiegen die Werte der Raucher und Nichtraucher deutlich an, während die Werte unter Placebobedingungen auf etwa gleichem Niveau blieben. Für die Nichtrauchergruppe ergab die statistische Analyse mittels ANOVA signifikante Haupteffekte für Testsubstanz ($F_{1,17} = 9,39$, $p = 0,007$), Zeit ($F_{7,119} = 4,13$, $p = 0,0004$) und die Interaktion von Testsubstanz und Zeit ($F_{7,119} = 5,24$, $p = 0,0001$). M-CPP führte im Vergleich zu Placebo

zu signifikant höheren Prolaktinkonzentrationen zu den Zeitpunkten 120 min ($p = 0,0126$), 180 min. ($p = 0,0024$) und 240 min. ($p = 0,0038$) nach Verumgabe. Für die Rauchergruppe war der Haupteffekt Testsubstanz nicht signifikant. Die Haupteffekte Zeit ($F_{7,98} = 6,77$, $p = 0,0001$) und Interaktion von Testsubstanz und Zeit ($F_{7,98} = 4,81$, $p = 0,0001$) hingegen waren signifikant. Im Vergleich zur Placebobedingungen waren die Prolaktinkonzentrationen der Raucher zu den Zeitpunkten 180 min. ($p = 0,0213$) und 240 min. ($p = 0,0181$) nach m-CPP-Gabe signifikant höher.

3.1.6.2 Maximaler Anstieg der Prolaktinkonzentration nach Gabe von m-CPP und Placebo in der Gruppe der Studienteilnehmer mit Panikstörung

Bei einer angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ zeigte der maximale Anstieg von Prolaktin im Vergleich von Rauchern und Nichtrauchern in der statistischen Analyse weder unter m-CPP noch unter Placebo einen signifikanten Unterschied (vgl. Abb. 9).

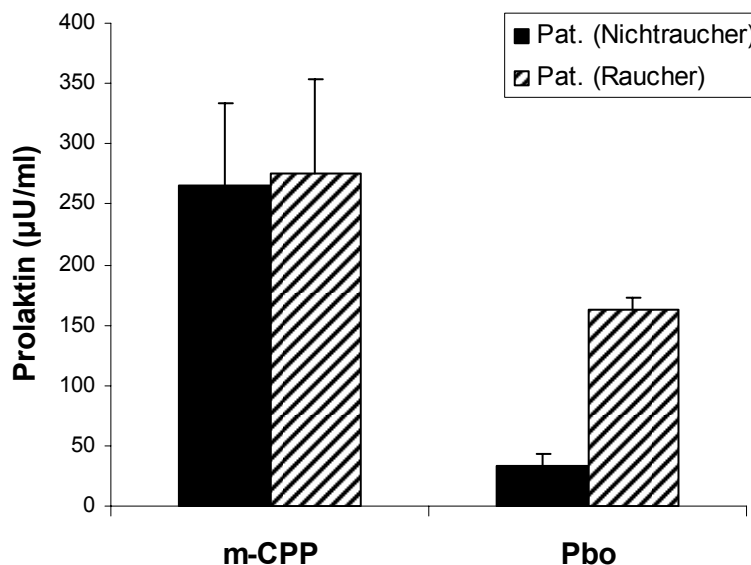


Abb. 9: Angegeben sind die Maximalkonzentrationen von Prolaktin in $\mu\text{g/ml}$ nach Gabe der Testsubstanz (m-CPP/Pbo) in der Gruppe der Patienten mit Panikstörung ($n = 39$), unterteilt in Nichtraucher ($n = 22$) und Raucher ($n = 17$). Der statistische Gruppenvergleich erfolgte mittels des exakten Wilcoxon-Mann-Whitney-U Tests.

3.1.7 Ergebnisse der Temperaturmessung bei Studienteilnehmern mit Panikstörung

3.1.7.1 Zeitlicher Verlauf der Körpertemperatur bei Studienteilnehmern mit Panikstörung

Abbildung 10 zeigt den Verlauf der Körpertemperatur nach Gabe von m-CPP und Placebo zum Zeitpunkt 0. Die zweifaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) ergab in der Gruppe der Raucher für die Haupteffekte Testsubstanz, Zeit und Interaktion von Testsubstanz und Zeit keine Signifikanz. 30 min. ($p = 0,0058$) und 180 min. ($p = 0,0182$) nach Gabe von m-CPP war in der Gruppe der Raucher die Körpertemperatur im Gegensatz zur Placebobedingungen signifikant höher. In der Gruppe der Nichtraucher war der Haupteffekt für den Faktor Interaktion und Zeit ($F_{7,140} = 2,45$, $p = 0,0214$) signifikant. Die Körpertemperatur der Nichtraucher war 30 min. vor Gabe von m-CPP ($p = 0,033$) gegenüber den Placebobedingungen signifikant erhöht.

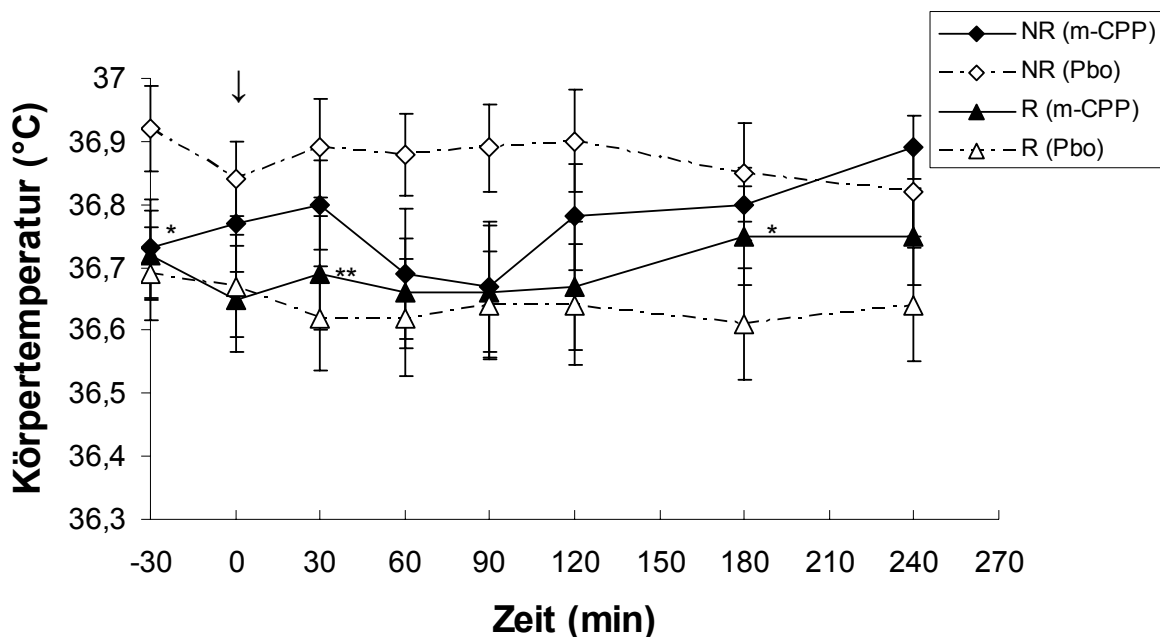


Abb. 10: Zeitlicher Verlauf der Körpertemperatur (°C) bei Studienteilnehmern mit Panikstörung ($n = 39$) unterteilt in Nichtraucher ($n = 22$) und Raucher ($n = 17$) nach Gabe der Testsubstanz zum Zeitpunkt 0 (\downarrow). Der statistische Vergleich erfolgte mittels einer ANOVA. $p =$ Irrtumswahrscheinlichkeit, gesetztes Signifikanzniveau $\alpha < 0,05$ (*), $< 0,01$ (**)

3.1.7.2 Maximaler Anstieg der Körpertemperatur bei Studienteilnehmern mit Panikstörung nach Gabe von m-CPP und Placebo

Die statistische Analyse des in Abbildung 11 dargestellten Maximalanstiegs der Körpertemperatur ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen Rauchern und Nichtrauchern.

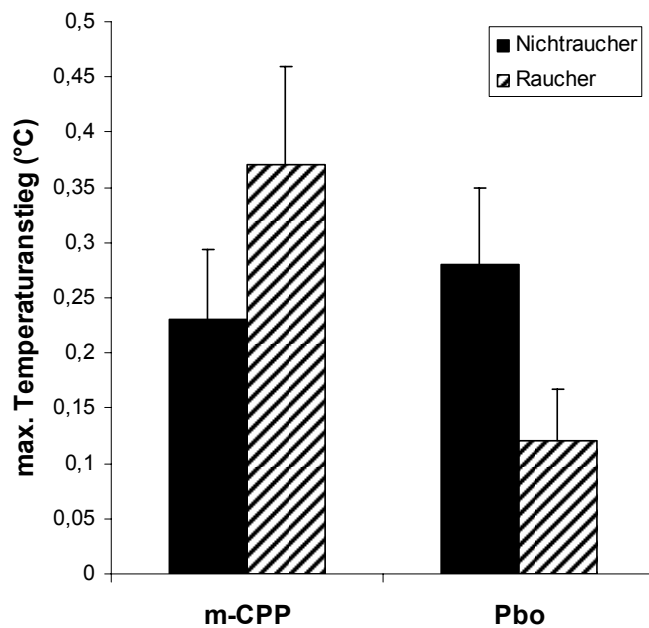


Abb. 11: Darstellung des maximalen Temperaturanstiegs (°C) nach Gabe der Testsubstanz (m-CPP/Pbo) bei Studienteilnehmern mit Panikstörung ($n = 39$) unterteilt in Nichtraucher ($n = 22$) und Raucher ($n = 17$). Der statistische Gruppenvergleich erfolgte mittels des exakten Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Testes.

3.2 Ergebnisteil der gesunden Probanden

3.2.1 Anzahl, Alters- und Geschlechtsverteilung der gesunden Probanden

Nachfolgend werden die Ergebnisse des zweiten Teils der Studie dargestellt, die an einem Kollektiv von 24 gesunden Probanden, 12 Raucher und 12 Nichtraucher, durchgeführt wurde. Tabelle 4 zeigt, dass die gesunden Probanden unterteilt in Raucher und Nichtraucher bei gesetztem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ keine statistischen Unterschiede hinsichtlich Anzahl, Alter und Geschlecht aufwiesen.

Gruppen	Geschlechterverteilung (männl./weibl)	Anzahl	Alter (Jahre)	p-Wert
gesunde Probanden, Nichtraucher	6/6	12	33,45 ± 5,4	nicht signifikant
gesunde Probanden, Raucher	5/7	12	32,5 ± 8,87	nicht signifikant

Tab. 4: Einteilung der gesunden Probanden in Raucher und Nichtraucher nach Geschlechterverteilung, Anzahl und Alter. Angegeben sind beim Alter Mittelwert ± Standardabweichung, p-Wert= Irrtumswahrscheinlichkeit, gesetztes Signifikanzniveau $\alpha \leq 0,05$

3.2.2 Vergleich testpsychologischer und neuroendokrino- logischer Zielparameter Raucher vs Nichtraucher vor Gabe der Testsubstanz zum Zeitpunkt Baseline

Tabelle 5 zeigt die Ausgangswerte der psychometrischen Tests, der Körpertemperatur und der neuroendokrinen Zielparameter, die aus den Baselinewerten der serotonergen Funktionstests vor Gabe der Testsubstanz berechnet wurden. Der statistische Gruppenvergleich zwischen Rauchern und Nichtrauchern ergab mittels Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Tests bei gesetztem Signifikanzniveau $p < 0,05$ keine signifikanten Unterschiede.

	gesunde Probanden, Nichtraucher (n = 12)	gesunde Probanden, Raucher (n = 12)	p-Wert
API-Skala (Score)	0,08 ± 0,24	0,39 ± 0,7	0,26
NIMH-Skala (Score)			
Total Score	0,1 ± 0,35	0,63 ± 1,28	0,22
Aktivierung	0,0	0,27 ± 0,87	0,48
Depersonalisation	0,02 ± 0,07	0,06 ± 0,35	0,34
Angst	0,04 ± 0,14	0,06 ± 0,16	0,74
Depression	0,0	0,02 ± 0,07	1,0
Dysphorie	0,0	0,0	1,0
Konzentrationsstörung	0,03 ± 0,13	0,1 ± 0,26	1,0
Körpertemperatur (°C)	36,72 ± 0,31	36,83 ± 0,36	0,62
Hormone			
Kortisol (µg/dl)	7,9 ± 5	9,53 ± 4,59	0,143
Prolaktin (µU/l)	198,12 ± 115,35	174,55 ± 86,29	0,478

Tabelle 5: Gesunde Probanden (n = 24) eingeteilt in Nichtraucher (n = 12) und Raucher (n = 12). Angegeben sind die Mittelwerte ± Standardabweichung der Baselinemessungen (erste und zweite Messung an beiden Testtagen vor Gabe der Testsubstanz (m-CPP/Pbo)). Der statistische Gruppenvergleich erfolgte mittels des exakten Wilcoxon-Whitney-Mann-U-Testes. p-Wert = Irrtumswahrscheinlichkeit, gesetztes Signifikanzniveau $\alpha \leq 0,05$

3.2.3 Darstellung der psychometrischen Testergebnisse bei gesunden Probanden unterteilt in Raucher und Nichtraucher

3.2.3.1 Zeitlicher Verlauf der API-Skalenwerte

In Abbildung 12 ist zu erkennen, dass 30 min. nach Gabe der Testsubstanz in allen Gruppen die angstassoziierten Symptome ansteigen. Während es unter Placebobedingungen nach 90 min. zu einem Abfall der Scorewerte kommt, steigen die Werte der Raucher und Nichtraucher unter m-CPP deutlich an. Erst nach 120 min. kommt es zu einem leichten Abfall mit höherem Endniveau gegenüber den Placebobedingungen. Die statistische Analyse mittels ANOVA ergab für die Raucher in der Gruppe der gesunden Probanden bei einer

Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ signifikante Haupteffekte für den Zeitfaktor ($F_{7,77} = 4,58$, $p = 0,0003$) und für die Interaktion von Testsubstanz und Zeit ($F_{7,77} = 3,2$, $p = 0,005$). Der Angstscore war unter m-CPP gegenüber Placebo nur zum Zeitpunkt 180 min. erhöht. Für die Nichtraucher in der Gruppe der gesunden Probanden war der Haupteffekt für den Zeitfaktor signifikant ($F_{7,77} = 4,57$, $p = 0,0003$). Die beiden anderen Haupteffekte Testsubstanz und Interaktion von Zeit und Testsubstanz zeigten bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ keine Signifikanz, ebenso lag kein signifikanter Unterschied zu den einzelnen Messzeitpunkten unter Placebo- bzw. m-CPP-Bedingungen vor.

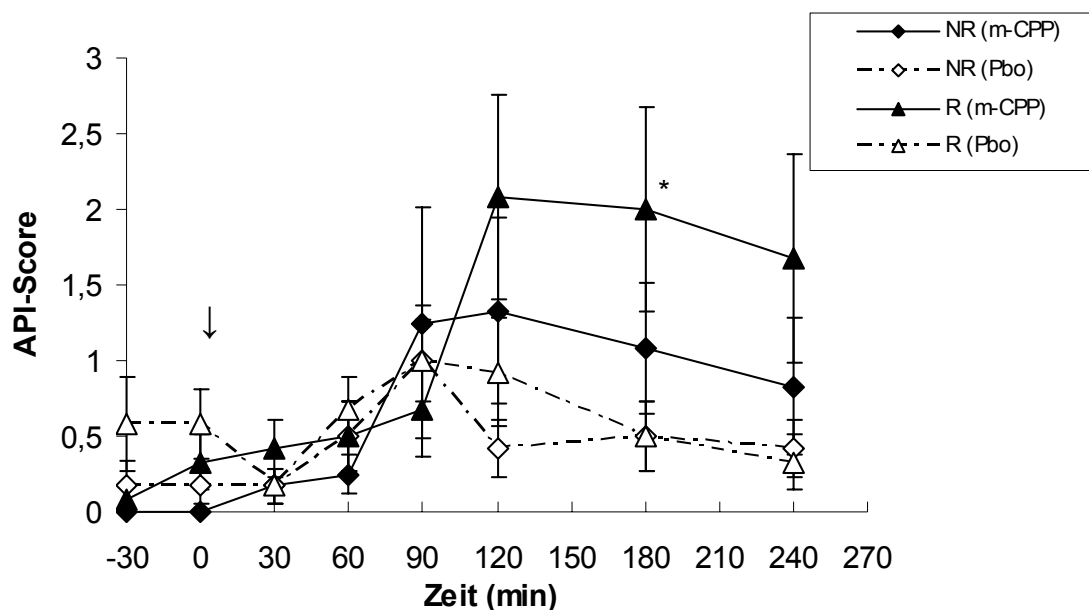


Abb. 12: Angegeben sind die Mittelwerte der API-Scores im zeitlichen Verlauf bei gesunden Probanden ($n = 24$) unterteilt in Nichtraucher ($n = 12$) und Raucher ($n = 12$) nach Gabe der Testsubstanz (m-CPP/Pbo) zum Zeitpunkt 0 (\downarrow). Die jeweiligen Veränderungen nach Gabe von m-CPP wurden mittels einer ANOVA mit den entsprechenden Veränderungen unter Placebo-Bedingungen verglichen. p -Wert = Irrtumswahrscheinlichkeit, gesetztes Signifikanzniveau $\alpha < 0,05$ (*)

3.2.3.2 Maximaler Anstieg der API-Skalenwerte

Der direkte statistische Vergleich zwischen Rauchern und Nichtrauchern erfolgte aufgrund der im Methodikteil genannten Gründe (vgl. Abschnitt 2.7) mit Hilfe des exakten Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Tests (Vergleich der Maximalveränderungen). Die Auswertung ergab nach Gabe der Testsubstanz keinen signifikanten Unterschied (p -Wert = 0,629 unter m-CPP) zwischen Rauchern und Nichtrauchern (vgl. Abb. 13).

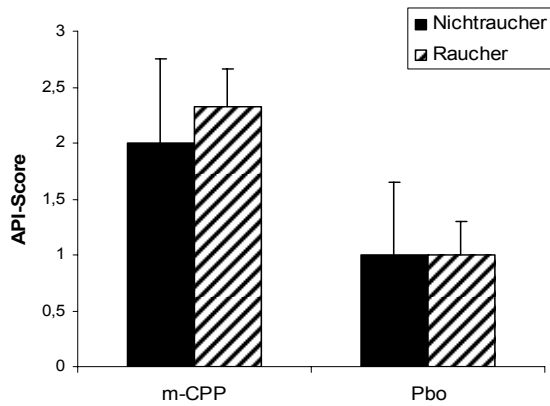


Abb. 13: Angegeben ist der maximale Anstieg des API-Scores bei gesunden Probanden ($n = 24$) unterteilt in Nichtraucher ($n = 12$) und Raucher ($n = 12$) nach Gabe der Testsubstanz (m-CPP/Pbo). Der statistische Gruppenvergleich erfolgte mittels des exakten Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Testes.

3.2.3.3 Zeitlicher Verlauf des Summenscores der NIMH-Selbstbeurteilungsskala nach Gabe von meta-Chlorophenylpiperazin (m-CPP) und Placebo (Pbo) bei gesunden Probanden

Wie aus Abb. 14 ersichtlich, steigen nach 120 min. die Werte der Raucher und Nichtraucher unter m-CPP deutlich an und bleiben gegenüber den Werten der Probanden, die ein Placebo erhielten, auf einem höheren Endniveau.

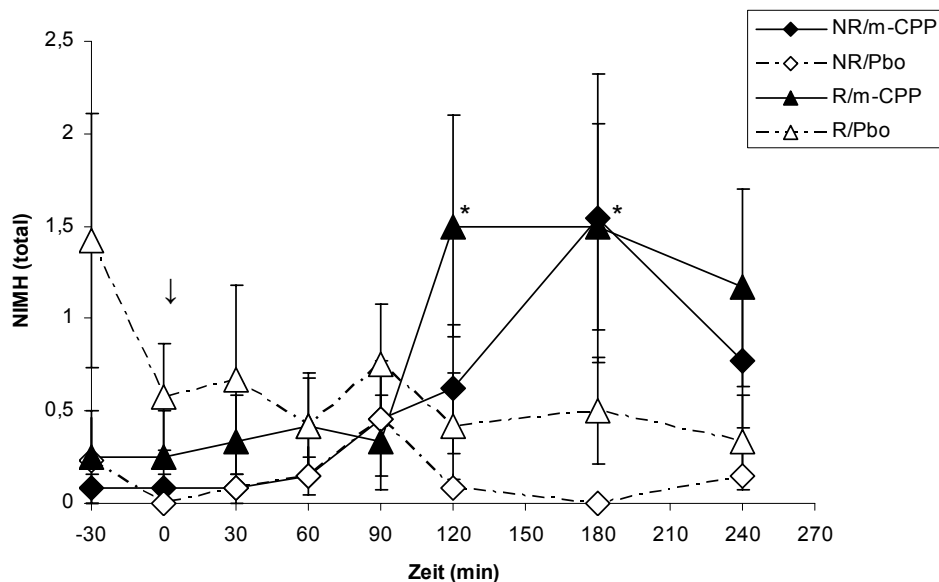


Abb. 14: Angegeben sind die Mittelwerte des Summenscores der NIMH-Skala im zeitlichen Verlauf bei gesunden Probanden ($n = 24$) unterteilt in Nichtraucher ($n = 12$) und Raucher ($n = 12$) nach Gabe der Testsubstanz (m-CPP/Pbo) zum Zeitpunkt 0 (\downarrow). Die jeweiligen Veränderungen nach Gabe von m-CPP wurden mittels einer ANOVA mit den entsprechenden Veränderungen unter Placebo-Bedingungen verglichen. p -Wert = Irrtumswahrscheinlichkeit, gesetztes Signifikanzniveau $\alpha < 0,05$ (*)

Die statistische Analyse mittels ANOVA ergab für die Raucher bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ einen signifikanten Haupteffekt für die Interaktion von Testsubstanz und Zeit ($F_{7,77} = 4,24$, $p = 0,0005$), in der Gruppe der Nichtraucher war ebenfalls der Haupteffekt für die Interaktion von Testsubstanz und Zeit ($F_{7,84} = 2,34$, $p = 0,0314$) signifikant. Zu den Zeitpunkten 120 min. ($p = 0,0273$) und 180 min. ($p = 0,0351$) nach Verumgabe war bei den Rauchern der NIMH-Summenscore gegenüber Placebobedingungen signifikant erhöht.

3.2.3.4 Maximaler Anstieg des Summenscores und der Einzelparameter der NIMH-Selbstbeurteilungsskala nach Gabe von meta-Chlorophenylpiperazin (m-CPP) und Placebo (Pbo) bei gesunden Probanden

Abbildung 15 stellt den Maximalanstieg des Summenscores der NIMH-Skala der Nichtraucher gegenüber den Rauchern dar. Der Summenscore setzt sich zusammen aus den in Abbildung 16 in ihrem Maximalanstieg aufgeführten Einzelfaktoren Aktivierung, Depersonalisation, Angst, Depressivität, Dysphorie und Konzentrationsstörung. In Abbildung 15 erscheint der Score der Raucher gegenüber den Nichtrauchern leicht vermindert, der statistische Gruppenvergleich ergab jedoch bei gesetzter Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ keinen signifikanten Unterschied.

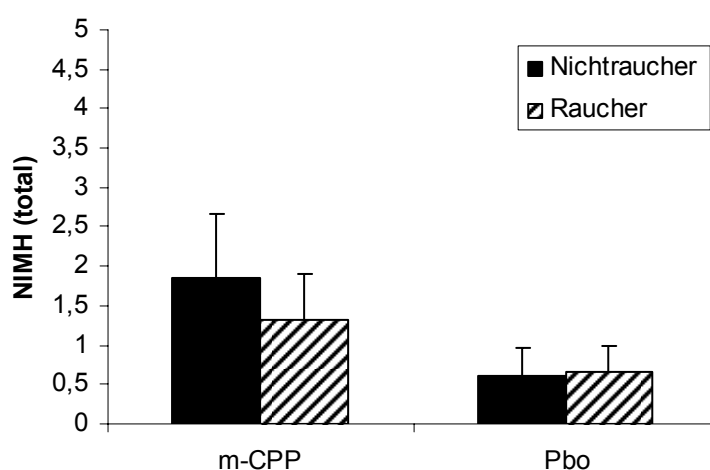


Abb. 15: Maximaler Summenscore nach Gabe der Testsubstanz (m-CPP/Pbo) bei gesunden Probanden ($n = 24$) unterteilt in Nichtraucher ($n = 12$) und Raucher ($n = 12$). Der statistische Gruppenvergleich erfolgte mittels des exakten Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Testes

Die Einzelfaktoren Aktivierung und Angst, in Abbildung 16 dargestellt, zeigten zwischen Rauchern und Nichtrauchern in der Gruppe der gesunden Probanden nach Placebogabe keinen Unterschied. Auch bei dem Faktor Depersonalisation und Depressivität entsprang die Stichprobe der Raucher und der Nichtraucher nach m-CPP-Gabe der gleichen Grundgesamtheit. Bei keinem der Einzelfaktoren in der statistischen Auswertung gab es zwischen Rauchern und Nichtrauchern unter Verumbedingungen einen signifikanten Unterschied.

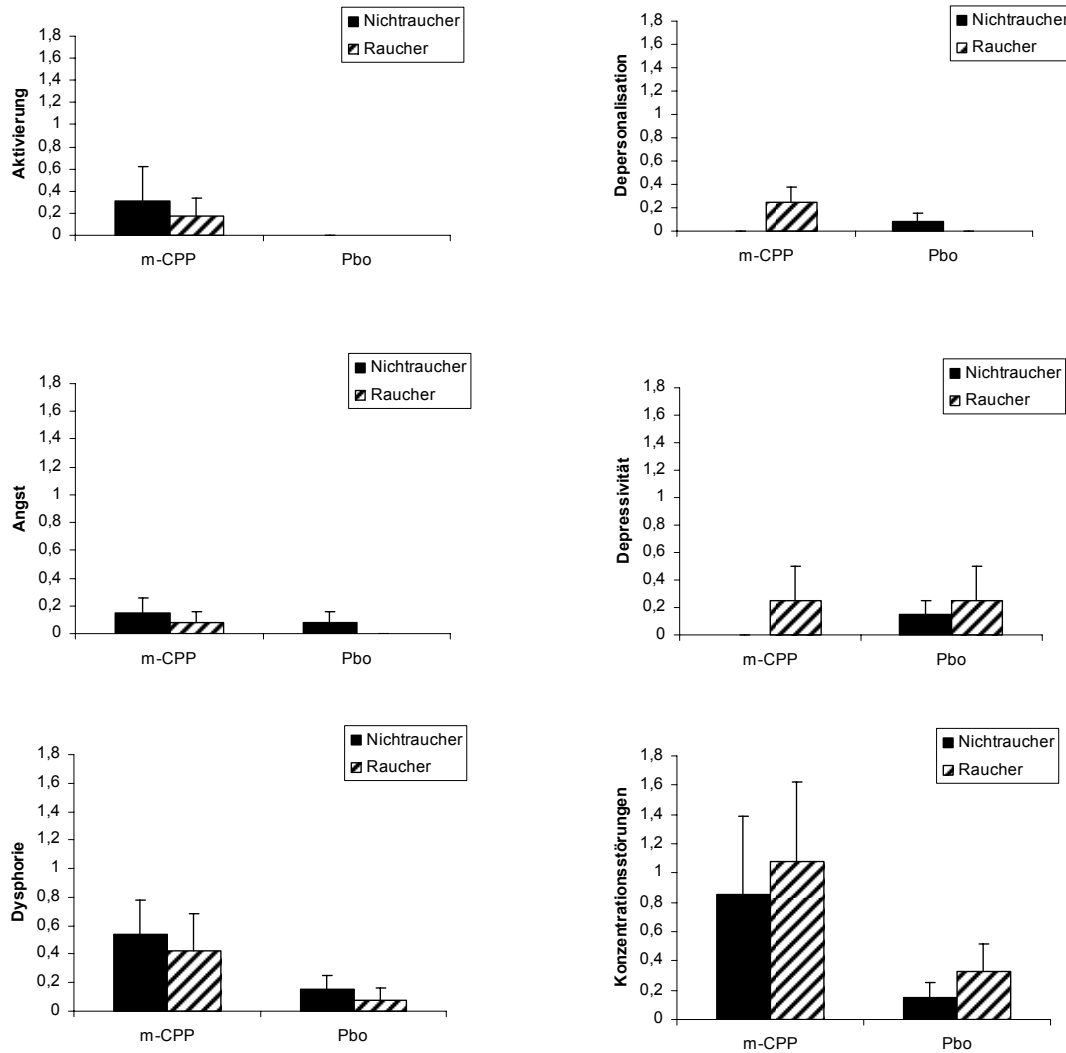


Abb. 16: Maximaler Anstieg der jeweils an der Ordinate aufgeführten, verschiedenen psychopathologischen Parameter der NIMH-Selbstbeurteilungsskala nach Gabe von m-CPP und Placebo (Pbo) bei gesunden Probanden ($n = 24$) unterteilt in Nichtraucher ($n = 12$) und Raucher ($n = 12$). Die statistische Auswertung erfolgte mittels des exakten Wilcoxon-Mann-Whitney U-Testes.

3.2.4 Ergebnisse der Kortisolmessungen

3.2.4.1 Zeitlicher Verlauf der Kortisolkonzentration bei gesunden Probanden nach Gabe von m-CPP und Placebo

Abbildung 17 zeigt in der Baselinemessung (- 30 min.) eine augenfällig höhere Kortisolkonzentration bei den Rauchern als bei den Nichtrauchern unter Placebobedingungen. In der statistischen Analyse war jedoch bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ kein signifikanter Unterschied feststellbar ($p = 0,143$). Bis 60 min. nach Gabe der Testsubstanz ist ein leichter, kontinuierlicher Abfall der Kortisolkonzentration in der Raucher- und der Nichtrauchergruppe sowohl unter Placebo als auch unter m-CPP im Sinne der circadianen Rhythmik von Kortisol zu beobachten. Während die Kurve der Raucher und Nichtraucher unter Placebobedingungen weiterhin leicht abfällt bzw. etwa auf einem Niveau bleibt, steigt die Kortisolkonzentration 60 min. nach Verumgabe bei Rauchern und Nichtrauchern nach m-CPP-Gabe steil an und fällt erst nach 180 min. leicht.

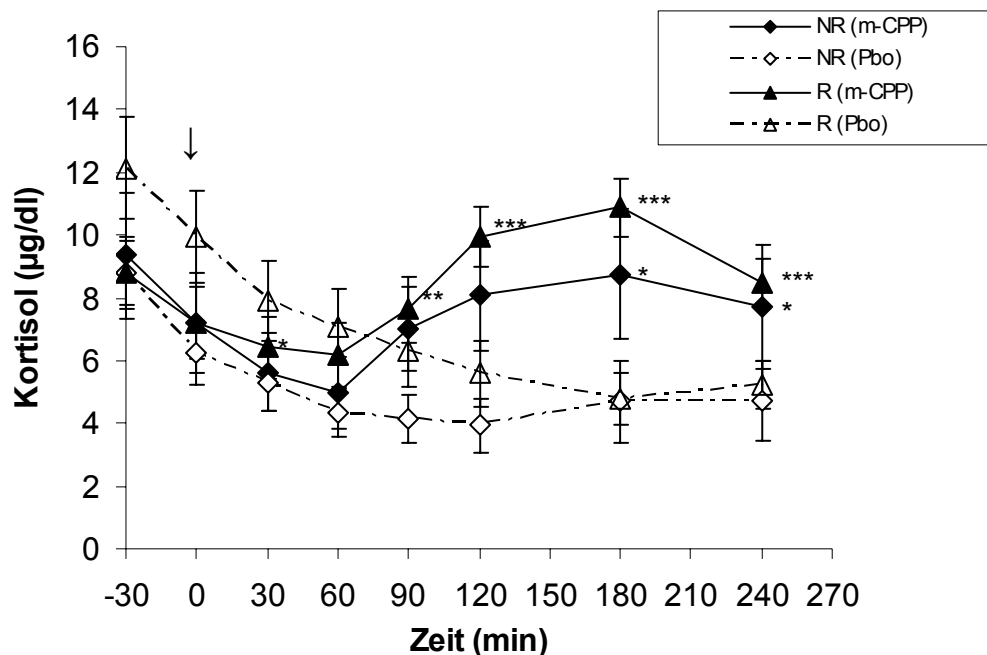


Abb. 17: Zeitverlauf der Mittelwerte der Kortisolkonzentrationen in ($\mu\text{g/dl}$) nach m-CPP/Pbo-Gabe zum Zeitpunkt 0 (\downarrow) bei gesunden Probanden ($n = 24$) unterteilt in Raucher ($n = 12$) und Nichtraucher ($n = 12$). Der statistische Vergleich erfolgte mittels einer ANOVA, $p =$ Irrtumswahrscheinlichkeit, gesetztes Signifikanzniveau $\alpha < 0,05$ (*), $< 0,01$ (**), $< 0,001$ (***)

Die zweifaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) ergab in der Gruppe der Raucher signifikante Haupteffekte für den Faktor Zeit ($F_{7,77} = 7,85$, $p = 0,0001$) und die Interaktion von Testsubstanz und Zeit ($F_{7,77} = 23,72$, $p = 0,0001$). Zu den Messzeitpunkten 30 min. ($p =$

0,01), 90 min. ($p = 0,0043$), 120 min. ($p = 0,0001$), 180 min. ($p = 0,0001$) und 240 min. ($p = 0,0006$) lagen die Kortisolwerte bei den Rauchern nach m-CPP-Gabe signifikant höher als nach Placebogabe. In der Gruppe der Nichtraucher waren die Haupteffekte für den Zeitfaktor ($F_{7,77} = 5,53$, $p = 0,0001$) und die Interaktion von Testsubstanz und Zeit ($F_{7,77} = 4,18$, $p = 0,0006$) signifikant. Zu den Messzeitpunkten 180 min. ($p = 0,0144$) und 240 min. ($p = 0,0304$) nach Gabe der Testsubstanz lagen die Kortisolwerte bei den Nichtrauchern nach m-CPP-Gabe signifikant höher als nach Placebogabe.

3.2.4.2 Maximaler Anstieg der Kortisolkonzentration nach Gabe von m-CPP und Placebo in der Gruppe der gesunden Probanden

In Abbildung 18 erscheint der durch m-CPP stimulierte Anstieg der Kortisolkonzentration in der Gruppe der Raucher etwas stärker ausgeprägt. Der statistische Gruppenvergleich mittels des exakten Wilcoxon-Mann-Whitney-Testes ergab jedoch keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,265$).

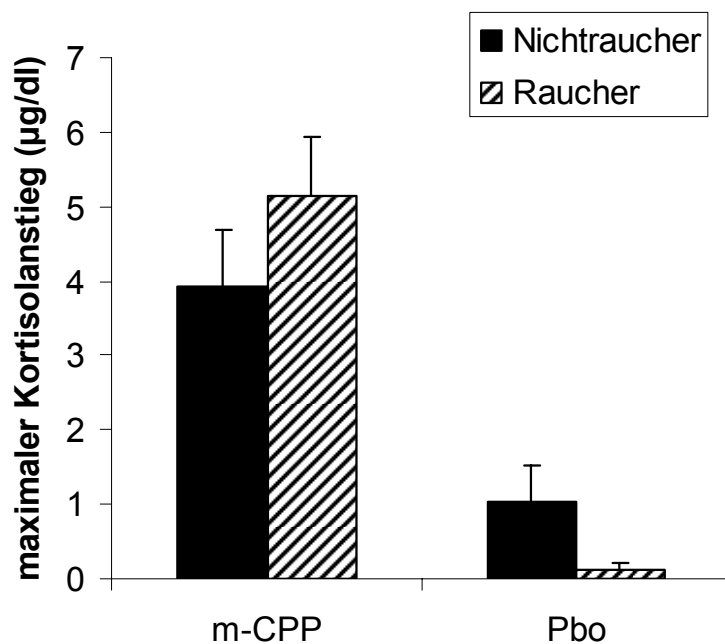


Abb. 18: Maximaler Anstieg der Kortisolkonzentration bei gesunden Probanden ($n = 24$) unterteilt in Nichtraucher ($n = 12$) und Raucher ($n = 12$) nach Gabe von m-CPP im Vergleich zur Veränderung nach Placebogabe. Der statistische Gruppenvergleich erfolgte mittels des exakten Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Testes.

3.2.5 Ergebnisse der Prolaktinmessung

3.2.5.1 Zeitlicher Verlauf der Prolaktinkonzentration nach Gabe von m-CPP und Placebo in der Gruppe der gesunden Probanden

Abb. 19 zeigt bis 60 min. nach Gabe der Testsubstanz (m-CPP/Pbo) sowohl in der Gruppe der Nichtraucher als auch in der Gruppe der Raucher einen etwa horizontalen, wenig veränderlichen Kurvenverlauf. 60 min. nach Gabe von m-CPP kommt es zu einem deutlichen Anstieg der Prolaktinkonzentration sowohl in der Raucher- als auch in der Nichtrauchergruppe. Der Kurvenverlauf der Nichtraucher verläuft 120 min. nach Verumgabe flacher als in der Rauchergruppe.

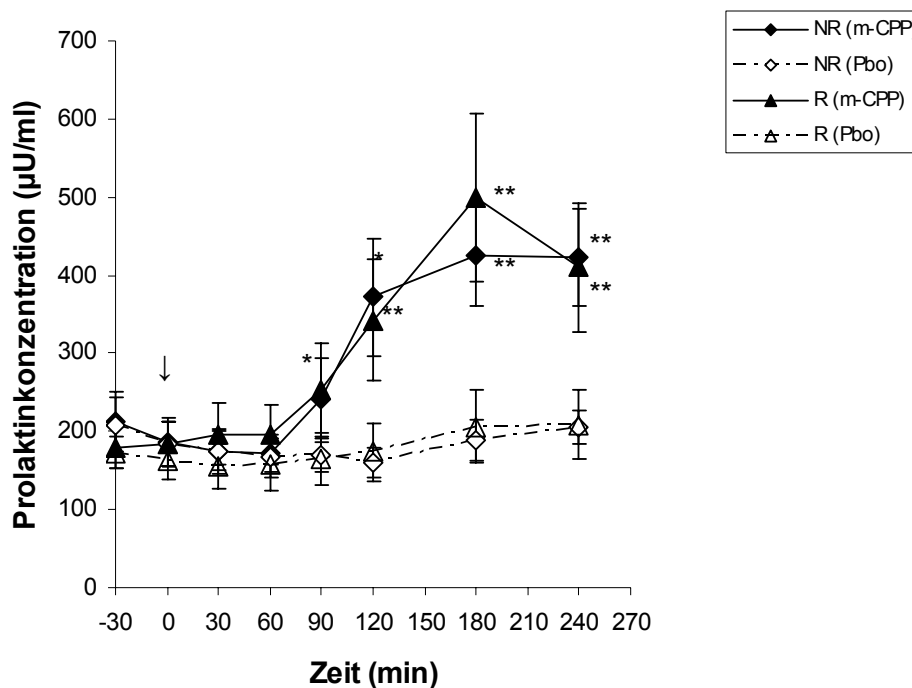


Abb. 19: Zeitlicher Verlauf der Mittelwerte der Prolaktinkonzentration ($\mu\text{U/ml}$) nach Gabe der Testsubstanz (m-CPP/Pbo) bei gesunden Probanden ($n = 24$) unterteilt in Raucher ($n = 12$) und Nichtraucher ($n = 12$). Der statistische Vergleich erfolgte mittels einer ANOVA, $p = \text{Irrtumswahrscheinlichkeit}$, gesetztes Signifikanzniveau $\alpha < 0,05$ (*), $\alpha < 0,01$ (**)

Die statistische Datenanalyse ergab in der Gruppe der Raucher signifikante Haupteffekte für die Faktoren Testsubstanz ($F_{1,11} = 16,07$, $p = 0,0021$), Zeit ($F_{7,77} = 10,52$, $p = 0,0001$) und die Interaktion von Testsubstanz und Zeit ($F_{7,77} = 10,21$, $p = 0,0001$). Zu den Messzeitpunkten 90 min. ($p = 0,0408$), 120 min. ($p = 0,0074$), 180 min. ($p = 0,0048$) und 240 min. ($p = 0,0069$) war die Prolaktinkonzentration nach m-CPP-Gabe in der Gruppe der Raucher signifikant höher als unter Placebobedingungen bei angenommener Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$. Für die Gruppe der Nichtraucher lagen signifikante Haupteffekte für die Faktoren

Testsubstanz ($F_{1,10} = 6,73$, $p = 0,0268$), Zeit ($F_{7,70} = 7,15$, $p = 0,0001$) und die Interaktion von Testsubstanz und Zeit ($F_{7,70} = 9,66$, $p = 0,0001$) vor. Zu den Messzeitpunkten 120 min. ($p = 0,019$), 180 min. ($p = 0,0017$) und 240 min. ($p = 0,001$) nach Gabe von m-CPP war die Prolaktinkonzentration gegenüber der Placebogabe bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ signifikant erhöht.

3.2.5.2 Maximaler Anstieg der Prolaktinkonzentration nach Gabe der Testsubstanz (m-CPP/Pbo) bei gesunden Probanden

Abbildung 20 zeigt die maximalen Prolaktinkonzentrationen zwischen Rauchern und Nichtrauchern nach Gabe von m-CPP bzw. Placebo im Vergleich. Der statistische Gruppenvergleich mittels Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Testes ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen Rauchern und Nichtrauchern.

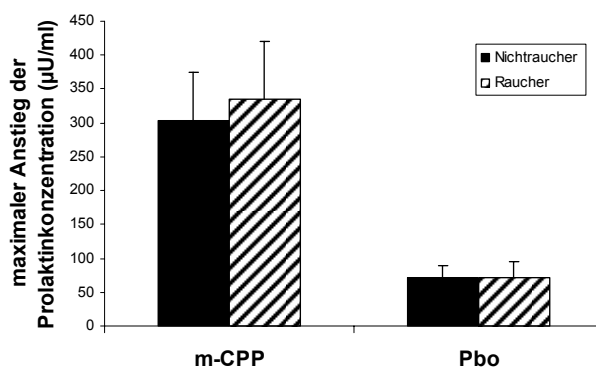


Abb.20: Maximaler Anstieg der Konzentration von Prolaktin nach Gabe der Testsubstanz (m-CPP/Prolaktin) in der Gruppe der gesunden Probanden ($n = 24$) unterteilt in Nichtraucher ($n = 12$) und Raucher ($n = 12$). Der statistische Gruppenvergleich erfolgte mittels des Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Testes.

3.2.6 Ergebnisse der Körpertemperaturmessung

3.2.6.1 Zeitlicher Verlauf der Körpertemperatur bei gesunden Probanden nach Gabe der Testsubstanz (m-CPP/Pbo)

Abbildung 21 zeigt in der Gruppe der Raucher und der Nichtraucher den Verlauf der Körpertemperatur unter m-CPP und Placebo. In der Gruppe der Raucher ergab die ANOVA bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ einen signifikanten Haupteffekt für die Interaktion von Testsubstanz und Zeit ($F_{7,77} = 2,47$, $p = 0,0244$). Nach m-CPP-Gabe war die Körpertemperatur der Raucher zum Zeitpunkt 180 min. ($p = 0,0127$) und 240 min. ($p = 0,0314$) signifikant höher als nach Placebogabe.

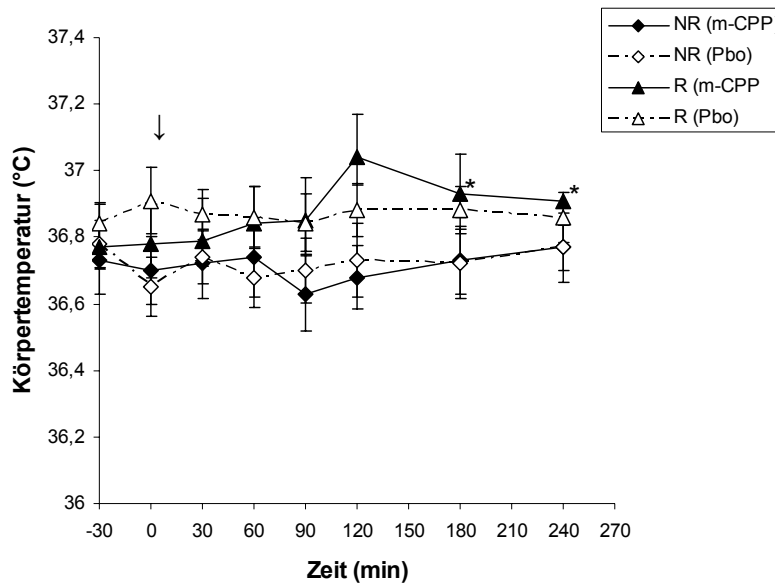


Abb. 21: Zeitliche Entwicklung der Körpertemperatur bei gesunden Probanden ($n = 24$) unterteilt in Nichtraucher ($n = 12$) und Raucher ($n = 12$) nach Gabe der Testsubstanz (m-CPP/Pbo) zum Zeitpunkt 0 (\downarrow). Der statistische Vergleich erfolgte mittels einer ANOVA, $p =$ Irrtumswahrscheinlichkeit, gesetztes Signifikanzniveau $\alpha < 0,05$ (*)

3.2.6.2 Maximaler Anstieg der Körpertemperatur in der Gruppe der gesunden Probanden nach Gabe der Testsubstanz (m-CPP/Pbo)

Abbildung 22 zeigt den maximalen Anstieg der Körpertemperatur in der Raucher- und Nichtrauchergruppe nach m-CPP und Placebogabe. Der statistische Gruppenvergleich mittels Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Testes ergab keinen signifikanten Unterschied.

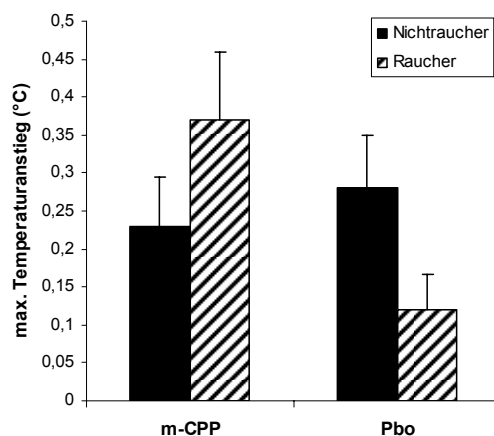


Abb.22: Maximaler Temperaturanstieg nach Gabe der Testsubstanz (m-CPP/Pbo) in der Gruppe der gesunden Probanden ($n = 24$) unterteilt in Nichtraucher ($n = 12$) und Raucher ($n = 12$). Statistischer Gruppenvergleich mittels des exakten Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Testes, $p =$ Irrtumswahrscheinlichkeit, gesetztes Signifikanzniveau $\alpha < 0,05$

4. Diskussion

4.1 Diskussion der Ergebnisse der Patienten mit Panikstörung

4.1.1 Zusammenfassung der Ergebnisse der Patienten mit Panikstörung und der gesunden Probanden

Im ersten Teil der vorliegenden Studie wurde gemäß der Hypothese geprüft, inwiefern es zu Veränderungen am 5-HT_{2c}-Rezeptor bei chronischem Nikotinkonsum kommt. Die Fragestellung wurde anhand einer Stichprobe von Patienten mit Panikstörung (Raucher und Nichtraucher) untersucht, deren Daten einem abgeschlossenen Teil einer Großstudie entstammen, der auch diese Arbeit angegliedert ist. Es zeigte sich, dass bei keinem der eingesetzten Messinstrumente (API- und NIMH-Skala) und Messparameter (Kortisol, Prolaktin und Temperatur), ein signifikant unterschiedliches Ergebnis zwischen Rauchern und Nichtrauchern nach Gabe des selektiven Serotoninagonisten m-CPP zu verzeichnen war. Dies kann als Hinweis darauf gewertet werden, dass die Reagibilität des 5-HT_{2c}-Rezeptorsystems nicht durch Rauchen beeinflusst wird. Die Hypothese, die besagt, dass von einer Veränderung des 5-HT_{2c}-Rezeptorsystems durch chronischen Nikotinabusus auszugehen ist, wenn die neuroendokrine Reaktionsantwort der Raucher sich von den Nichtrauchern unterscheidet, ist somit zu verwerfen.

Bislang gibt es zu dieser Fragestellung noch keine Studien, auch die Datenlage zur Untersuchung der Reaktionsbereitschaft des serotonergen Rezeptorsystems im Allgemeinen bei chronischem Nikotinabusus ist dünn. Yasuda et al. (2002) konnte nach Nikotinentzug eine erhöhte Rezeptorsensitivität der 5-HT₂-Rezeptorgruppe nachweisen (vgl. Abschnitt 1.2.6). Darüber hinaus scheint sich die Reaktionsbereitschaft des 5-HT_{1a}-Rezeptors durch Rauchen zu verändern (Broocks et al., 2002). Aus zwei Überlegungen heraus schloss sich ein zweiter Teil der Studie an. Zum einen stellte sich die Frage, ob gesunde Probanden, die chronische Raucher sind, möglicherweise anders reagierten als Patienten mit Panikstörung. Zum anderen könnte es sein, dass es statt der sechzehnständigen Nikotinkarenz bei gewohntem Rauchen zu einer anderen Reaktion käme. Das Studiendesign wurde nach Auswertung des ersten Teils der Studie, die signifikante Kortisolkonzentrationsabfälle der Raucher nach Nikotinkarenz zu Beginn aufwies, in der Hinsicht verändert, dass die

gesunden Probanden nun nach ihrer Gewohnheit rauchen durften. Auch hier führten die, wie im ersten Teil identisch eingesetzten Messinstrumente/Messparameter (Selbstbeurteilungsskalen, Temperaturmessung sowie Prolaktin- und Kortisolbestimmung), zu keinem signifikant unterschiedlichen Ergebnis, weshalb sich auch durch diese Untersuchung keine Belege für die Ausgangshypothese ergaben.

Von Bedeutung ist die vorliegende Untersuchung hinsichtlich der sich ergebenden Hinweise auf eine Unbeeinflussbarkeit der 5-HT_{2c}-Rezeptoren durch Rauchen in Bezug auf die Probandenauswahl zur Durchführung Neuroendokriner Funktionstests. So deutet das Ergebnis darauf hin, dass die zahlreichen mit m-CPP durchgeführten Untersuchungen nicht durch die Vernachlässigung des Raucherstatus beeinträchtigt sind.

Allerdings zeigen die Ergebnisse bei den Patienten einen signifikanten Unterschied in der Kortisolkonzentration zwischen Rauchern und Nichtrauchern vor Gabe der Testsubstanz. Die Raucher wiesen deutlich erniedrigte Serumkortisolspiegel auf. Als Voraussetzung für die Gesamtstudie, die nicht Gegenstand dieser Arbeit ist, schrieb das Studienprotokoll – wie in solchen Untersuchungen üblich – eine 16-stündige Nikotinkarenz vor, so dass davon auszugehen ist, dass ein beginnendes Nikotinentzugssyndrom vorlag. Möglicherweise besteht ein Zusammenhang zwischen dem Nikotinentzugssyndrom und dem Abfall des Kortisolspiegels nach Nikotinkarenz. Diese Beobachtung steht im Einklang mit den Ergebnissen von Frederick et al. (1998), die an einem Kollektiv von 64 Rauchern nach Nikotinabstinenz ebenfalls einen Kortisolabfall nachweisen konnten (vgl. Abschnitt 1.2.5).

Nebenbefundlich fiel in der Beurteilung der Verteilung des Schweregrads der Panikstörung ein statistischer Trend, wenn auch nicht signifikanter Unterschied, hinsichtlich einer stärker ausgeprägten depressiven Symptomatik bei den Rauchern auf. Andere Arbeitsgruppen (Breslau et al. 1993, vgl. Kap. 1.2.7) konnten eine deutlich erhöhte Prävalenz depressiver Erkrankungen bei Rauchern im Vergleich zur Normalbevölkerung feststellen. Die vergleichsweise kleine Stichprobengröße der Raucher in der Gruppe der Pat. mit Panikstörung (n = 17) in dieser Untersuchung ist ein möglicher Grund für den fehlenden, signifikanten Unterschied

4.1.2 API-Skala

In der Gruppe der Panikpatienten wiesen sowohl die Raucher als auch die Nichtraucher 30 min. nach Gabe der Testsubstanz (m-CPP) einen zu mehreren Zeitpunkten signifikanten Anstieg des Angst-Scores im Rahmen des API-Tests im Vergleich zu Placebobedingungen auf. Bei 55% der Patienten kam es zu einer Symptomentwicklung, die sich von einer

Panikattacke nicht oder kaum unterschied (Broocks et al., 2000). Dies bestätigt die in der Literatur (Charney et al., 1987 und Murphy et al., 1989) beschriebene anxiogene Wirkung des selektiven Serotoninagonisten m-CPP. Zwischen Rauchern und Nichtrauchern ergab der statistische Gruppenvergleich (Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test) jedoch keinen signifikanten Unterschied. Die Baselinewerte der API-Skala der Patienten mit Panikstörung waren gegenüber den Werten der gesunden Probanden um das 4 - 5-fache erhöht und endeten nach Durchführung des Tests auf diesem erhöhten Niveau. Der Unterschied deutet auf eine angstbesetztere Grundstimmung der Panikpatienten hin.

In der Gruppe der gesunden Probanden kam es im Vergleich zu Placebobedingungen zu einem tendentiellen Anstieg des Angstscores nach m-CPP-Gabe, jedoch nur der Zeitpunkt 180 min. nach Verumgabe war gegenüber Placebogabe signifikant. Eine erhöhte Ängstlichkeit, jedoch keine Panikattacken bei gesunden Probanden nach m-CPP-Gabe, beschreibt auch die Arbeitsgruppe um Müller et al. (1985). Raucher und Nichtraucher unterschieden sich in ihrer Reaktionsantwort nicht signifikant voneinander. Der auch in dieser Studie beobachtete Reaktionsunterschied zwischen Panikpatienten und gesunden Probanden nach Gabe von m-CPP (bei eingeschränkter Beurteilbarkeit, da ein statistischer Gruppenvergleich zwischen Panikpatienten und gesunden Probanden aufgrund des unterschiedlichen Studiendesigns – die Gruppe der Panikpatienten hatte die sechzehnstündige Nikotinkarenz einzuhalten, die Gruppe der gesunden Probanden durfte wie üblich rauchen – nicht möglich war), ist im Einklang mit den Ergebnissen von Kahn et al. (1988a). Die Arbeitsgruppe beobachtete nach oraler Gabe von 0,25 mg/kg m-CPP bei 13 Panikpatienten in 60% der Fälle die Auslösung einer Panikattacke, während die Kontrollgruppe keine signifikante Angstreaktion aufwies. Als Ursache der erhöhten Reaktionsantwort von Panikpatienten auf m-CPP gehen sie von einer Hypersensitivität des serotonergen Rezeptorsystems, insbesondere des 5-HT_{2c}-Rezeptors, aus.

4.1.3 NIMH-Skala

Die NIMH-Selbstbeurteilungsskala zeigte in der Gruppe der Patienten mit Panikstörung nach Gabe von m-CPP einen Anstieg aller gemessenen psychischen Parameter mit der deutlichsten Symptomentwicklung beim Parameter Angst. Im Sinne der Hypothese fielen bei den Rauchern im Vergleich zu den Nichtrauchern tendentiell abgeschwächte Reaktionen bei allen gemessenen, psychischen Parametern auf, wenngleich der statistische Gruppenvergleich keinen signifikanten Unterschied ergab. In der Gruppe der gesunden Probanden zeigte sich sowohl bei dem Summenscore als auch bei den psychischen Einzelparametern der NIMH-Skala kein signifikanter Unterschied zwischen Rauchern und Nichtrauchern. Im Sinne einer ängstlicheren Grundstimmung fällt in der Gruppe der

Panikpatienten in den Baselinemessungen (vor Gabe der Testsubstanz) im Vergleich zu der Gruppe der gesunden Probanden ein zwei- dreifach erhöhter Summenscore auf, wenngleich auch hier kein statistischer Gruppenvergleich erfolgen konnte.

4.1.4 Kortisol

Wie bereits in Abschnitt 4.1.1 beschrieben wiesen die Raucher in der Gruppe der Pat. mit Panikstörung gegenüber den Nichtrauchern signifikant erniedrigte Kortisolkonzentrationen im Serum auf ($p = 0,005$), was im Einklang mit den Ergebnissen der Arbeitsgruppe um Frederick et al. (1998, s.o.) als Folge der 16-stündigen Nikotinkarenz, also einem Nikotinentzugssyndrom, zu diskutieren ist. Aufgrund dieser Beobachtung wurde das Studienprotokoll bei den gesunden Probanden in der Hinsicht verändert, dass die Raucher wie gewohnt rauchen durften. Die Kortisolspiegel der Raucher waren in der Baselinemessung nun nicht mehr signifikant erniedrigt. Gegenüber den Nichtrauchern in der Gruppe der gesunden Probanden zeigten sich die Serumkortisolwerte, wenn auch im statistischen Vergleich nicht signifikant, tendentiell erhöht. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit den Beobachtungen von Pomerleau und Pomerleau (1990) und Cam und Basset (1982), wie in Abschnitt 1.2.5 und 1.3.2 ausgeführt, und könnte auf die Nikotinzufuhr zurückzuführen sein, da akute Nikotinzufuhr über eine direkte Stimulation der Nebennierenrinde zum einen und über die ACTH-Freisetzung der Adenohypophyse zum anderen zu einer Ausschüttung von Kortisol führt.

Im Vergleich fällt bei den Nichtrauchern der Patienten mit Panikstörung zu den Nichtrauchern in der Gruppe der gesunden Probanden ein erhöhter Kortisolspiegel in der Baselinemessung auf. Die Beobachtung lässt sich einbetten in multiple Studien (vgl. Benwell und Balfour, 1982, Kahn et al., 1988a, Schruers et al., 2002), die belegen, dass Stress bei Pat. mit Panikstörung mit einem erhöhten Serumkortisollevel einhergeht.

4.1.5 Prolaktin

Prolaktin wurde ebenfalls als Indikator für die Reaktionsbereitschaft des 5-HT_{2c} -Rezeptorsystems im m-CPP-Paradigma verwendet. Nach Gabe der Testsubstanz m-CPP kam es sowohl in der Gruppe der Panikpatienten als auch in der Gruppe der gesunden Probanden zu einem signifikanten Anstieg des Serumprolaktins. Diese Beobachtung ist im Einklang mit den Ergebnissen von Mueller et al. (1985), der nach oraler Gabe von 0,5 mg/kg m-CPP einen signifikanten Anstieg der Prolaktinkonzentration beobachtete. Zwischen Rauchern und Nichtrauchern war jedoch in beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied in der Serumprolaktinkonzentration messbar.

Neben den durch m-CPP induzierten Veränderungen von Prolaktin als Hinweis auf eine Beeinflussung des serotonergen Systems, ist zu berücksichtigen, dass Nikotin selbst über eine Dopaminausschüttung, vermutlich durch Aktivierung nikotinerger Rezeptoren, zu einer Veränderung des Prolaktinspiegels in der Lage ist (vgl. Ausführung Abschnitt 1.2.5 und Fuxe et al., 1989). Insofern muss retrospektiv in Frage gestellt werden, ob Prolaktin ein geeigneter Messparameter zur Untersuchung des serotonergen Systems bei Nikotineinfluss ist. Aufgrund dieses direkten Einflusses auf den Prolaktinspiegel im Serum, ist es in diesem Zusammenhang interessant, die Ergebnisse unter Placebobedingungen ohne den Einfluss der prolaktinfördernden Testsubstanz m-CPP zu betrachten. In der Gruppe der gesunden Probanden, die ja, wie bereits erwähnt, im Unterschied zu der Gruppe der Panikpatienten während der Challenge rauchen durften, unterschieden sich die Prolaktinkonzentrationen im Serum unter Placebobedingungen nicht. Dieses Ergebnis unterscheidet sich von den Beobachtungen der Studie von Mendelson et al. (2003). Nach akuter Nikotinapplikation in Form einer hochkonzentrierten Zigarette bei Nichtrauchern konnte die Arbeitsgruppe einen Anstieg der Prolaktinkonzentration messen. Die Ursache für diese differierenden Ergebnisse liegt wahrscheinlich in dem chronischen Raucherstatus unserer Probanden. Fuxe et al. (1989) beschreibt, dass der akute Stimulationseffekt von Nikotin auf die Prolaktinausschüttung schnell verschwindet und führt dies auf eine Desensibilisierung der zentralen, nikotinerger Cholinrezeptoren zurück.

4.1.6 Körpertemperatur

Die in der Literatur beschriebenen Ergebnisse des Einflusses von dem Serotoninagonisten m-CPP auf die Körpertemperatur sind heterogen. Mueller et al. (1986) konnten eine Erhöhung der Körpertemperatur nachweisen, während Murphy et al. (1989) und Kahn et al. (1990) nach m-CPP-Gabe in einer Dosierung von 0,5 mg/kg Körpergewicht keinen signifikanten Effekt erzielten (vgl. auch Abschnitt 1.4.3). In der Gruppe der Pat. mit Panikstörung war die Körpertemperatur der Raucher nach Gabe von m-CPP zu zwei Messzeitpunkten signifikant höher als unter Placebobedingungen. Der maximale Temperaturanstieg unter m-CPP- und Placebobedingungen im Vergleich und zwischen Rauchern und Nichtrauchern ergab jedoch keinen signifikanten Unterschied. Auch in der Gruppe der gesunden Probanden gab es zu zwei Messzeitpunkten bei den Rauchern nach Gabe von m-CPP einen signifikanten Temperaturanstieg gegenüber den Placebobedingungen. Raucher und Nichtraucher unterschieden sich auch hier nicht signifikant voneinander. Da viel darauf hindeutet, dass die Hyperthermieeffekte von m-CPP über den 5-HT_{2c}-Rezeptor vermittelt werden (Mazzola-Pomietto et al., 1996) und die Raucher sowohl in der Gruppe der Panikpatienten als auch in der Gruppe der gesunden Probanden

zu zwei Zeitpunkten nach Gabe von m-CPP mit einem signifikanten Anstieg der Temperatur reagierten, scheint der 5-HT_{2c}-Rezeptor unbeeinflusst, wenngleich der Indikator Temperatur bei Betrachtung einer Vielzahl von m-CPP-Studien im Vergleich zu dem Zielparameter Kortisol wesentlich störanfälliger erscheint.

4.2 Diskussion der Methoden

Es ist wichtig die Interpretation und Generalisierung der Befunde empirischer Studien im Kontext der verwendeten Methoden zu betrachten. So soll im Folgenden auf die Stichprobe, das Untersuchungsdesign und die verwendeten Messinstrumente eingegangen werden.

Das Geschlechterverhältnis war zwischen Männern und Frauen in beiden Teilstudien ausgewogen und die Altersverteilung repräsentativ. Kritikpunkt ist die geringe Stichprobengröße in der Gruppe der gesunden Probanden, deren Aussagekraft mit der nötigen Vorsicht bewertet werden sollte. So ist es denkbar, dass sich statistische Trends bei einer größeren Stichprobe als Signifikanzen ausdrücken lassen könnten. Aufgrund der begrenzten finanziellen Ressourcen war hier eine größere Untersuchung nicht möglich, daher sollten die Ergebnisse an einer größeren Stichprobe nochmals reproduziert werden. Ein Störfaktor im Untersuchungsdesign der Gruppe der Panikpatienten lag in der Überprüfung der Einhaltung der Nikotinkarenz. Ein unbeobachteter Regelverstoß wäre möglich gewesen, da eine lückenlose Kontrolle der Einhaltung des Studienprotokolls nicht möglich war.

Die eingesetzten Selbstbeurteilungsfragebögen sind gut validierte Testskalen, doch ist kritisch anzumerken, dass sie stark von der Mitarbeit und Motivation der Probanden abhängen. Ein weiterer Kritikpunkt liegt in der Messmethodik des ELISA. Es kann, bedingt durch Kreuzreaktionen verschiedener, körpereigener Steroide, fälschlicherweise zu einer zu hohen Kortisolmessung kommen. Die Prolaktinmessung kann bei Stress zu verzerrten Ergebnissen führen. Trotz dieser Störfaktoren werden diese Testmethoden jedoch auch in der Routinediagnostik verwendet.

4.3 Forschungsperspektiven

Bislang gibt es nicht viele Studien, die die Auswirkungen von chronischem Nikotinabusus auf serotonerge Neurotransmittersysteme hinreichend klären. Neben dem in dieser Arbeit untersuchten 5-HT_{2c}-Rezeptor wäre es interessant, auch die anderen serotonergen Rezeptoren zu untersuchen, zumal es in einem anderen Teil dieses Großprojektes deutliche

Hinweise auf Veränderungen des 5-HT_{1a}-Rezeptors unter chronischem Nikotinabusus gab (Broocks et al., 2002). Weiterhin wäre es interessant, den Zusammenhang zwischen hormonellen Störungen und neuroendokrinen Veränderungen im Rahmen des Nikotinentzugssyndroms genauer zu untersuchen. Werden die dem Nikotinentzugssyndrom zugrunde liegenden wichtigen hormonellen Regelkreisläufe besser verstanden, könnte dies fernerhin für die Entwicklung weiterer pharmakologischer Behandlungsansätze im Hinblick auf einen erfolgreichen Entzug eine wichtige Rolle spielen.

5. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit hatte das Ziel, einen Beitrag zur Aufklärung der Wirkung von chronischem Nikotinabusus bei Patienten mit Panikstörung und gesunden Probanden auf das serotonerge Rezeptorsystem, insbesondere den 5-HT_{2c}-Rezeptor, zu leisten.

In der Einführung wurde zunächst die Nikotinabhängigkeit mit ihren Wirkungen und Folgen beleuchtet. Wie in Abschnitt 1.2.6 ausgeführt, geht aus der aktuellen Literatur hervor, dass Nikotinzufuhr eine Verminderung der Serotoninkonzentration in verschiedenen Hirnregionen bewirkt. Serotonerge Rezeptoren sind mit großer Wahrscheinlichkeit an der Entstehung der Nikotinabhängigkeit beteiligt.

Da ein Weg gewählt werden muss, um Veränderungen am serotonergen System messbar zu machen, wurden die methodischen Möglichkeiten von pharmakologischen Provokationsmethoden dargestellt, die im Sinne eines multisynaptischen Reflexbogens über Hormonmessungen eine Aussage über die Rezeptorsensitivität zulassen. Besonders eingegangen wurde auf den Serotoninrezeptoragonisten meta-Chlorophenylpiperazin (m-CPP), der die höchste Affinität zum 5-HT_{2c}-Rezeptor besitzt und zu einer vermehrten Ausschüttung von Prolaktin und Kortisol führt. Auch die Anhebung der Körpertemperatur scheint durch m-CPP ausgelöst zu werden, wenngleich die Datenlage an dieser Stelle nicht ganz konsistent ist. In den letzten 20 Jahren sind eine Vielzahl von klinisch-experimentellen Studien mit dem m-CPP-Test durchgeführt worden. Es wurde bisher aber nicht geklärt, ob die Ergebnisse durch den Raucherstatus der untersuchten Patienten-Stichproben beeinflusst wurden.

Im ersten Teil der Untersuchung wurden die Daten einer bereits abgeschlossenen Studie von 39 Patienten mit Panikstörung, davon 17 Raucher und 22 Nichtraucher, hinsichtlich der Fragestellung untersucht, ob sich die Reaktionsbereitschaft zentraler 5-HT_{2c}-Rezeptoren bei Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern unterscheidet. Zum Baseline-Zeitpunkt fiel bei den Rauchern im Vergleich zu den Nichtrauchern signifikant erniedrigte Serumkortisolspiegel auf. Nach Gabe der Testsubstanz m-CPP kam es im Vergleich zu Placebobedingungen zu einem signifikanten Anstieg der Kortisolkonzentration im Serum. Die Kortisolantwort der Raucher nach Gabe der Testsubstanz war jedoch nicht signifikant stärker ausgeprägt als die Kortisolantwort der nicht-rauchenden Patienten. Ebenso ergaben sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Veränderungen der Körpertemperatur, der Prolaktinkonzentration und der psychometrischen Skalen. Damit konnten gezeigt werden, dass der Raucherstatus keinen Einfluss auf die im m-CPP-Test ermittelte Reaktionsbereitschaft der zentralen 5-HT_{2c}-

Rezeptoren hat. Da die Patienten vor und während der Untersuchung nicht rauchen durften, sind die erniedrigten Serumkortisolkonzentrationen möglicherweise im Sinne eines Entzugssyndroms zu interpretieren.

Im zweiten Teil der Untersuchung wurden 24 gesunde Probanden rekrutiert, davon 12 Raucher und 12 Nichtraucher, die mit der gleichen Methodik untersucht wurden. Basierend auf dem Boden der Ergebnisse des ersten Teils der Erhebung, durften die Raucher nun wie gewohnt rauchen, um mögliche Störeffekte eines beginnenden Entzugssyndroms auszuschalten. Im Unterschied zu den Befunden bei den Patienten waren die Kortisolkonzentrationen im Serum bei den Rauchern im Vergleich zu den Nichtrauchern vor Gabe der Testsubstanz nun nicht mehr signifikant erniedrigt. Nach Gabe der Testsubstanz m-CPP kam es gegenüber Placebobedingungen zu einem signifikanten Anstieg der Serumkortisolkonzentrationen. Zwischen Rauchern und Nichtrauchern zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Veränderungen der Kortisol- und Prolaktinkonzentration, der Körpertemperatur und den psychometrischen Skalen.

Zusammenfassend haben beide Teile der vorliegenden Untersuchung keine Hinweise darauf ergeben, dass die Reaktionsantworten nach Gabe von m-CPP davon abhängen, ob es sich bei dem Patienten bzw. Probanden um einen Raucher handelt oder nicht. Allerdings scheint eine mehrstündige Rauchabstinenz vor dem Test bei Rauchern zu einem Abfall der basalen Kortisolkonzentration zu führen.

Anhang 1

API-Skala

Welche Gefühle haben Sie während dieses Tests?

<i>Symptome</i>	nicht vorhanden 0	leicht 1	mittel 2	schwer 3
1. Haben Sie das Gefühl, gleich ohnmächtig zu werden?				
2. Haben Sie Angst, zu sterben?				
3. Fühlen Sie sich allgemein ängstlich?				
4. Haben Sie Herzrasen?				
5. Haben Sie Atemnot, oder atmen Sie schnell?				
6. Haben Sie Drang, Wasser zu lassen?				
7. Haben Sie Stuhldrang?				
8. Fühlen Sie sich schwindlig oder benommen?				
9. Fühlen Sie sich verwirrt?				
10. Haben Sie das Gefühl, dass die Dinge unwirklich sind?				
11. Fühlen Sie sich von Ihrem Körper losgelöst?				
12. Können Sie sich schwer konzentrieren?				
13. Schwitzen Sie?				
14. Können Sie schwer sprechen?				
15. Wäre es jetzt schwierig zu arbeiten?				
16. Haben Sie Zittern oder Beben?				
17. Verspüren Sie Übelkeit?				

Anhang 2

NIMH-Skala

Wie fühlen Sie sich im Moment?

	nicht vorhan- den 0	sehr wenig 1	kaum 2	mäßig 3	deutlich 4	stark 5	sehr stark 6
1. traurig							
2. gereizt							
3. habe, Schwierigkeiten, mich zu konzentrieren							
4. ängstlich							
5. unruhig							
6. niedergeschlagen							
7. fühle mich anderen nicht nahe							
8. ärgerlich							
9. aufgekratzt							
10. misstrauisch							
11. besorgt							
12. redseliger als normalerweise							
13. habe irgendwie ein unangenehmes Gefühl im Kopf?							
14. unwirklich, sonderbar							
15. hoffnungslos							
16. meine Gedanken überstürzen sich							
17. habe ungewöhnliche Gedanken							
18. fühle mich wertlos							
19. fühle mich besonders energiegeladen							
20. fühle mich verlangsamt							
21. fühle mich erschreckt, furchtsam							
22. hätte Schwierigkeiten, Dinge zu erledigen							
23. höre Stimmen, die andere nicht hören							
24. sehe Dinge, die andere nicht sehen							

Anhang 3

Erklärung über die Genehmigung der Untersuchungen von der Ethikkommission

Die Untersuchung ist Teil eines größeren Forschungsprojektes, das über zwei Jahre mit 415 000 DM gefördert wurde. Die gesamte Untersuchung wurde vom Ethikkomitee der Medizinischen Fakultät der Georg-August-Universität Göttingen mit Datum vom 16. März 1994 genehmigt (Antragsnummer 9-3-94).

Literaturverzeichnis

- Abramowski, D., Rigo, M., Duc, D., Hoyer, D. & Staufenbiel, M. (1995). Localization of the 5-hydroxytryptamine_{2C} receptor protein in human and rat brain using specific antisera. *Neuropharmacology*, 3, 1635 - 1645
- Advis, J. P., Simpkins & G., Meites, J. (1979). Serotonergic control of prolactin release in male rats. *Life Sci*, 24, 359 - 366
- Aloi, J. A., Insel, T. R., Mueller, E. A. & Murphy, D. L. (1984). Neuroendocrine and behavioral effects of m-chlorophenylpiperazine administration in rhesus monkeys. *Life Sci*, 34, 1325 - 1331
- Anda, R. F., Williamson, D. F., Escobedo, L. G., Mast, E. E., Giovino, G. A. & Remington, P., L. (1990). Depression and the dynamics of smoking. *JAMA*, 264, 1541 - 1545
- Angst, J. (1998). Panic disorder: History and epidemiology. *European Psychiatry*, 13, 51 - 55
- Aulakh, C. S., Wozniak, K. M., Hill, J. L., Devane, C. L., Tolliver, T. J. & Murphy, D. L. (1988). Differential neuroendocrine responses to the 5-HT-agonist m-chlorophenylpiperazine in fawn hooded rats relative to Wistar and Sprague-Dawley rats. *Neuroendocrinology*, 48, 401 - 406
- Awtry, T. L. & Werling, L. L. (2003). Acute and chronic effects of nicotine on serotonin uptake in prefrontal cortex and hippocampus of rats. *Synapse*, 50, 206 - 211
- Calogero, A. E., Bagdy, G., Szmeredi, K., Tartaglia, M. E., Gold, P. W. & Chrousos, G. P. (1990). Mechanisms of serotonin receptor agonist-induced activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the rat. *Endocrinology*, 126, 1888 - 1894
- Balfour, D. J. K. (1982a). Pharmacology of nicotine dependence: a working hypothesis. *Pharmacol Ther*, 15, 239 - 250
- Balfour, D. J. K. (1982b) The effects of nicotine on brain neurotransmitter systems. *Pharmacol Ther*, 15, 269 - 282
- Balfour, D., J., K., Graham, C., A. & Vale A., L. (1986). Studies of the possible role of brain 5-HT systems and adrenocortical activity in behavioural responses to nicotine and diazepam in an elevated X-maze. *Psychopharmacology*, 90, 528 - 532
- Balfour, D. J. K. (1990). Nicotine as the basis of the tobacco smoking habit. In D. J. K. Balfour (ed.), *Psychotropic drugs of abuse, Section 130, The International*

- Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics* (pp. 453 - 481). Pergamon Press: New York.
- Balfour, D. J. K. & Fagerström, K. O. (1996). Pharmacology of Nicotine and Its Therapeutic Use in Smoking Cessation and Neurodegenerative Disorders. *Pharmacol Ther*, 72, 51 - 81
- Bandelow, B. (1995). Assessing the efficacy of treatments for panic disorder and agoraphobia. II. The Panic and Agoraphobia Scale. *Int Clin Psychopharmacol*, 10, 73 - 81
- Bandelow, B. (Hrsg.) (2006). Angst- und Panikerkrankungen. Ätiologie-Diagnostik-Therapie. *Unimed Verlag*, 2. Auflage
- Barbeau, A., Roy, M. & Cloutier, T. (1986). Smoking, cancer and Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 20, 105 - 106
- Beck, A. T., Ward, H., Mendelson, M., Mock, J. & Erbaugh, J. (1961). An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*, 41, 561 - 571
- Beck, A. T., Epstein, N., Brown, G. & Steer, R. A. (1988). An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol*, 56, 893 - 897
- Bell, C. J. & Nutt, D. J. (1998). Serotonin and panic. *Br J Psych*, 172, 465 - 471
- Benowitz, N. L. (1996). Pharmacology of nicotine: addiction and therapeutics. *Ann Rev Pharmacol Toxicol*, 36, 597 - 613
- Benwell M. E. M. & Balfour, D. J. K. (1982). Effects of chronic nicotine administration on the response and adaptation to stress. *Psychopharmacology*, 76, 160 - 172
- Benwell, M. E., Balfour, D. J. K. & Anderson, J. M. (1988). Evidence that Tobacco Smoking Increases the Density of (-)-[³H] Nicotine Binding Sites in Human Brain. *J Neurochem*, 50, 1243 - 1247
- Benwell, M. E. M., Balfour, D. J. K. & Anderson, J. M. (1990). Smoking-associated changes in serotonergic systems of discrete regions of human brain. *Psychopharmacology*, 102, 68 - 72
- Benwell, M. E. M., Balfour, D. J. K. & Lucchi, H. M. (1993). The influence of tetrodotoxin and calcium on the stimulation of mesolimbic dopamine activity evoked by systemic nicotine. *Psychopharmacology*, 112, 467 - 471
- Berlin, I., Said, S., Spreux-V., O., Launay, J.-M., Olivares, R., Millet, V., Lecrubier, Y. & Puech, A. J. (1995). A reversible monoamine oxidase A inhibitor (moclobemide)

- facilitates smoking cessation and abstinence in heavy, dependent smokers. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 58, 444 – 452
- Billings, A. G. & Moos, R. H. (1983). Social-environmental factors among light and heavy cigarette smokers: A controlled comparison with non-smokers. *Addictive Behaviors*, 8, 381-391
- Breslau, N., Kilbey, M. & Andreski, P. (1991). Nicotine dependence, major depression and anxiety in young adults. *Arch Gen Psychiatry*, 48, 1069 - 1074
- Breslau, N., Kilber, M. M. & Andreski, P. (1993). Nicotine dependence and major depression. *Arch Gen Psychiatry*, 50, 31-35
- Brambilla, F., Bellodi, L., Perna, G., Battaglia, M., Sciuto, G., Diaferia, G., Petraglia, F., Panerai, A. & Sacerdote, P. (1992). Psychoimmunoendocrine aspects of panic disorder. *Neuropsychobiology*, 26, 12 - 22
- Broocks, A. (1997). *Neue therapeutische Strategien bei Panikstörung und Agoraphobie: psychische und neurobiologische Effekte von Ausdauertraining im Vergleich zu einer Behandlung mit Clomipramin oder Plazebo*. Göttingen, Univ., Habilitationsschrift.
- Broocks, A., Bandelow, B., Pekrun, G. et al. (1998). Comparison of aerobic exercise, clomipramine and placebo in the treatment of panic disorder. *Am J Psychiatry*, 155, 603 - 609
- Broocks, A., Pigott T. A., Hill, J. L., Canter, S., Grady, T. A., L`Heureux, F. & Murphy, D. L. (1998). Acute intravenous administration of ondansetron and m-CPP, alone and in combination, in patients with obsessive-compulsive disorder (OCD): behavioral and biological results. *Psychiatry Res*, 79, 11 - 20
- Broocks, A., Meyer, T., George, A., Hillmer-Vogel, U., Meyer, D., Bandelow, B., Hajak, G., Bartmann, U., Gleiter, C. H. & Ruther, E. (1999). Decreased neuroendocrine responses to meta-chlorophenylpiperazine (m-CPP) but normal responses to ipsapirone in marathon runners. *Neuropsychopharmacology*, 20, 150 - 161
- Broocks, A., Bandelow, B., George, A., Jestrabeck, C., Opitz, M., Bartmann, U., Gleiter, C. H., Meineke, I., Roed, I. S., Ruther, E. & Hajak, G. (2000). Increased psychological responses and divergent neuroendocrine responses to m-CPP and ipsapirone in patients with panic disorder. *Int Clin psychopharmacol*, 15, 153 - 161
- Broocks, A., Bandelow, B., Koch, K., Bartmann, U., Kinkelbur, J., Schweiger, U., Hohagen, F. & Hajak, G. (2002). Smoking modulates neuroendocrine responses to

- ipsapirone in patients with panic disorder. *Neuropsychopharmacology*, 27, 270 - 278
- Bucht, G., Adolfsson, R., Gottfries, C. G., Roos, B.-E. & Winblad, B. (1981). Distribution of 5-hydroxytryptamine and 5-hydroxyindoleacetic acid in human brain in relation to age, drug influence, agonal status and circadian variation. *J. Neural Transmission*, 51, 185 - 203
- Cam, G. R. & Bassett, J. R. (1983). The Plasma Levels of ACTH Following Exposure to Stress or Nicotine. *Arch int Pharmacodyn Ther*, 264, 154 - 167
- Carmody, T. P. (1989). Affect regulation, nicotine addiction and smoking cessation. *J Psychactive Drugs*, 21, 331 - 342
- Carr, D. B., Sheehan, D. V., Surman, O. S., Coleman, J. H., Greenblatt, D. J., Heninger, G. R., Jones, K. J., Levine, P. H. & Watkins, W. D. (1986). Neuroendocrine correlates of lactate-induced anxiety and their response to chronic alprazolam therapy. *Am J Psychiatry*, 143, 483 - 494
- Clarke, P. B. S. & Pert, A. (1985). Autoradiographic evidence for nicotine receptors on nigrostriatal and mesolimbic dopaminergic neurons. *Brain Res.*, 348, 355 - 358
- Charney, D. S., Woods, S. W., Goodman, W. K. & Heninger, G. R. (1987). Serotonin function in anxiety. II. Effects of the serotonin agonist m-CPP in panic disorder patients and healthy subjects. *Psychopharmacology*, 92, 14 - 24
- Corrigall, W. A., Franklin, K. B., Coen, K. M. & Clarke, P.B. (1992). The mesolimbic dopaminergic system is implicated in the reinforcing effects of nicotine. *Psychopharmacology*, 107, 285 - 289
- Corrigall, W. A. & Coen, K. M. (1989). Nicotine maintains robust self-administration in rats on a limited-access schedule. *Psychopharmacology*, 99, 473 - 478
- Curzon, G. & Kennett, G. A. (1990). m-CPP: a tool for studying behavioural responses associated with 5-HT_(1c) receptors. *Trend Pharmacol Sci*, 11, 181 - 182
- Die Drogenbeauftragte der Bundesregierung (2004). Wirtschaftliche und gesundheitliche Aspekte des Tabakrauchens in Deutschland, Beiträge der Konferenz vom 31.März und 1. April 2003 des deutschen Krebsforschungszentrums im Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherheit (S. 13-21). Berlin: Die Drogenbeauftragte der Bundesregierung, Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherheit
- Dani, J. A. & Heinemann, S. (1996): Molecular and cellular aspects of nicotine abuse, *Neuron*, 16, 905 - 908

- Deakin, J. F. W., Guimarães, F. S. & Graeff, F. G. (1994). Testing theories of anxiety in normal volunteers. In: Palomo, T.; Archer, T. eds. *Strategies for studying brain disorders*. Vol. 1. Depressive, anxiety and drug abuse disorders. Madrid: Editorial Complutense; pp 211 - 238
- Dillon, D. J., Gorman, J. M., Liebowitz, M. R., Fyer, A. J. & Klein, D. F. (1987). Measurements of lactate-induced panic and anxiety. *Psychiatry Res*, 20, 97 - 105
- Doll, R., Peto, R., Wheatley, K., Gray, R. & Sutherland, I. (1994). Mortality in relation to smoking: 40 years' observation on male british doctors. *BMI*, 309, 901 - 911
- Do Prado-Lima, P. A., Chatkin, J. M., Taufer, M., Oliveira, G., Silveira, E., Neto, C. A., Haggstram, F., Bodanese, L. C. & da Cruz, I. B. (2004). Polymorphism of 5HT_{2A} serotonin receptor gene is implicated in smoking addiction. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 128, 90 - 93
- Duxon, M. S., Flanigan, T. P., Reavley, A. C., Baxter, G. S., Blackburn, T. P. & Fone, K. C. F. (1997a). Evidence for expression of the 5-hydroxytryptamine 2B receptor protein in the rat central nervous system. *Neurosci*, 76, 323 - 329
- Duxon, M. S., Kennett, G. A., Lightowler, S., Blackburn, T. P., Fone, K. C. F. (1997b). Activation of 5-HT_{2b} receptors in the medial amygdala causes anxiolysis in the social interaction test in the rat. *Neuropharmacology*, 36, 601 - 608
- Eaton, W. W., Dryman, A. & Weissman, M. M. (1991). Panic and phobia. In L. N. Robins & D. A. Regier (Eds.), *Psychiatric Disorders in America. The epidemiological Catchment Area Study* (pp. 155 - 179). New York: The Free Press.
- Fowler, J. S., Volkow, N. D., Wang, G.-J., Pappas, N., Logan, J., MacGregor, R., Alexoff, D., Shea, C., Schlyer, D., Wolf, A. P., Warner, D., Zezulko, I. & Cilento, R. (1996). Inhibition of monoamine oxidase B in the brains of smokers. *Nature*, 379, 733 - 736
- Frederick, S. L., Reus, V. I., Ginsberg, D., Hall, S. M., Munoz, R., F. & Ellman, G. (1998). Cortisol and Response to Dexamethasone as Predictors of Withdrawal Distress and Abstinence Success in Smokers. *Biol Psychiatry*, 43, 525 - 530
- Fuller, R. W. (1990). Serotonin receptors and neuroendocrine responses. *Neuropsychopharmacology*, 3, 495 - 502
- Fuxe, K., Agnati, L.F., Jansson, A., von-Euler, G., Tanganelli, S., Andersson, K. & Eneroth, P. (1990). Regulation of endocrine function by the nicotinic cholinergic receptor. *Ciba-Found-Symp*, 152, 113 - 127; discussion 127 - 130

- Fuxe, K. Andersson, K., Eneroth, P., Harfstrand, A. & Agnati, L. F. (1989). Neuroendocrine actions of nicotine and of exposure to cigarette smoke: medical implications. *Psychoneuroendocrinology*, 14, 19 - 41
- Fuxe, K. & Johnson, C. (1974). Further mapping of central 5-hydroxytryptamine neurons: Studies with the neurotoxic dihydroxytryptamines. In: *Adv. Biochem. Psychopharmacol.* (Costa, E., Gessa, G., L., Sandler, M., eds.), 10, 1 - 12
- Garthwaite, T. L. & Hagen, T. C. (1979). Evidence that serotonin stimulates a prolactin-releasing factor in the rat. *Neuroendocrinology*, 29, 215 - 230
- Garvey, M. J. & Tuason, V. B. (1984). The relationship of panic disorder to agoraphobia. *Comprehensive Psychiatry*, 25, 529 - 531
- Gilbert, D. G., Meliska, C. J., Williams, C. L. & Jensen, R.A. (1992). Subjective correlates of cigarette-smoking-induced elevations of peripheral beta-endorphin and cortisol. *Psychopharmacology*, 106, 275 - 281
- Glassman, A. H. (1993). Cigarette smoking: Implications for psychiatric illness. *Am J Psychiatry* 150, 546 - 553
- Glazer, T. & Traber, J. (1985) Binding of the putative anxiolytic TVXQ 7821 to hippocampal 5-Hydroxytryptamine (5-HT) recognition sites. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 329, 211 - 215
- Gorman, J. M., Fyer, M. R., Goetz, R.R. , Askanazi, J., Liebowitz, M. R., Fyer, A. J., Kinney, J., Klein, D. F. (1988). Ventilatory physiology of patients with panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 45, 31 - 39
- Gorman, J. M., Battista, D., Goetz, R. R., Dillon, D. J., Liebowitz, M. R., Fyer, A. J., Kahn, J. P., Sandberg, D. & Klein, D. F. (1989). A comparison of sodium bicarbonate and sodium lactate infusion in the induction of panic attacks. *Arch Gen Psychiatry* 46, 145 - 150
- Hamik, A. & Peroutka, S. J. (1989). 1-(m-Chlorophenyl)piperazine (m-CPP) interactions with neurotransmitter receptors in the human brain. *Biol Psychiatry*, 25, 569 - 575
- Hamilton, M. (1959). The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol* 32, 50 - 55
- Hughes, J. R., Hatsukami, D. K., Mitchell, J., E. & Dahlgren, L. A. (1986). Prevalence of smoking among psychiatric outpatients. *Am Psychiatry*, 143, 993 - 997
- Hemenway, D., Solnick, S. J. & Colditz, G. A. (1993). Smoking and suicide among nurses. *Am Public Health*, 83, 249 - 251

- Hoyer, D. (1988). Molecular pharmacology and biology of 5-HT_{1c} receptors. *TIPS*, 9, 89 - 94
- Hoyer, D., Clarke, D. E., Fozard, J. R., Hartig, P. R., Graeme, R. M., Mylecharane, E. J., Saxena, P. R. & Humphrey, P. P. A. (1994). VII. International union of pharmacology classification of receptors for 5 - Hydroxytryptamine (serotonin). *Pharmacol Rev*, 46, 157 - 203
- Hoyer, D., Hannon, J. P. & Martin, G., R. (2002). Molecular, pharmacological and functional diversity of 5-HT receptors. *Pharmacology, Biochemistry, Behavior* 71, 533 - 554
- Hughes, J.R., Higgins, S.T. & Bickel, W. K. (1994). Nicotine withdrawal versus other drug withdrawal syndromes: Similarities and Dissimilarities. *Addiction*, 89, 1461-1470
- Humble, M., Wistedt, B. (1992). Serotonin, agoraphobia and panic disorder: short term and long-term efficacy of citaloporam in panic disorder. *Int Clin Psychopharmacol Suppl*, 5, 21 - 39
- Hurt, R. D., Sachs, D. P. L., Glover, E. D., Offord K. P., Johnston J. A., Dale L. C., Khayrallah M. A., Schroeder D. R., Glover P.N., Sullivan C.R.; Croghan I.T. & Sullivan P.M. (1997). A comparison of sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. *N Engl J Med*, 337, 1195 - 2202
- Hutchinson, R. R. & Emley, G. S. (1985). Aversive stimulation produces nicotine ingestion in squirrel monkeys. *Psychol. Rec* 35, 491 - 502
- Ichikawa, J. & Meltzer, H. Y. (1990). The effect of chronic clozapine and haloperidol on basal dopamine release and metabolism in rat striatum and nucleus accumbens studied by in vivo microdialysis. *Eur J Pharmacol* 176, 371 - 374
- Imperato A, Mulas, A. & Di Chiara, G. (1986). Nicotine preferentially stimulates dopamin release in the limbic system of freely moving rats. *Eur J Pharmacol*, 132, 337-338
- Isensee, B. (2002). *Panikattacken bei Jugendlichen und Erwachsenen: Häufigkeit, Risikofaktoren und psychopathologische Konsequenzen*. Unveröffentlichte Dissertation, Technische Universität Dresden.
- Iversen, S. D. (1984). 5-HT and anxiety. *Neuropharmacology* 23, 1553 - 1560
- Jackson, D. M. & Westerlind-Danielsson, A. (1994). Dopamine receptors: molecular biology, biochemistry and behavioural aspects. *Pharmacol Ther* 64, 291 - 370
- Jarvik, M. E. (1970). The role of nicotine in the smoking habit. In: Hunt WA (Hrsg.), *Learning mechanisms in smoking*. Chicago: Aldine
- Jarvik, M. E. (1991). Beneficial effects of nicotine. *Br J Addict*. 86, 571 - 575

- Jorenby, D. E., Hays, J. T., Rigotti, N. A., Azoulay, S., Watsky, E. J., Williams, K. E., Billing, C. B., Gong, J. & Reeves, K. R. (2006). Efficacy of varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA*, 296, 56 - 63
- Kahn, R. S., Asnis, G. M., Wetzler, S. & van Praag, H. M. (1988a). Neuroendocrine evidence for serotonin receptor hypersensitivity in panic disorder. *Psychopharmacology*, 96, 360 - 364
- Kahn, R. S., van Praag, H. M., Wetzler, S., Asnis, M. A. & Barr, G. (1988b). Serotonin and anxiety revisited. *Biol Psychiatry* 23, 189 - 208
- Kahn, R. S., Wetzler, S., Asnis, G. M. & van Praag, H. M. (1990). The effects of m-chlorophenylpiperazine in normal subjects: A dose response study. *Psychopharmacology* 100, 339 - 344
- Kahn, R. S. & Wetzler, S. (1991). M-Chlorophenylpiperazine as a probe of serotonin function. *Biol Psychiatry*, 30, 1139 - 1166
- Kahn, R. S., Trestman, R., Lawlor, B. A., Gabriel, S., Davidson M. & Siever, L. (1994). Effects of ipsapirone in healthy subjects. A dose-response study. *Psychopharmacology*, 114, 155 - 160
- Kennett, G. A., Whitton, P., Shah, K. & Curzon, G. (1989). Anxiogenic-like effects of m-CPP and TFMPP in animal models are opposed by 5-HT_{1c} antagonists. *Eur J Pharmacol*, 164, 445 - 454
- Kennett, G. A., Wood, M. D., Glen, A., Grewal, S., Forbes, I., Gadre, A. & Blackburn, T. P. (1994). In vivo properties of SB 200646A, a 5-HT_{2c/2b} receptor agonist. *Br J Pharmacol*, 111, 797 - 802
- Kennett, G. A., Wood, M. D., Bright, F., Trail, B., Riley, G., Holland, V., Avenell, K. Y., Stean, T., Upton, N., Bromidge, S., Forbes, I. T., Brown, A. M., Middlemiss, D. N. & Blackburn, T. P. (1997b). SB 242084, a selective and brain penetrant 5-HT_{2c} receptor antagonist. *Neuropharmacology*, 36, 609 - 620
- Kessler, I. I. & Diamond, K. L. (1971). Epidemiologic studies of Parkinson`s disease, I: smoking and Parkinson`s disease a survey and explanatory hypothesis. *Am J Epidemiol* 94, 16 - 25
- Kessler R. C.; Chiu W. T.; Jin R., Ruscio A. M., Shear K., Walters E. E. (2006). The epidemiology of panic attacks, panic disorder, and agoraphobia in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psych*, 63, 415 - 24

- Kessler, R. C., McGonagle, K. A., Zhao, S., Nelson, C. B., Hughes, M., Eshleman, S., Wittchen, H.-U. & Kendler, K. S. (1994). Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States: Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psych*, 51, 8 - 19
- Kirschbaum, C., Wüst, S. & Strasburger, C. J. (1992). `Normal` cigarette smoking increases free cortisol in habitual smokers. *Life Sci*, 50, 435 - 442
- Kirschbaum, C. & Hellhammer, D. H. (1994). Salivary cortisol in psychoneuroendocrine research: recent developments and applications. *Psychoneuroendocrinology*, 19, 313 - 333
- Klein, D. F. (1964). Delineation on two drug-responsive anxiety syndromes. *Psychopharmacology*, 5, 397 - 408
- Kotzlowski, L. T., Jelinek, L. C. & Pope, M. A. (1986). Cigarette smoking among alcohol abusers: a continuing and neglected problem. *Can J Public Health*, 77, 205 - 207
- Lester, R. A. & Dani, J. A., (1994): Time-depedent changes in central nicotinic acetylcholine channel kinetics in excised patches. *Neuropharmacology* 33, 27 - 34
- Margiotta, J. F., Berg, D. K. & Dionne, V. E. (1987). Cyclic AMP regulates the proportion on functional acetylcholine receptors on chicken ciliary ganglion neurons. *Proc. Natl. Acad.Sci. U-S-A*, 84, 8155-8159
- Marks, I. M. & Matthews, A. M. (1979). Brief standard self-rating for phobic patients. *Behav Res Ther*, 17, 263 - 267
- Marks, M. J., Pauly, J. R., Gross, S. D., Deneris, E. S., Hermans-Borgmeyer, I., Heinemann, S. F. & Collins, A. C. (1992). Nicotine binding and nicotinic receptor subunit RNA after chronic nicotine treatment. *J Neurosci*, 12, 2765 - 2784
- Matta, S. G., Fu, Y., Valentine, J. D. & Sharp, B. M. (1998). Response of hypothalamo-pituitary-adrenal axis to nicotine; *Psychoneuroendocrinology*, 23, 103 - 113
- Mayer, S. F., Kalman, B. A. & Grahn, R. E. (1994). Chlordiazepoxide microinjected into the region of the dorsal raphe nucleus eliminates the interference with escape responding produced by inescapable shock whether administered before inescapable shock or escape testing. *Behav Neurosci*, 108, 121 - 130
- Mendelson, J. H., Sholar, M. B., Mutschler, N. H., Jaszyna-Gasior, M., Goletiani, N. V., Siegel, A. J. & Mello, N. K. (2003). Effects of intravenous cocaine and cigarette smoking on luteinizing hormone, testosterone, and prolactin in men. *J Pharmacol Exp Ther*, 307, 339 - 348

- Mengod, G., Nguyen, H., Le, H., Waeber, C., Lübbert & Palacios, J. M. (1990). The distribution and cellular localisation of the serotonin 1C receptor mRNA in the rodent brain in the rodent brain examined by in situ hybridisation histochemistry. Comparison with receptor binding distribution. *Neuroscience* 35, 577 - 591
- McGehee, D. S. & Role, L.W. (1995). Physiological diversity of nicotinic acetylcholine receptors expressed by vertebrate neurons. *Annu Rev Physiol*, 57, 521 - 546
- Millan, M. J., Peglion, J.-L., Lavielle, G. & Perrin-Monneyron, S. (1997). 5-HT_{2c} receptors mediate penile erections in rats: actions of novel and selective agonists and antagonists. *Eur J Pharmacol*, 325, 9 - 12
- Millan, M. J., Dekeyne, A. & Gobert, A. (1998). Serotonin (5-HT)_{2c} receptors tonically inhibit dopamine (DA) and noradrenaline (NA), but not 5-HT release in the frontal cortex in vivo. *Neuropharmacology*, 37, 953 - 955
- Montgomery, S. & Åsperg, M. (1979). A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 134, 382 - 389
- Moore, R.Y. & Halaris, A.E. (1975). Hippocampal innervation by serotonergic neurons of the midbrain raphe. *J Comp Neurol*, 164, 171 - 184
- Muneoka, K., Ogawa, T., Kamei, K., Muraoka, S., Tomiyoshi, R., Mimura, Y., Kato, H., Suzuki, M. & Takigawa, M. (1997). Prenatal nicotine exposure affects the development of the central serotonergic system as well as the dopaminergic system in rat offspring: involvement of route of drug administrations. *Development Brain Research*, 102, 117 - 126
- Morschitzky, H. (2004). Angststörungen. Diagnostik, Konzepte, Therapie, Selbsthilfe. *Springer: WienNewYork*, 3. Auflage
- Mueller, E. A., Murphy, D. L. & Sunderland, T. (1985). Further studies of the putative serotonin agonist, m-chlorophenylpiperazine: Evidence for a serotonin receptor mediated mechanism of action in humans. *Psychopharmacology*, 89, 388 - 391
- Mueller, E. A., Murphy, D. L. & Sunderland, T. (1985b). Neuroendocrine Effects of M-Chlorophenylpiperazine, a Serotonin Agonist, in Humans. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 61, 1179 - 1184
- Murphy, D. L. (1990). Peripheral indices of central serotonin function in humans. *Ann N Y Acad Sci* 600, 282 - 295
- Murphy, D. L., Mueller, E. A., Hill, J. L., Tolliver, T. J. & Jacobson, F. M. (1989). Comparative anxiogenic, neuroendocrine, and other physiologic effects of m-

- chlorophenylpiperazine given intravenously or orally to healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)* 98, 275 - 282
- Myers, R. D., & Waller, M. B. (1977). Thermoregulation and Serotonin. In: *Serotonin in health and disease*, edited by W. B. Essman. New York: Spectrum
- National Institute of Mental Health (NIMH) (1976). Clinical Global Impressions. Assessment Manual For Psychopharmacology, Revised Edition; hrsg. V. Guy, E.; Rockville, Maryland, 217 - 222
- Navarro, H. A., Seidler, F. J., Eylers, J. P., Baker, S. S., Dobbins, S. E., Lappi, T. A. & Slotkin, T. A. (1989). Effects of prenatal nicotine exposure on development of central and peripheral cholinergic neurotransmitter systems. Evidence for cholinergic trophic influences in developing brain. *J Pharmacol Exp Ther*, 25, 894 - 900
- Neuger, J., Wistedt, B., Aberg-Wistedt, A. & Stain-Malmgren, R. (2002). Effect of citalopram treatment on relationship between platelet serotonin functions and the Karolinska scales of personality in panic patients. *J Clin Psychopharmacol* 22, 400 - 405
- Nilsson, O. G., Strecker, R. E., Daszuta, A. & Björklund, A. (1988). Combined cholinergic and serotonergic denervation of the forebrain produces severe deficits in spatial learning task in the rat. *Brain Res*, 453, 235 - 246
- Nomikos G. G., Damsma, G., Wenkster, D. & Fibiger, H.C. (1991). Chronic desipramine enhances amphetamine-induced increases in interstitial concentrations of dopamine in the nucleus accumbens. *Eur J Pharmacol*. 195, 63 - 73
- Oncken, C., Gonzales, D., Nides, M., Rennard, S., Watsky, E., Billing, C. B., Anziano, R. & Reeves, K. (2006). Efficacy and safety of the novel selective nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, varenicline, for smoking cessation. *Arch Intern Med*, 166, 1571 - 1577
- Ouagazzal, A.-M., Kenny, P.J. & File, S.E. (1999). Modulation of behaviour on trials 1 and 2 in the elevated plus-maze test of anxiety after systemic and hippocampal administration of nicotine. *Psychopharmacology*, 144, 54 - 60
- Parrott, A. C. (2006). Nicotine psychobiology: how chronic-dose prospective studies can illuminate some of the theoretical issues from acute-dose research. *Psychopharmacology*, 184, 567 - 576
- Pazos, A., Hoyer, D. & Palacios, J. M. (1984). The binding of serotonergic ligand to the porcine choroids plexus: characterization of a new type of serotonin recognition site. *Eur J Pharmacol*, 106, 539 - 546

- Pazos, A. & Palacios, J. M. (1985). Quantitative autoradiographic mapping of serotonin receptors in the rat brain. I. Serotonin-1 receptors. *Brain Res*, 3, 205 - 230
- Pazos, A., Probst, A. & Palacios, J. M. (1987). Serotonin receptors in the human brain. III. Autoradiographic mapping of serotonin-1 receptors. *Neuroscience*, 21, 97 - 122
- Pickworth, W. B., Fant, R. V. (1998). Endocrine effects of nicotine administration, tobacco and other drug withdrawal in humans. *Psychoneuroendocrinology*, 23, 131 - 141
- Peng, X., Gerzanich, V., Anand, R., Whitning P.J. & Lindstrom, J. (1994). Nicotine induced increase in neuronal nicotinic receptors results from decrease in the rate of receptor turnover. *Mol Pharmacol*, 46, 523-530
- Peroutka, S. J. & Snyder, S. H. (1979). Multiple serotonin receptors: different binding of [³H] 5-hydroxytryptamine, [³H] lysergic acid diethylamide and spiroperidol. *Mol Pharmacol*, 16, 687 - 699
- Pomerleau, C. S. & Pomerleau, O.F. (1987). The effects of a psychological stressor on cigarette smoking and subsequent behavioral and psychological responses. *Psychophysiology*, 24, 278 - 285
- Pomerleau, O. F. & Pomerleau, C. S. (1990). Behavioral studies in humans: Anxiety, stress and smoking. *Ciba Found Symp*, 152, 225 - 235
- Rasmussen, K. & Czachura, J. F. (1997). Nicotine withdrawal leads to increased sensitivity of serotonergic neurons to the 5-HT_{1a} agonist 8-OH-DPAT. *Psychopharmacology*, 133, 343 - 346
- Regier, D. A., Narrow, W. E. & Rae, D. S. (1990). The epidemiology of anxiety disorders: The epidemiologic Catchment Area (ECA) experience. *Journal of Psychiatric Research*, 24, 3 - 14.
- Risso, F., Parodi, M., Grilli, M., Molfino, F., Raiteri, M. & Marchi, M. (2004). Chronic nicotine causes functional upregulation of ionotropic glutamate receptors mediating hippocampal noradrenaline and striatal dopamine release. *Neurochem Int*, 44, 293 - 301
- Roy-Byrne, P. P., Uhde, T. W., Post, R. M., Gallucci, W., Chrousos, G. P., Gold, P. W. (1986). The corticotropin-releasing hormone stimulation test in patients with panic disorder. *Am J Psychiatry*, 143, 896 - 899
- Russel, M. A. H. (1990). Nicotine intake and its control over smoking. In: Wonnacott, S.; Russell, M.A.H.; Stolerman, I.P., eds. *Nicotine psychopharmacology: Molecular, cellular and behavioural aspects*. Oxford: *Oxford University Press*: 374-418

- Sachverständigenrat für die konzertierte Aktion im Gesundheitswesen (2000/2001): Bedarfsgerechtigkeit und Wirtschaftlichkeit Band III, Über-, Unter- und Fehlversorgung, im Internet abrufbar unter: <http://www.aerztlicher-arbeitskreis.de>
- Sack, R., Gochberg-Sarver, A., Rozovsky, U., Kedmi, M., Rosner, S. & Orr-Urtreger, A. (2005). Lower core body temperature and attenuated nicotine-induced hypothermic response in mice lacking the beta4 neuronal nicotinic acetylcholine receptor subunit. *Brain Res Bull* 66, 30 - 36
- Saumet, J. L. & Dittmar, A. (1985). Heat loss and anticipatory finger vasoconstriction induced by a smoking of a single cigarette. *Physiol Behav*, 35, 229 - 232
- Schelling, T.C. (1992). Addictive drugs: the cigarette experience. *Science* 255, 430 - 433
- Schwartz, P. J., Wehr, T. A., Rosenthal, N. E., Hill, J. L., Tolliver, T. J. & Jacobson, F. M. (1995). Serotonin and thermoregulation. Physiologic and pharmacologic aspects of control revealed by intravenous m-CPP in normal human subjects. *Neuropsychopharmacology*, 13, 105 - 115
- Schruers, K., van Diest, R., Nicolson, N. & Griez, E. (2002). L-5-hydroxytryptophan induced increase in salivary cortisol in panic disorder patients and healthy volunteers. *Psychopharmacology*, 161, 365 - 369
- Seedat, S., van Rheede van Oudtshoorn, E., Müller, J. E., Mohr, N. & Stein, D. J. (2003). Reboxetine and citalopram in panic disorder: a single-blind, cross-over, flexible-dose pilot study. *Int Clin Psychopharmacol*, 5, 279 - 284
- Seyler, L., Everett, L., Fertig, J., Pomerleau, O., Hunt, D. & Parker, K. (1984). The effects of ACTH and cortisol secretion. *Life Sci*, 34, 57 - 65
- Siever, L. J., Kahn, R. S., Lawlor, B. A., Trestman, R. L., Lawrence, T. L. & Coccaro, E. F. (1991). II. Critical issues indefining the role of serotonin in psychiatric disorders. *Physiol Rev* 43, 509 - 525
- Smith, L. A. & Lang, W. J. (1980). Changes in self-administration of nicotine by rats over a 28-day period. *Pharmacol Biochem Behav*, 13, 215 - 220
- Smith, T. M. & Suckow, R. F. (1985). Trazodone and m-chlorophenylpiperazine: concentration in brain and receptor activity in regions in the brain associated with anxiety. *Neuropharmacology*, 24, 1067 - 1071
- Slotkin, T. A., Orband-Miller, L. & Queen, K. L. (1987). Development of [3H]nicotine binding sites in brain regions of rats exposed to nicotine prenatally via maternal injections or infusions. *J Pharmacol Exp Ther*, 242, 232 - 237

- Stahl, S. M. (2000). Placebo controlled comparison of the selective serotonin reuptake inhibitors citalopram and sertraline. *Biol Psychiatry*, 48, 894 - 901
- Stolerman, I. P. & Shoaib, M. (1991). The neurobiology of tobacco-addiction. *Trends Pharmacol Sci*, 12, 476 - 473
- Tankanen, A., Viinamäki, H., Hintikka, J., Koivumaa-Honkanen, H.-T., Lehtonen, J. (1998). Smoking and suicidality among psychiatric patients, *Am J Psychiatry* 155, 129 - 130
- Targum, S. D. (1992). Cortisol response during different anxiogenic challenges in panic disorder patients. *Psychoneuroendocrinology*, 17, 453 - 458
- Van de Kar, L. D., Javed, A., Zhang, Y., Serres, F., Raap, D. K., Gray, T. S. (2001). 5-HT_{2a} receptors stimulate ACTH, corticosterone, oxytocin, renin and prolactin release and activate hypothalamic CRF and oxytocin-expressing cells. *J Neurosci*, 21, 3572 - 3579
- Vanderwolf, C.H. (1987). Near-total loss of "learning" and "memory" as a result of combined cholinergic and serotonergic blockade in the rat. *Behav Brain Res*, 23, 43–57
- Warburton, D. M. & Rusted, J. M. (1993). Cholinergic control of cognitive resources. *Neuropsychobiology* 28, 43 - 46
- Weinberger, D. R., Bergman, K. F. & Illowski, B. P. (1988). Physiological dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia, III: a new cohort and evidence for a monoaminergic mechanism. *Arch Gen Psych*, 45, 609 - 615
- Weissman M. M., Bland R. C., Canino G. J., Faravelli C., Greenwald S., Hwu, H. G., Joyce P. R., Karam E. G., Lee, C. K., Lellouch, J, Lepine J. P., Newman S. C., Oakley-Browne, M. A., Rubio-Stipec, M., Wells J. E., Wickramaratne, P. J., Wittchen H. U. & Yeh, E. (1997). The cross-national epidemiology of panic disorder. *Arch Gen Psych*, 54, 305 - 309
- Weisstaub, N. V., Zhou, M., Lira, A, Lambe, E., González-Maeso, J., Hornung, J. P., Sibille, E., Underwood, M., Itohara, S., Dauer, W. T., Ansorge, M. S., Morelli, E., Mann, J. J. , Toth, M., Aghajanian, G., Sealton, S. C. , Hen, R. & Gingrich, J. A. (2006). Cortical 5-HT_{2A} receptor signaling modulates anxiety-like behaviors in mice. *Science*, 313, 536 - 540
- West, R. (1988). Nicotine: a dependence-producing drug. *Prog Clin Biol Res*, 261, 237 - 259
- WHO-Partnerschaftsprojekt Tabakabhängigkeit (2002). *Gemeinsam handeln – Tabakkonsum reduzieren. Dokumentation der Abschlusskonferenz des WHO-*

Partnerschaftprojektes Tabakabhängigkeit (1999-2002) einschließlich Projektdokumentation.

- Wilkins, J. N., Carlson, H. E., Van Vunakis, H., Hill, M., A., Gritz, E. & Jarvik, M. E. (1982). Nicotine from cigarette smoking increases circulating levels of cortisol, growth hormone, and prolactin in male chronic smokers. *Psychopharmacology* 78, 305 - 308
- Wise, R. A. & Bozarth, M. A. (1987). A psychomotor stimulant theory of drug addiction. *Psychol Rev*, 94, 469 - 492
- Wittchen, H. U. (1991). Der Langzeitverlauf unbehandelter Angststörungen. *Verhaltenstherapie*, 1, 273 - 282
- Wittchen, H. U., Zaudig, M. & Schramm, E. et al. (1991). Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-III-R. Eine deutschsprachige erweiterte Bearbeitung der amerikanischen Originalversion des SKID von R. L. Spitzer, J. B. W. Williams and M. Gibbon. Weinheim: Beltz Test.
- Xu, Z., Seidler, F. J., Cousins, M. M., Slikker, W. & Slotkin, T. A. (2002). Adolescent nicotine administration alters serotonin receptors and cell signaling mediated through adenylylcyclase. *Brain Res*, 951, 280 - 292
- Yagaloff, K. A. & Hartig, P. R. (1985). [¹²⁵I] Lysergic acid diethylamide binds to a novel serotonergic site on rat choroid plexus epithelial cells. *J Neurosci*, 5, 3178 - 3183
- Yasuda, K., Suemaru, K., Araki, H., Gomita, Y. (2002). Effects of nicotine cessation on the central serotonergic systems in mice: involvement of 5-HT (2) receptors. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 366, 276 - 281
- Zhao, S., Edwards J., Carroll J., Wiedholz L., Millstein R. A., Jaing C., Murphy D. L., Lanthorn T. H. & Holmes A. (2006). Insertion mutation at the C-terminus of the serotonin transporter disrupts brain serotonin function and emotion-related behaviors in mice. *Neurosci*, 140, 321-334

Danksagung

Zum Gelingen dieser Doktorarbeit haben viele Menschen sehr hilfsbereit beigetragen, bei ihnen allen möchte ich mich herzlich bedanken. Eine besondere Wertschätzung und einen herzlichen Dank möchte ich Prof. Dr. med. Andreas Broocks aussprechen, der die Datenerhebung vorbildlich begleitete und in sehr ermutigender, hilfsbereiter Weise in der Erstellung der Dissertation zur Verfügung stand. Weiterhin möchte ich mich bei Herrn Uwe Bartmann bedanken, der mich mit seinen umfangreichen statistischen Kenntnissen in der Datenaufarbeitung unterstützte. Ein herzlicher Dank gilt auch den freundlich unterstützenden Mitarbeitern des Schlaflabors der Psychiatrischen Klinik der Universität Göttingen Herrn Andreas Müller-Struck und Frau Hannelore Schoor, die mir mit Rat und Tat während der Untersuchung zur Seite standen. Ohne den Einsatz von Frau S. Hampe wäre die Laborarbeit und die Archivierung der Probenmengen wahrscheinlich nicht so reibungslos erfolgt. Besonders bedanken möchte ich mich bei meiner Kommilitonin Karen Koch, die immer ein offenes Ohr hatte. Nicht zuletzt danke ich meinem Ehemann, der mich zu jeder Zeit nach allen Kräften unterstützt hat. Ebenso möchte ich meine Eltern erwähnen. Dass sie mich unterstützten und mir den Weg in die Medizin ermöglichten, erfüllt mich mit einer tiefen Dankbarkeit.

