

***Interaktionen zwischen Serotonin und  
Noradrenalin bei der Steuerung der  
Growth-Hormone-Ausschüttung***

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
des Fachbereichs Humanmedizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen**

**vorgelegt von Axel Bernhard Knechtel  
aus Quedlinburg**

**Gießen 2011**

**Abteilung für Differentielle Psychologie und Persönlichkeitsforschung  
am Fachbereich Psychologie und Sportwissenschaft  
Justus-Liebig-Universität Gießen**

**Leiter: Prof. Dr. Dr. Jürgen Hennig**

**Gutachter: Prof. Dr. Dr. Jürgen Hennig**

**Gutachter: Prof. Dr. Veronika Grau**

**Tag der Disputation: 07.09.2011**

**„Nicht aus des Herzens bloßem Wunsche  
keimt des Glückes schöne Götterpflanze auf.  
Der Mensch soll mit der Mühe Pflugschar  
sich des Schicksals harten Boden öffnen,  
soll des Glückes Erntetag sich selbst bereiten  
und Taten in die offenen Furchen streun.“**

**Heinrich von Kleist**

# Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG.....	7
1. 1. DER HYPOTHALAMISCH-HYPOPHYSÄRE REGELKREIS.....	7
1.1.1. ÜBERBLICK.....	7
1.1.2. HYPOTHALAMISCHE HYPOPHYSOTROPE HORMONE.....	7
1.1.3. HORMONE DES HYPOPHYSEN-VORDERLAPPENS.....	8
1.1.4. ZIRKADIANER UND BIOLOGISCHER RHYTHMUS.....	9
1.2. DAS GROWTH HORMONE (GH).....	9
1.2.1. BIOLOGISCHE WIRKUNGEN VON GH.....	10
1.2.2. BIOLOGISCHE UND ZIRKADIANE RHYTHMIK VON GH.....	11
1.2.3. SOMATOSTATIN.....	12
1.3. HYPOTHALAMISCHE UND SUPRAHYPOTHALAMISCHE REGULATION.....	13
1.4. GH-STÖRUNGEN UND PSYCHOPATHOLOGISCHE VERÄNDERUNGEN.....	15
1.5. NORADRENALIN – BIOSYNTHESE, ABBAU UND REZEPTORTYPEN.....	17
1.5.1. BIOSYNTHESE UND ABBAU VON NORADRENALIN.....	17
1.5.2. REZEPTORTYPEN – NORADRENALIN UND ADRENALIN.....	19
1.6. SEROTONIN – BIOSYNTHESE, ABBAU UND REZEPTORTYPEN.....	22
1.6.1. BIOSYNTHESE UND ABBAU VON SEROTONIN.....	22
1.6.2. REZEPTORTYPEN SEROTONIN.....	23
1.7. INTERAKTIONEN ZWISCHEN NORADRENERGEM UND SEROTONERGEM SYSTEM.....	26
1.8. FRAGESTELLUNGEN DER VORLIEGENDEN ARBEIT.....	30
2. METHODEN.....	31
2.1. ORT UND ZEIT DER VERSUCHE.....	31
2.2. STICHPROBE.....	31
2.3. UNABHÄNGIGE VARIABLEN.....	32
2.3.1. REBOXETIN (EDRONAX®).....	33
2.3.2. CITALOPORAM (SEPRAM®).....	33
2.4. PERMUTATION DER SUBSTANZREIHENFOLGE.....	35
2.5. VERSUCHSDURCHFÜHRUNG.....	35
2.6. VERSUCHSABLAUF.....	36
2.7. STATISTISCHE VERFAHREN.....	38
3. ERGEBNISSE.....	40
3.1. PRÜFUNG DER VORAUSSETZUNGEN ZUR PRÜFUNG DER HYPOTHESEN.....	40
3.1.1. MÖGLICHE EFFEKTE DER PERMUTIERTEN SUBSTANZREIHENFOLGE.....	40
3.1.2. MÖGLICHE EFFEKTE VON ALTER, GEWICHT UND GRÖßE.....	41
3.2. ERGEBNISSE ZU DEN FORMULIERTEN HYPOTHESEN.....	41
4. DISKUSSION.....	47
5. ZUSAMMENFASSUNG/SUMMARY.....	55
6. LITERATURVERZEICHNIS.....	57
DANKSAGUNG.....	64
LEBENSLAUF.....	65
ERKLÄRUNG.....	67

## Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: INTERAKTION GH AM GH-REZEPTOR UND INTRAZELLULÄRE WEITERVERMITTLUNG .....	10
ABBILDUNG 2: MITTLERE SEKRETIONSSPIEGEL VON GH IM PERIPHEREN BLUT.....	11
ABBILDUNG 3: INTERAKTIONEN VON RELEASINGHORMONEN UND SOMATOSTATIN IN DER FREISETZUNG VON GH UND IGF-1 (GHRP - GROWTH HORMONE RELEASING PEPTIDE).....	13
ABBILDUNG 4: SYNTHESE DER CATECHOLAMINE.....	18
ABBILDUNG 5: STOFFWECHSEL VON PHENYLALANIN UND TYROSIN .....	18
ABBILDUNG 6: DIE BIOSYNTHESE VON SEROTONIN .....	22
ABBILDUNG 7: DER ABBAU DES SEROTONINS .....	23
ABBILDUNG 8: NOMENKLATUR DER SEROTONERGEN REZEPTOREN .....	25
ABBILDUNG 9: INTERAKTIONEN AM $\alpha_2$ -ADRENALIN- UND 5-HT <sub>3</sub> -HETEROREZEPTOR. NACH MONGEAU, BLIER UND DE MONTIGNY .....	29
ABBILDUNG 10: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DES VERSUCHSABLAUFS.....	36
ABBILDUNG 11: MITTELWERTE UND STANDARDFEHLER DER GH-KONZENTRATIONEN NACH NORADRENERGER STIMULATION DURCH REBOXETIN .....	42
ABBILDUNG 12: MITTELWERTE UND STANDARDFEHLER DER GH-KONZENTRATIONEN NACH SEROTONERGER STIMULATION DURCH CITALOPRAM .....	43
ABBILDUNG 13: MITTELWERTE UND STANDARDFEHLER DER CORTISOLKONZENTRATIONEN NACH SEROTONERGER STIMULATION DURCH CITALOPRAM .....	44
ABBILDUNG 14: UNTERSCHIEDE DER CORTISOL-RESPONSIVITÄTEN NACH SEROTONERGER STIMULATION DURCH CITALOPRAM UND EINTEILUNG NACH DER HÖHE DER RESPONSE.....	45
ABBILDUNG 15: UNTERSCHIEDE DER GH-RESPONSIVITÄTEN IN ABHÄNGIGKEIT DER SEROTONERGEN AKTIVITÄT NACH NORADRENERGER STIMULATION DURCH REBOXETIN.....	46
ABBILDUNG 16: ZUSAMMENHANG ZWISCHEN CORTISOLBASELINE-WERTEN UND DER GEMITTELTEN VERÄNDERUNG DER CORTISOLKONZENTRATIONEN NACH GABE VON CITALOPRAM.....	53

## Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: HYPOTHALAMISCHE HYPOPHYSOTROPE HORMONE .....	8
TABELLE 2: ADRENERGE REZEPTOREN, LOKALISATION UND DIE WIRKUNG VON SYMPATHOMIMETIKA VS. SYMPATHOLYTIKA.....	21
TABELLE 3: ABFOLGE DER SUBSTANZBEDINGUNGEN.....	35
TABELLE 4: DIE REIHENFOLGE DER SUBSTANZBEDINGUNGEN NACH PERMUTATIONSPLAN UND VERÄNDERUNGEN DER CORTISOLKONZENTRATIONEN NACH CITALOPRAM IN VERGLEICH ZU PLACEBO.....	40
TABELLE 5: DIE REIHENFOLGE DER SUBSTANZBEDINGUNGEN NACH PERMUTATIONSPLAN UND VERÄNDERUNGEN DER GH-KONZENTRATIONEN NACH REBOXETIN IN VERGLEICH ZU PLACEBO.....	40

# 1. Einleitung

## 1. 1. Der hypothalamisch-hypophysäre Regelkreis

### 1.1.1. Überblick

Die hormonelle Homöostase des menschlichen Körpers unterliegt zu großem Teil dem hypothalamisch-hypophysärem Regelkreis. Er dient einmal als Schnittstelle zwischen neuronaler Information und hormoneller Ausschüttung (neurohormonelles „transducing“) und zweitens als Rückkopplungsort („feedback“) von Hormonkonzentrationen im peripheren Blut auf ihre hormonellen und neuronalen Vorläuferstufen. Diese Schnittstellenfunktion stellt sich auch in seiner anatomischen Lage dar: Der Hypothalamus, um den III. Ventrikel am Boden der Schädelbasis gelegen, ist ein kleines Areal von circa 1,2 x 0,9 x 0,6 cm Größe und über den Hypophysenstiel mit der Hypophyse verbunden. Die Hypophyse wiederum gliedert sich in einen Hypophysenvorderlappen (HVL) und einen Hypophysenhinterlappen (HHL) (Trepel 1995). Die Zellen im HVL werden über ein Pfortadersystem aus dem Hypothalamus mit hypophysotropen („releasing-Hormone“) Neuropeptiden zur Ausschüttung ihrer Hormone angeregt (Atkinson 2010). Die Ausschüttung aus dem HHL dagegen erfolgt direkt mittels axonalen Transports aus Somata der Nuclei supraopticus und paraventricularis.

Die Kerngebiete des Hypothalamus wiederum, die auf die Zellen des HVL Einfluss nehmen, werden durch übergeordnete zentralnervöse Strukturen synaptisch mittels der Neurotransmitter Dopamin, Noradrenalin sowie Serotonin und GABA ( $\gamma$ -Aminobuttersäure) sowie Endorphine und Enkephaline kontrolliert (Vigas 1989, Brown 1994). Dieser suprahypothalamische Regelkreis ist das zentrale Thema dieser Arbeit. Zur allgemeinen Einführung ist jedoch vorerst eine genauere Erläuterung der untergeordneten Strukturen erforderlich. Aus nachvollziehbaren Gründen wird diese Darstellung sich jedoch auf die Hormone des HVL und deren hypothalamisch-hypophyseotropen Vorstufen beschränken.

### 1.1.2. Hypothalamische hypophysotrope Hormone

Die hypophysotropen hypothalamischen Hormone sind Peptide, die auch „releasing“ bzw. „inhibiting“-Hormone genannt werden (Reichlin 1989). In der Tabelle 1 sind sie in einer Übersicht dargestellt mit den ihnen untergeordneten Strukturen.

**Tabelle 1:** HYPOTHALAMISCHE HYPOPHYSOTROPE HORMONE

<b>TRH</b>	thyreotropin releasing hormone	Stimuliert TSH- und Prolactinsekretion
<b>GnRH</b>	gonadotropin releasing hormone	Stimuliert LH- und FSH Sekretion
<b>CRH</b>	corticotropin releasing hormone	Stimuliert die ACTH-Sekretion
<b>GHRH</b> <b>=Somatostatin</b>	growth hormone release-inhibiting hormone	Hemmt die GH- und die TSH-Sekretion
<b>GHRH</b>	growth hormone releasing hormone	Stimuliert die GH-Sekretion
<b>PIH</b>	prolactin inhibiting hormone	Hemmt die Prolactin und TSH-Sekretion
<b>PRF</b>	prolactin releasing factor	Stimuliert die Prolactinfreisetzung

Der Nachweis dieser Hormone beim Menschen ist schwierig, da sie nur kurz in hoher Konzentration im hypothalamischen-hypophysären Pfortaderkreislauf nachweisbar sind, bis sie zu ihren Zielzellen im HVL gelangen (Hennig et al., 2005). Eine Sonderstellung nimmt in diesem Zusammenhang der Wachstumsfaktor („growth hormone“ (GH)) ein, da sowohl ein stimulierend wirkendes „growth hormone releasing hormone“ (GHRH) als auch ein inhibierend wirkendes Tetradekapeptid Somatostatin auf die hypophysäre GH-Sekretion wirkt (Atkinson 2010). Als zweiter Ausschüttungsreiz im HVL kann somit eine fehlende Ausschüttung von Somatostatin angesehen werden.

### 1.1.3. Hormone des Hypophysen-Vorderlappens

Die aus dem HVL sezernierten Hormone lassen sich grundsätzlich in zwei Gruppen einteilen: Zum einen wirkt das Hormon GH, welches auch als Somatotropes Hormon (STH) bezeichnet wird, sowie Prolactin (PRL) direkt in der Peripherie, während die anderen eine glandotrope Wirkung haben, das heißt hormonproduzierende Zellen z.B. in der Schilddrüse oder in der Nebennierenrinde stimulieren.

Diese Arbeit richtet ihr Augenmerk auf das Somatotrope Hormon (STH/GH). In der Literatur gibt es unterschiedliche Begriffe für das Somatotrope Hormon. Der Einfachheit halber wird in dieser Arbeit nur noch der Begriff growth Hormone (GH) verwendet werden.

Der Vollständigkeit halber und aufgrund der engen Vernetzung der verschiedenen Systeme untereinander werden die anderen Hormone des HVL an dieser Stelle kurz dargestellt.

- **ACTH:** Das adrenokortikotrope Hormon, ein Peptidhormon, bewirkt in der Nebennierenrinde (NNR) eine Ausschüttung von Cortisol, eine Stimulation der Androgensynthese sowie eine vermehrte Durchblutung der Nebennierenrinde, weshalb eine pathologisch erhöhte ACTH-Sekretion eine NNR-Hyperplasie zur Folge hat.

Außerdem hat es über einen spezifischen Rezeptor eine melanozytenstimulierende Aktivität (Speckmann et al., 2008).

- **TSH:** Das thyreoidstimulierende Hormon, ein Glykoproteidhormon, bewirkt eine vermehrte Durchblutung der Schilddrüse, eine verstärkte Aufnahme von Iodid sowie eine Stimulation der Thyreoglobulinfreisetzung (Melmed 2011).
- **Prolactin:** Das Prolactin, welches strukturelle Gemeinsamkeiten mit dem Wachstumshormon aufweist, hat vielfältige Wirkungen: primär bewirkt es bei der Frau postpartal die Aufrechterhaltung der Laktation, zum anderen unterdrückt es die erneute Ovulation (Speckmann et al., 2008).

#### 1.1.4. Zirkadianer und biologischer Rhythmus

Neben den oben erwähnten Rückkopplungsmechanismen, mittels derer eine hohe Endhormonkonzentration eine Hemmung der Synthese und Ausschüttung hypophysärer oder hypothalamischer („long feedback“) Vorläufer verursacht, unterliegt die Ausschüttung der Hormone und ihrer Vorstufen einer zirkadianen und der Situation angepassten Rhythmik (Walker et al., 2010). In den frühen Morgenstunden erfolgt über eine vermehrte ACTH-Sekretion eine verstärkte Cortisolsekretion (Dickmeis 2009). Um Mitternacht kann meist der geringste Cortisolspiegel gezeigt werden. Bei Schichtarbeitern oder bei starken Schwankungen des Schlafverhaltens (z.B. Jetlag) kann diese normale Verlaufskurve erheblich von der Norm abweichen. Parallel kann durch Stress ein Anstieg der ACTH-Sekretion erreicht werden.

## 1.2. Das Growth Hormone (GH)

Das growth Hormone (GH) ist ein Peptidhormon aus 191 Aminosäuren mit einem Molekulargewicht von 21500 Dalton (Leung et al., 2002). Das zugrundeliegende Gen ist auf dem langen Arm des Chromosoms 17 innerhalb eines „Clusters“ lokalisiert. Das „Cluster“ besteht aus 5 Genen, die in ihrem Aufbau sehr ähnlich sind. Das GH1-Gen kodiert die beiden Formen des GH. Das GH2-Gen kodiert eine Form des GH, das in der Plazenta in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft gebildet wird und die pituitäre Form ersetzt. Der plazentäre Wachstumsfaktor (GH-V) unterscheidet sich vom pituitären (GH-N) in 13 Aminosäuren. CSH1 (chorionic somatomammotropin hormone) und CSH2 wiederum kodieren in der Plazenta für das laktogene Hormon hPL (humanes plazentares Laktogen), das in seinen biologischen Eigenschaften dem GH ähnelt (Mullis 2005). Die Bedeutung des fünften Gens, des CSHPs (human chorionic somatomammotropin pseudogene), ist unbekannt. Entwicklungsgeschichtlich muss angenommen werden, dass alle fünf Gene einer Urvariante entstammen und durch genetische Duplikation und Diversifikation in einem Gencluster organisiert wurden.

Das GH der Hypophyse wird intragranulär in den somatotropen Zellen des Vorderlappens gespeichert. Bei einer täglichen Produktion von circa 1 g GH bei jungen Erwachsenen sind 5-15 mg in diesen Zellen gespeichert (Melmed 2011).

Neben dem 22 kDalton großen GH existiert noch eine Variante von 20 kDalton Größe. 85-90% des Hormons liegt in der 22k-Variante vor, 10-15 % in der kleineren 20 kDalton-Version

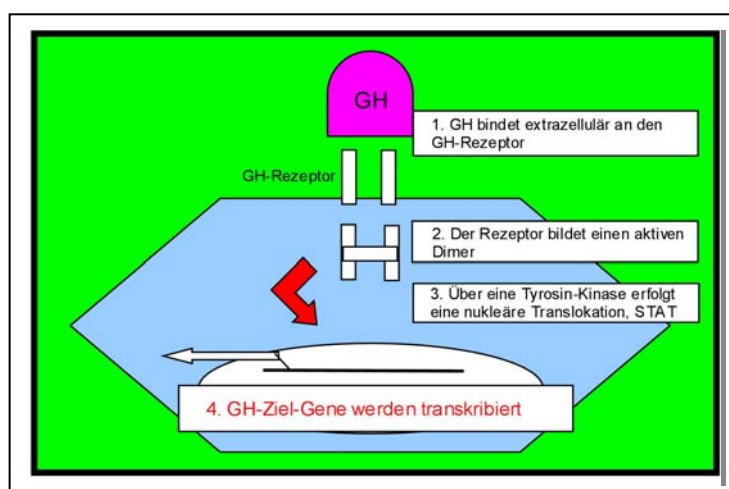
(Leung et al., 2002). Das 20 k-GH hat eine im Vergleich geringere antagonistische Wirkung zum Insulin.

### 1.2.1. Biologische Wirkungen von GH

Anders als die glandotropen Hormone des HVL wirkt GH direkt im peripheren Gewebe. Es hat eine anabole Wirkung, indem es eine vermehrte Stickstoff- und Aminosäureaufnahme in der Zelle bewirkt. In Fett- und Muskelzellen wirkt GH antagonistisch zum Insulin, indem es die Glucoseaufnahme hemmt (Ross und Buchanan, 1990). Es fördert dagegen in Herz- und Nierengewebe synergistisch zum Insulin die Glucoseaufnahme. Insgesamt jedoch überwiegt die antagonistische Komponente, womit es einen diabetogenen Charakter besitzt: So haben Patienten mit Akromegalie eine Tendenz zur Glucosetoleranzstörung und zum manifesten Diabetes. Bei Patienten mit juvenilem Diabetes wird die morgendliche Hyperglykämie (Dawn-Phänomen) mit einer vermehrten nächtlichen GH-Sekretion erklärt. Weiter wirkt es im peripheren Fettgewebe lipolytisch (von Werder 2005).

Die diabetogene Wirkung geschieht mittels in der Leber gebildeten Somatomedinen. Der wichtigste Vertreter hierbei ist der insulin-like-growth-factor (IGF-1, IGF-2) (Ahmed et al., 2010). Der Name beruht auf einer gegenüber dem Insulin zu 40% identischen Aminosäuresequenz. Ob die diabetogene Wirkung jedoch ausschließlich indirekt über die Somatomedine erfolgt oder teilweise direkt über GH, ist nicht abschließend geklärt.

Die direkte Wirkung des GH erfolgt auf zellulärer Ebene mittels Bindung an den GH-Rezeptor. Über dieses transmembrane Glykoprotein wird nach Bindung und Homomerisation von zwei GH-Molekülen eine intrazelluläre Tyrosinkinase (Janus Kinase (JAK)) aktiviert (Castellano et al., 2009). Diese bewirkt die Phosphorylierung von STAT-Molekülen, cytosolischen „single transduction and activators of transcription“, die daraufhin in den Nucleus translokiert werden. Die Transkriptionsfaktoren bewirken dann eine vermehrte Transkription und schließlich Translation der Zielproteine (De Palo et al., 2001).

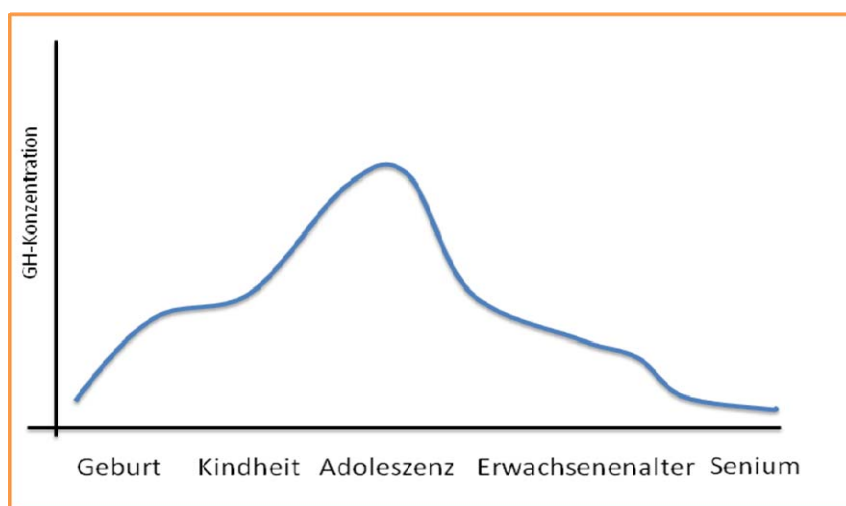


**Abbildung 1:** INTERAKTION GH AM GH-REZEPTOR UND INTRAZELLULÄRE WEITERVERMITTLUNG

Die Wirkung auf das Knochenwachstum ist ebenfalls dual zu erklären: Sowohl das GH direkt als auch das in der Leber gebildete IGF-1 wirken auf die Proliferation und Maturation von Chondrozyten. Dies gilt sowohl für das Längenwachstum vor Schluss der Epiphysenfugen als auch für das Dickenwachstum danach (Ohlsson et al., 1998).

### 1.2.2. Biologische und Zirkadiane Rhythmik von GH

Die zirkadiane Rhythmik vom GH lässt sich in eine basale und eine pulsatile Phase der Sekretion aus dem HVL einteilen (Castellano et al., 2009). Diese unterscheiden sich nicht nur in der Hormonkonzentration im peripheren Blut sondern auch in der Zusammensetzung der Subtypen des GH. Eine einmalige Bestimmung der GH-Konzentration im Blut ist somit wenig aussagekräftig. Unter normalen physiologischen Bedingungen kommt es alle 2 Stunden zu einer GH-Ausschüttung. Nachts in den tiefen Schlafphasen 3 und 4 (non-REM-Schlafphasen) ist die Ausschüttung allgemein vermehrt (Ross und Buchanan, 1990). Eine endogene Rhythmik über 24 Stunden ist bei dem GH, anders als beim ACTH, nicht vorhanden. Als physiologischer Auslöser einer vermehrten Sekretion ist neben Stress noch körperliche Arbeit bekannt (Ross und Buchanan, 1990). Wie weiter oben schon erwähnt, besteht jedoch auch eine enge Vernetzung zwischen dem GH und dem Kohlenhydrathaushalt. Somit bewirkt eine Hyperglykämie eine verminderte Ausschüttung von GH, und umgekehrt ist eine Hypoglykämie ein Stimulus zur Sekretion von GH aus dem HVL (Ross and Buchanan 1990). Somit induziert GH eine vermehrte Nahrungsaufnahme. Bei Patienten mit Anorexia nervosa im Stadium einer ständigen Hungerhypoglykämie können deshalb ständig erhöhte GH-Spiegel gegenüber der Normalpopulation festgestellt werden.



**Abbildung 2:** MITTLERE SEKRETIONSSPIEGEL VON GH IM PERIPHEREN BLUT

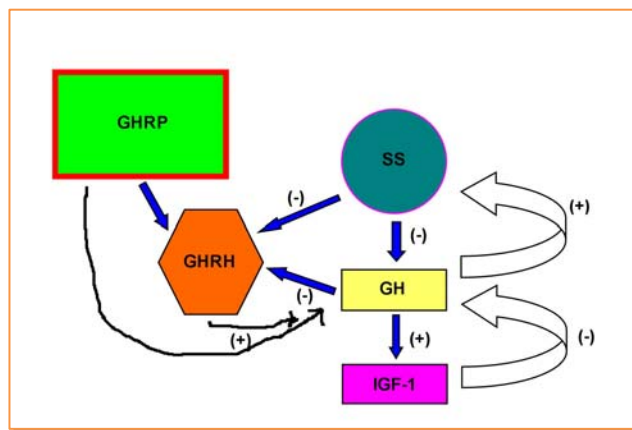
Die GH-Produktion hat einen Höhepunkt in der Pubertät und im frühen Erwachsenenalter und nimmt mit zunehmendem Alter ab, bis sie schließlich im Greisenalter fast vollkommen erlischt (Ross und Buchanan, 1990; De Palo et al., 2001).

Die pulsatile Sekretion von GH aus dem HVL unterliegt, wie oben erwähnt, dem hypothalamischen GHRH und dem Somatostatin. Die hypothalamische Sekretion wiederum unterliegt neben dem Rückkopplungsmechanismus aus den peripheren Hormonkonzentrationen einer übergeordneten Neurotransmitter-vermittelten Kontrolle. Neben dieser suprahypothalamische Kontrolle der pulsatilen GH-Ausschüttung, dem eigentlichen Thema dieser Arbeit, muss jedoch noch der zweite hypothalamische Botenstoff in seiner biologischen Wirkung und Rhythmik erklärt werden: das Somatostatin.

### **1.2.3. Somatostatin**

Medizinhistorisch lange vor der Entdeckung des gh-releasing-peptides konnte Somatostatin nachgewiesen und beschrieben werden. Es ist ein Tetradekapeptid, das beim Menschen auch in einer zirkulären, mutmaßlich biologisch aktiveren Form vorliegt. Es konnte sowohl im Hypothalamus, seinem Bildungsort, als auch im HVL und später im Gastrointestinaltrakt, im exokrinen und endokrinen Pankreas und in den Nieren nachgewiesen werden. Im endokrinen Pankreas wirkt es inhibitorisch auf die Freisetzung von Insulin und Glucagon, im Gastrointestinaltrakt verhindert es die Sekretion von Gastrin, vasoaktives intestinales Peptid (VIP), Motilin, Cholecystokinin (CCK) und Sekretin und wirkt hemmend auf die Motilität (Strowski et al., 2000; Schindler et al., 1996). Ein Analogon wird deshalb bei diffusen gastrointestinalen Blutungen pharmakologisch verwendet. Außerdem wirkt Somatostatin ebenfalls neuronal wie ein Neuropeptid. Die Wirkung des Somatostatins wird über einen speziellen Rezeptor vermittelt, von dem 5 Subtypen existieren, SSTR1-5. Im Hypophysenvorderlappen wirkt Somatostatin hauptsächlich über die Rezeptorsubtypen SSTR-2 und SSTR-5 (Schindler et al., 1996; Strowski et al., 2000).

Neben seiner Inhibition der Freisetzung von TSH (Melmed 2011) wirkt Somatostatin im Hypophysenvorderlappen inhibierend auf die Freisetzung von GH. Damit wirkt es antagonistisch zum hypothalamischen gh-releasing-hormone (GHRH) (Veldhuis et al., 2001). Eine erhöhte Konzentration von GH im Blut bewirkt dabei eine verstärkte Freisetzung von Somatostatin bei gleichzeitiger Inhibition der Ausschüttung von GHRH (Melmed 2011; Farhy et al., 2001). Neben der hypothalamischen Wirkung auf die Sekretion wirkt GH ebenfalls hypophysär, indem es die Dichte der entsprechenden Rezeptoren (GHRH-Rezeptor bzw. Somatostatin-Rezeptor-Subtypen) moduliert (Veldhuis et al., 2006).



**Abbildung 3:** INTERAKTIONEN VON RELEASINGHORMONEN UND SOMATOSTATIN IN DER FREISETZUNG VON GH UND IGF-1 (GHRP - GROWTH HORMONE RELEASING PEPTIDE) NACH VELDHUIS, ROEMMICH, RICHMOND UND BOWERS, 2006.

Abweichend von der klassischen Theorie eines prosekretorisch und eines inhibierenden, am HVL wirkenden Peptid, ist mittlerweile bekannt, dass neben GHRH und Somatostatin noch weitere Substanzen an der Hypophyse auf die GH-Sekretion Einfluss nehmen. Diese werden unter dem Begriff GH-Sekretagoga zusammengefasst. Der Ligand für den GHS (growth hormone sekretagoga)-Rezeptor ist Ghrelin, dessen Hauptbildungsort der Magen ist (Melmed 2011). Das genaue Zusammenspiel aller Faktoren ist jedoch noch nicht geklärt.

### 1.3. Hypothalamische und suprahypothalamische Regulation

In der Literatur ist aktuell nicht geklärt, welches der beiden Elemente, GHRH oder Somatostatin, der entscheidende Schrittmacher für die pulsatile Sekretion vom GH ist. Auf hypothalamischer Ebene wird angenommen, dass die GHRH-Sekretion durch eine Somatostatinsekretion supprimiert wird. Erst ein Ausbleiben der Somatostatinsekretion erlaubt die Sekretion vom releasing hormone und damit die Ausschüttung von GH (Müller et al, 1999).

Weiterhin ist bekannt, dass Somatostatin neben seiner peripheren Wirkung ebenfalls im ZNS als ein Neuropeptid wirkt. Sowohl Somatostatinrezeptoren als auch Somatostatin konnten mittlerweile im gesamten ZNS nachgewiesen werden, wenn auch in niedrigeren Konzentrationen als im Hypothalamus. Es bewirkt in verschiedenen Regionen eine vermehrte Ausschüttung von Dopamin und Serotonin. Im Hypothalamus inhibiert es die Ausschüttung von Noradrenalin, im Cortex dagegen fördert es diese (Schindler et al., 1996). Andererseits steht die Serotoninsekretion unter einer zentralen adrenergen Kontrolle (Schindler et al., 1996). Über Alpha-2-Rezeptoren wird dabei die Somatostatinsekretion inhibiert, über Betarezeptoren eine vermehrte Ausschüttung vermittelt (Devesa et al., 1995). Ein in der Klinik verwendeter Provokationstest zur Untersuchung der GHRH-GH-Achse bedient sich dieses Mechanismus. Über Clonidin, einem zentral wirksamen Antisymphotonikum, wird über Alpha-2 Rezeptoren zentral die Somatostatinsekretion gehemmt, was eine vermehrte Ausschüttung des GH zur Folge hat (Pallanti et al., 2010). Andererseits kann mit Blut-Hirn-Schranken gängigen Betarezeptorenblockern (z.B. Propanolol) die adrenerge Stimulation der Somatostatinexpression

gehemmt werden (Ghigo et al., 1990). Dieser Effekt kann jedoch nicht direkt nachgewiesen werden. Eine alleinige Gabe von Betarezeptorenblockern bewirkt keine erhöhte GH-Ausschüttung. Der Effekt zeigt sich jedoch deutlich in Kombination mit anderen pharmakologischen Provokationstests.

Weiter wird den Glucocorticoiden mit ihrer zirkadianen Rhythmik eine entscheidende Rolle in der zentralen Regulation der GH-Ausschüttung zugesprochen. Dabei scheinen die Effekte auf hypophysärer und auf hypothalamischer Ebene konträr zu sein: Auf hypophysärer Ebene bewirken Glucocorticoide eine vermehrte GH-Ausschüttung, während bei deutlich erhöhten Konzentrationen von Glucocorticoiden auf hypothalamischer Ebene, vermutlich durch eine erhöhte Betarezeptordichte, die inhibitorische Wirkung von Somatostatin verstärkt wird. Mit Letzterem wird der Kleinwuchs bei chronischem Hyperkortisolismus erklärt (Devesa et al., 1995).

Ebenfalls wird über dopaminerge Neurone die GH-Ausschüttung moduliert. So konnte durch Gabe des dopaminergen D2-Agonist Bromocriptine eine Abnahme der GH-Konzentration im Serum nachgewiesen werden (Nishina et al., 2005). Jedoch ist neben dem über GHRH vermittelten prosekretorischen Effekt auch ein Einfluss auf die Somatostatinsekretion bekannt, womit eine inhibitorische Wirkung vermittelt wird (Müller et al., 1999).

Die Wirkung von Serotonin, ob direkt oder indirekt auf die Ausschüttung von GH, ist ebenfalls nicht abschließend geklärt. Insgesamt sind die Daten aus den verschiedenen Tiermodellen und den humanen pharmakologischen Tests widersprüchlich. Während im Tiermodell eine stimulatorische Wirkung von Serotonin auf die Ausschüttung von GH insgesamt nachgewiesen werden konnte, gilt dieses für pharmakologische Tests nicht. Dabei konnte bei Serotoninagonisten, Antagonisten sowie Serotoninreuptake-Hemmern (SSRI) keine eindeutige Elevation oder Suppression des peripheren GH-Spiegels nachgewiesen werden. Dieser Effekt könnte jedoch auch der engen Interaktion der serotonergen Neurone mit insbesondere monoaminergen Neuronen zugeschrieben werden (Müller et al., 1999).

Der Einfluss der präsynaptisch hemmenden GABA( $\gamma$ -Aminobuttersäure)-Neurone auf die hypothalamische Ausschüttung von Somatostatin und GHRH ist unbestritten, jedoch ist derzeit nicht klar, ob eine GH-induzierende oder eine insgesamt inhibierende Komponente überwiegt. Über Glutamatrezeptoren konnte dagegen zumindest im Tiermodell eindeutig eine prosekretorische Wirkung nachgewiesen werden (Müller et al., 1999). Weiter wirkt Acetylcholin über muskarinerge Rezeptoren stimulierend auf die Sekretion des GH. Über eine Blockade der Rezeptoren mit Atropin konnte im Tiermodell eine verminderte pulsatile GH-Sekretion nachgewiesen werden (Müller et al., 1999).

Insgesamt kann der derzeitige Kenntnisstand über die hypothalamische und suprahypothalamische Kontrolle der Sekretion des GH folgendermaßen zusammengefasst werden:

Neben dem Somatostatin und dem GHRH existieren noch weitere, zusammenfassend als GH-Sekretagoga bezeichnete Substanzen, die im HVL Einfluss auf die Ausschüttung des GH nehmen.

Anders als Somatostatin kann der releasing-factor GHRH mit seinem entsprechenden Rezeptor fast ausschließlich im Hypothalamus bzw. in der Hypophyse nachgewiesen werden. Dem Somatostatin kommt dabei neben seiner peripheren Wirkung ebenfalls noch eine direkte zentrale Wirkung als Neurotransmitter zu. Diese stärkere Involvierung in den Stoffwechsel des ZNS führt zu der Annahme, dass die Somatostatinausschüttung der eigentliche Schrittmacher

der pulsatilen GH-Sekretion ist, während der releasing-factor GHRH nur bei Suppression der somatostatinproduzierenden Neurone im Hypothalamus ausgeschüttet wird.

Suprahypothalamisch nehmen alle im ZNS vorhandenen Neurotransmitter an der Regulation teil. Ob dies direkt synaptisch verfolgt oder indirekt ist abschließend weder im Tiermodell noch in klinischen Studien eindeutig zu klären. Die zentrale Rolle in der suprahypothalamischen Regulation wird dabei den adrenergen Neuronen zugesprochen, die über Alpha-2 (GH-Sekretions-induzierend)- und Beta (GH-Sekretions-inhibierend)-Rezeptoren wirken. Dabei wird ebenfalls von einer Verschaltung mit somatostatinproduzierenden Neuronen und weniger mit den GHRH produzierenden Zentren im Hypothalamus ausgegangen.

#### **1.4. GH-Störungen und psychopathologische Veränderungen**

Für das Wachstum sind verschiedene Hormone verantwortlich. Eine bedeutende Rolle spielen unter anderen das GH, Insulin sowie die Schilddrüsenhormone (v. a. Trijodthyronin) und Geschlechtshormone.

Erwähnenswert sind die wachstumshormonabhängigen, insulinähnlichen Wachstumsfaktoren (insulin-like growth factor IGF-1 und IGF-2) mit ihren Bindungsproteinen (besonders IGF-BP3) (Klinke und Baumann 2010), der Fibroblasten-Wachstumsfaktor (fibroblast growth factor = FGF) sowie der von Thrombozyten stammende Wachstumsfaktor (platelet-derived growth factor - PDGF). Zudem spielen auch die transformierenden Wachstumsfaktoren (Transforming growth factors = TGF- $\alpha$  und TGF- $\beta$ ) eine wesentliche Rolle (Milos 1992).

Bei GH-Mangel kommt es unter anderem zum Kleinwuchs. Die Häufigkeit eines GH-Mangels liegt zwischen 1:4000 bis 1:20000 (Niessen 2001).

Als Ursache eines GH-Mangels kommen kongenitale Faktoren (Gendefekte, Fehlbildungen der Hypophyse oder des Hypothalamus) sowie auch erworbene Störungen (Traumata, Hirntumore, Entzündungen) in Betracht (Niessen 2001). So zum Beispiel spielt auch eine Mutation im GHRH-Rezeptorgen eine wichtige Rolle (Oliveira et al., 2008). Sollte keine eindeutige Ursache detektierbar sein, bezeichnet man dies als idiopathische Form des hypothalamisch-hypophysären Kleinwuchses.

Des Weiteren werden Sonderformen der GH-Defekte wie z.B. ein GH-Bindungsproteinen-Mangel (GHBP) und die IGF-1-Resistenz beschrieben (Wit et al., 2011). Auch genetische Defekte der GH-Synthese sind bekannt. Diese treten nur selten auf und werden in Typ IA-, Typ IB, Typ II-, Typ III-Gendeletion (Mullis 2010) und in hereditäre Formen des Panhypopituitarismus (Typ 1 und Typ 2) unterteilt (Rosenbloom 2007).

Nach der Geburt kann ein Gewichtsverlust von ca. 10 % eintreten. In der 2. Lebenswoche ist im Allgemeinen das ursprüngliche Geburtsgewicht erreicht. Die weitere körperliche Entwicklung wird durch die Somatogramme nach Prader und Budlinger (1977) beurteilt. Die altersentsprechende Entwicklung der Körpergröße wird in einer Perzentilkurvenform beschrieben. Der Normbereich liegt zwischen dem 3. und 97. Perzentil. Kinder, die unterhalb der 3. Perzentile liegen, gelten definitionsgemäß als kleinwüchsig. Als Hochwuchs bezeichnet man eine Körpergröße oberhalb der 97. Perzentile.

In der Literatur wird auch die Elternzielgröße erwähnt. Die Zielgröße errechnet sich aus der mittleren Elterngröße (Größe des Vaters und Größe der Mutter in cm geteilt durch zwei). Bei männlichen Kindern werden zu der mittleren Elterngröße 6,5 cm addiert, bei Mädchen 6,5 cm subtrahiert (Niessen 2001).

Zudem sind auch psychopathologische Veränderungen und physiologisch-biochemische Pathologica bekannt (Copinschi et al., 2010). So werden unter anderem als Veränderungen beim „adult growth hormone deficiency“ depressive Verstimmungen, emotionale Instabilität, Angststörungen, Soziophobie (Angst vor Menschen), fatigue-syndrome, sexuelle Funktionsstörungen, physischer Leistungsabfall, verstärkte Kälte- und Wärmesensibilität, Kardiomyopathien, Dyslipoproteinämien mit frühzeitiger Arteriosklerose und Abnahme der Knochendichte erwähnt.

Die Therapie des GH-Mangels wird heute mit biogenetisch gewonnenem GH durchgeführt. Ergänzend sei hier noch erwähnt, dass bei IGF-1-Mangel eine Therapieoption durch biogenetisch gewonnenes IGF-1 besteht. Bei dem growth hormone insensitivity syndrome, welches durch hohe GH-Spiegel und niedrige Serum-IGF-1-Konzentration gekennzeichnet ist, hat sich eine Kombinationstherapie nicht so effizient erwiesen, wie eine Monotherapie mit humanen IGF-1 (Tonella et al., 2010).

Noch nicht hinreichend geklärt sind die psychoneuroendokrinen Aspekte des GH-Mangels. Wie bereits erwähnt, nehmen neben dem Somatostatin und dem GHRH noch weitere Substanzen, die zusammenfassend als GH-Sekretagoga bezeichnet werden, Einfluss auf die Ausschüttung des GH. Eine enge Beziehung besteht dabei mit den Neurotransmittern Serotonin, Noradrenalin, Acetylcholin, Histamin, GABA und auch Dopamin, die vor allem suprahypothalamisch in den Regulationsprozess eingreifen.

So wurde in der Vergangenheit des Öfteren durch die Gabe von noradrenerg wirkenden Substanzen der Einfluss auf die Neurotransmitterregulation beschrieben (Challenge-Test). So konnte nach Amphetamine-Gabe ein Anstieg der GH-Konzentration beobachtet werden. Allerdings zeigten depressive Patienten eine verminderte Reaktion (Siever et al., 1981). Ebenso konnte durch Gabe von Clonidin (ein  $\alpha$ -2-Agonist) eine Abnahme der peripheren Noradrenalin-Konzentration und eine starke GH-Antwort verzeichnet werden, wobei keine Beeinflussung von Cortisol und Prolaktin erfolgte (Lai et al., 1975). Depressive Patienten zeigten eine verringerte GH-Reaktion auf Clonidin. Nach Gabe von GHRH (als i.v.-Bolus) konnte eine signifikante Verminderung der gh-Response bei Patienten mit Major Depression im Gegensatz zu Gesunden nachgewiesen werden. Der Vergleich der GH-Freisetzung nach GHRH-Stimulation und Clonidin-Gabe deckte eine positive Korrelation auf. Die Übereinstimmung zeigt die enge Verknüpfung des hypothalamisch-hypophysären-Systems bei der GH-Freisetzung und stützt die Vermutung, dass die veränderte GH-Freisetzung bei Depression an suprahypothalamischen Störungen liegt (Lesch et al., 1988).

Bei depressiven Patienten konnte eine Störung der noradrenerg-vermittelten GH-Freisetzung, welche wahrscheinlich über GHRH-enthaltende Neurone erfolgt, beschrieben werden. Von einigen Autoren wurden auch Veränderungen der Acetylcholin-induzierten GH-Freisetzung durch das Somatostatin, GABA, aber auch in der GHRH-induzierten Freisetzung erwähnt (Dinan 1998).

Im Rahmen einer GH-Therapie bei Patienten mit GH-Mangel und Vorliegen einer atypischen Depression konnte eine deutliche Regredienz der depressiven Symptome gezeigt werden (Mahajan et al., 2004).

Bei Patienten mit einem verstärkten Aggressionspotential konnten erhöhte Werte von Noradrenalin, GH und Cortisol gefunden werden (Gerra et al., 1997).

Bei neurotischen Patienten wurden im Rahmen des „mirror drawing test“ unterschiedliche Cortisol- und GH-Konzentrationen gemessen. So zeigten die Cortisol-Responder ein defensives Verhalten und Selbstkontrolle. Hohe GH-Werte waren mit Übertreibung, Feindseligkeit und veränderten Denkprozessen assoziiert (Miyabo et al., 1979).

Bei einer gesteigerten GH-Synthese, z.B. durch ein Hypophysenadenom, tritt bis zum Ende der Pubertät ein proportionierter Riesenwuchs (Gigantismus) ein. Später, nach Schluss der Epiphysenfugen, kommt es zur Akromegalie mit Vergrößerung der Gesichtszüge, Vergrößerung von Schädel, Füßen und Händen, Makroglossie und Organvergrößerung (Kardiomegalie, Struma). Auch ein Karpaltunnelsyndrom, Hypertrichose und eine Hyperhidrose können auftreten. Oft kommt es zu Gelenksbeschwerden und zur Manifestation eines Diabetes mellitus. Zudem wurde über Menstruationsstörungen, Depressionen und das gehäufte Auftreten eines obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms berichtet. Auch direkte Auswirkungen durch Kompression des Hypophysenadenoms mit Sehstörungen (bitemporale Hemianopsie), Cephalgien und insuffiziente Hormonsynthese mit partieller Hypophyseninsuffizienz (z.B. plötzliche frühzeitige Menopause-Ausfall FSH und LH) sind möglich (Serhal et al., 2008).

Zur Diagnosesicherung reicht die einmalige Bestimmung von GH nicht aus, da eine basale und pulsative Sekretionsphase unterschieden werden. Zur Komplettierung sollte auch der IGF1-Spiegel (Somatomedin C) bestimmt und ein Glucosebelastungstest durchgeführt werden. In Kenntnis der multiplen Komplikationen ist es ratsam, eine weiterführende Hormondiagnostik sowie die bildgebende Diagnostik (Magnetresonanztomographie, MRT) anzuwenden (Melmed 2009; Melmed 2011).

## **1.5. Noradrenalin – Biosynthese, Abbau und Rezeptortypen**

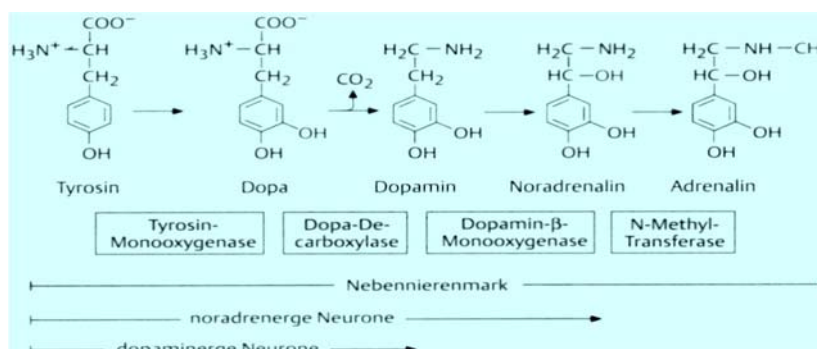
### **1.5.1. Biosynthese und Abbau von Noradrenalin**

Noradrenalin (NA) gehört zusammen mit Dopamin und Adrenalin zu der Gruppe der Katecholamine, einer Untergruppe der biogenen Amine. Die Katecholamine haben die Grundstruktur des Phenylethylamins. Gleichzeitig haben sie auch die Funktion eines Neurotransmitters im ZNS. Sie werden in den chromaffinen Zellen des Nebennierenmarks und in Neuronen im ZNS produziert. Ein zusätzlicher Produktionsort für Noradrenalin findet sich in den Ganglienzellen des Sympathikus (Goldstein 2010).

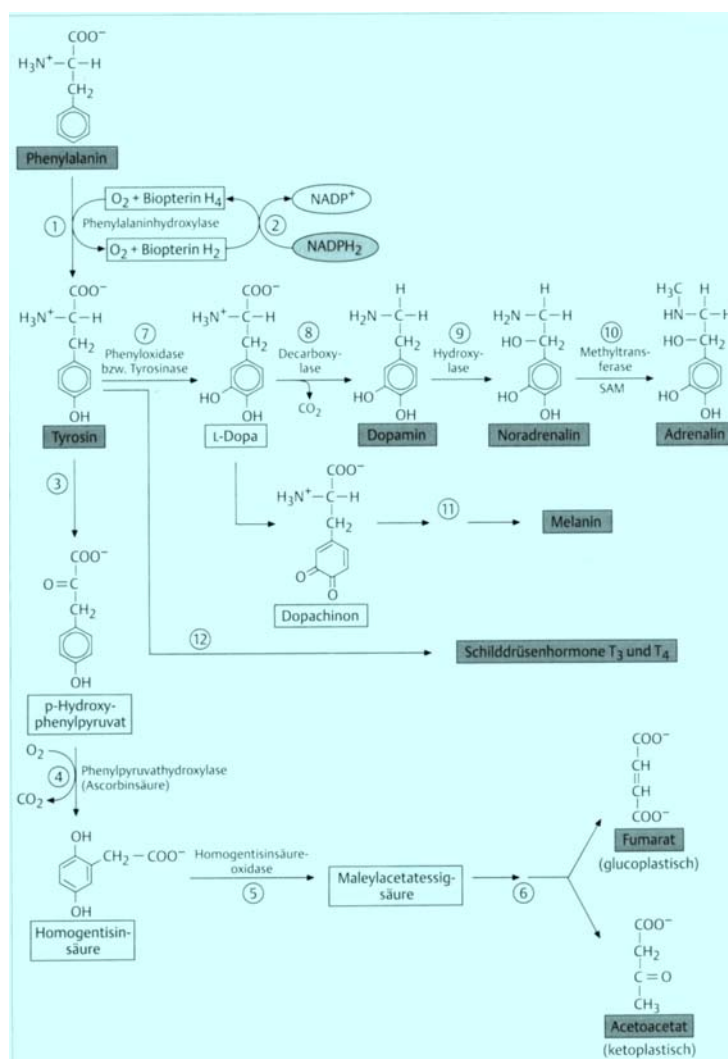
Ursprung der Biosynthese der Katecholamine ist die aromatische Aminosäure Tyrosin. In einer enzymatischen Reaktion wird Tyrosin zu Dihydroxyphenylalanin (DOPA) hydroxyliert. Das Schlüsselenzym ist die Tyrosinhydroxylase oder auch Tyrosinmonooxygenase. Im nächsten Schritt entsteht durch Decarboxylierung mittels der Dopadecarboxylase

Dihydroxyphenylethylamin (Dopamin). Dopamin wird seinerseits durch  $\beta$ -Hydroxylierung zu Noradrenalin.

Adrenalin entsteht durch Methylierung der primären Aminogruppe des Noradrenalins durch das Enzym N-Methyl-Transferase (Abdolvahab-Emminger, 1997).



**Abbildung 4:** SYNTHESE DER CATECHOLAMINE AUS: H. ABDOLVAHAB-EMMINGER, PHYSIKUM EXAKT, GEORG THIEME VERLAG (1997), NACHDRUCK MIT GENEHMIGUNG



**Abbildung 5:** STOFFWECHSEL VON PHENYLALANIN UND TYROSIN AUS: H. ABDOLVAHAB-EMMINGER, PHYSIKUM EXAKT, GEORG THIEME VERLAG (1997), NACHDRUCK MIT GENEHMIGUNG

Für die Inaktivierung des Noradrenalins stehen zwei physiologische Mechanismen zur Verfügung:

- ✓ Der enzymatische Abbau über die mitochondriale Monoaminoxidase (MAO)-oxidative Desaminierung und anschließende O-Methylierung durch die Catechol-O-Methyltransferase zu 3-Methoxy-4-Hydroxy-Mandelsäure (Vanillinmandelsäure) und Ausscheidung dieser über die Nieren. Die MAO existiert in zwei Formen. Noradrenalin und Serotonin werden im wesentlichen von der MAO-A desaminiert. Der enzymatische Abbau von Dopamin erfolgt sowohl mit der MAO-A als auch mit der MAO-B, wobei hier eine Präferenz zugunsten der MAO-B vorliegt (Hennig et al., 2005).
- ✓ Die zweite Möglichkeit der Inaktivierung besteht in der präsynaptischen Wiederaufnahme und anschließender Speicherung in Vesikeln. Der Transport ist energieaufwändig. Bekannt ist der Noradrenalintransporter als Zielstruktur der trizyklischen Antidepressiva mit Hemmung der Wiederaufnahme von Noradrenalin, Dopamin und Serotonin. Die hochmodernen Reuptake-Hemmer z.B. Reboxetin hemmen selektiv nur die Noradrenalinaufnahme (Hennig et al., 2005).

### 1.5.2. Rezeptortypen – Noradrenalin und Adrenalin

Für Adrenalin und Noradrenalin existieren unterschiedliche ektozelluläre, membranständige Rezeptoren vom Typ III. Diese werden in  $\alpha$ - und  $\beta$ -Rezeptoren unterteilt. Hierdurch treten unterschiedliche Wirkungen in den entsprechenden Organsystemen auf.

Die  $\alpha$ -Rezeptoren werden in  $\alpha 1$ - und  $\alpha 2$ -Rezeptoren unterteilt.

Bei den  $\alpha 1$ -Rezeptoren kommt es durch Aktivierung der Phospholipase C zur Bildung der second messenger IP<sub>3</sub> (Inositoltrisphosphat) und DAG (Diacylglycerol). Dies geschieht durch Hydrolyse von PIP<sub>2</sub> (Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat). Im weiteren Verlauf entleeren sich die zytoplasmatischen Ca<sup>2+</sup>-Speicher. Ca<sup>2+</sup> kann nun seinerseits als third-messenger viele zytologische Funktionen wie die Beeinflussung der Phosphodiesterase oder Adenylylcyclase übernehmen oder durch Bindung an Calmodulin (Ca<sup>2+</sup>-bindendes Protein) die Kontraktion der glatten Muskelfasern steuern (Ziolkowski et al., 2010).

Calcium-Calmodulin ist zur Steuerung weiterer Enzyme (Proteinkinasen) befähigt.

DAG aktiviert das Enzym Proteinkinase C, das Serin- und Threoninreste anderer Proteine phosphoryliert. IP<sub>3</sub> wird durch Dephosphorylierung zu Inositol abgebaut.

Aus DAG entsteht unter CTP (Cytidintriphosphat)-Verbrauch CDP (Cytidindiphosphat)-DAG. Phosphatidylinositol (eine Vorstufe von PIP<sub>2</sub>) kann aus den Metaboliten CDP-DAG und Inositol resynthetisiert werden (Abdolvahab-Emminger, 1997).

Die  $\alpha 2$ -Rezeptorenwirkung ist an G-Protein-gekoppelt. Bei diesem Rezeptortyp kommt es nach Aktivierung zu einer Erniedrigung des c-AMP-Spiegels durch Hemmung der Adenylylcyclase (Ziolkowski et al., 2010). Das G-Proteinmolekül ist aus 3 Untereinheiten aufgebaut. Diese sind die  $\alpha$ -,  $\beta$ - und  $\gamma$ -Einheit. Die  $\alpha$ -Einheit ist an GDP gebunden. Durch den Hormon-Rezeptorkomplex kommt es zum Austausch GDP zu GTP und in der Folge zur Abspaltung der  $\beta$ - und  $\gamma$ -Untereinheit und im weiteren zur Bildung von  $\alpha$ -GTP, das entweder

die Adenylylcyclase aktiviert oder hemmt. C-AMP wird durch eine Phosphodiesterase hydrolytisch zu 3'-Amp gespalten (Abdolvahab-Emminger, 1997).

Langer (1974) teilte die Rezeptoren in  $\alpha 1$  und  $\alpha 2$  ein. Er ging davon aus, dass die  $\alpha 1$ -Rezeptoren eher postsynaptisch vorkommen und die  $\alpha 2$ -Rezeptoren präsynaptisch lokalisiert sind. Inzwischen ist jedoch bekannt, dass  $\alpha 2$ -Rezeptoren auch postsynaptisch vorkommen. Die aktuelle Einteilung bezieht sich daher auf pharmakologische Charakteristika.

Die  $\alpha 1$ -Rezeptoren können in weitere 3 Subtypen a, b und d unterteilt werden. Der Nachweis erfolgte nicht nur pharmakologisch (Bindungsstudien) sondern auch molekulargenetisch (Guimarães et al., 2001).

Die  $\alpha 1$ -Rezeptoren sind im zentralen wie auch peripheren Nervensystem anzutreffen. In hoher Dichte liegen sie im Kortex und im Thalamus vor und sind vor allem für die Weiterleitung erregender Wirkungen verantwortlich.

Die  $\alpha 2$ -Rezeptoren sind, wie schon erwähnt, prä- und postsynaptisch lokalisiert und wirken inhibitorisch. Auch von den  $\alpha 2$ -Rezeptoren existieren Subtypen. Diese werden auf Grund der Radioligandenbindung in die Untergruppen a, b und c eingeteilt (Guimarães et al., 2001). Die  $\alpha 2$ -Rezeptoren arbeiten als Autorezeptoren, indem sie die Noradrenalinfreisetzung hemmen. Das ist nicht nur von der Lokalisation dieser abhängig, sondern auch von der Rezeptordichte und der Aktivität des Reuptake-Mechanismus (Hennig et al., 2005).

Die  $\beta$ -Rezeptoren werden bezüglich ihrer Affinität zu den Katecholaminen in die Subtypen  $\beta 1$ ,  $\beta 2$ ,  $\beta 3$  und  $\beta 4$  unterteilt (Guimarães et al., 2001).

Noradrenalin wirkt überwiegend über  $\alpha$ -Rezeptoren. Eine geringgradige  $\beta$ -Rezeptoraffinität ist bekannt. Adrenalin aktiviert alle Rezeptortypen. Noradrenalin und Adrenalin wirken auf  $\beta 1$ -Rezeptoren gleich gut. Der  $\beta 2$ -Rezeptor hat jedoch eine höhere Affinität zu Adrenalin. Die Erkenntnisse über die  $\beta 3$ - und  $\beta 4$ -Rezeptoren sind derzeit noch lückenhaft. Hier imponiert eine höhere Affinität von Noradrenalin als von Adrenalin zum  $\beta 3$ -Rezeptor. Eine Blockade dieser durch Antagonisten der  $\beta 1$ - und  $\beta 2$ -Rezeptoren ist erstaunlicherweise nicht möglich.

$\beta 1$ -Rezeptoren kommen im Striatum, Kortex, Kernen des Thalamus, Hippocampus und Pallidum vor (Hennig et al., 2005).

$\beta 2$ -Rezeptoren finden sich im Cerebellum und in den Kernen des Thalamus (Rainbow et al., 1984).

Tabelle 2: **ADRENERGE REZEPTOREN, LOKALISATION UND DIE WIRKUNG VON SYMPATHOMIMETIKA VS. SYMPATHOLYTIKA (NACH Karow und Lang, Allgemeine und spezielle Pharmakologie, 2005)**

Organ	Sympathomimetika	Rezeptor	Sympatholytika
Auge	Mydriasis Fernakkommodation	$\alpha$	
Bronchien	Dilatation	$\beta_2$	Zunahme Bronchotonus
Herz	Steigerung Herzfrequenz Steigerung Kontraktilität Erhöhung Überleitungsgeschwindigkeit Zunahme der Ektopie	$\beta_1$ $\beta_1$ $\beta_1$ $\beta_1$	negativ chronotrop negativ inotrop negativ dromotrop Abnahme der Ektopie
Gefäße	Kontraktion der Haut- und Nierengefäße	$\alpha$	Dilatation
Magen-Darm-Trakt	Hemmung der Peristaltik Kontraktion der Sphincteren Sekretionsabnahme	$\beta_2$ $\alpha$ $\alpha$	Zunahme Peristaltik Abnahme Tonus Sekretionszunahme
Harnblase	M. detrusor erschlafft Sphinkterkontraktion	$\beta_2$ $\alpha$	Tonuszunahme Abnahme Tonus
Skelettmuskulatur	Kontraktion Glukogenolyse	$\beta_2$ $\beta_2$	Abnahme Tonus Hemmung Glukogenolyse
Fettgewebe	Lipolyse	$\beta_1$	Hemmung Lipolyse

Der Neurotransmitter Adrenalin spielt neben dem Serotonin und weiteren Neurotransmittern eine bedeutende Rolle in der Psychopathologie und Persönlichkeitspsychologie. Es gibt Hinweise, dass Noradrenalin möglicherweise nicht monokausal mit Depressionen in Verbindung steht, sondern eher eine Mediatorfunktion bei der Vermittlung serotonerger Impulse übernimmt (Mongeau et al., 1997).

Der Neurotransmitter Noradrenalin übt einen wichtigen Einfluss im Krankheitsbild der Schizophrenie aus. Bei der Behandlung mit dem Medikament Clozapin, einem atypischen Neuroleptikum, kommt es zum Anstieg von noradrenergen Metaboliten (Hennig et al., 2005). Clozapin ist ein  $\alpha_1$ -Rezeptor-Antagonist. Dieses untermauert der Blutdruck-Abfall bei zusätzlicher Adrenalin-Gabe – „Adrenalinumkehr“. Auch bei dem Krankheitsbild Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitätssyndrom ADHS (attention deficit hyperactivity disorder) gibt es Hinweise, dass Katecholamine ursächlich mit dieser Erkrankung assoziiert sind (Biederman et al., 1999). Das zentrale Sympathomimetikum Methylphenidat (Ritalin®) führt zur Freisetzung von Noradrenalin aus präsynaptischen Nervenenden. Es ist gleichzeitig ein Reuptake-Hemmer und Mittel der Wahl bei der medikamentösen Therapie des hyperkinetischen Syndroms.

Es gibt Hinweise dafür, dass  $\alpha_2$ -Rezeptoren die GHRH-Sekretion stimulieren und darüber indirekt die GH-Sekretion verändern (Roelands et al., 2008). Von anderen Autoren wird zudem erwähnt, dass durch  $\alpha_2$ -adrenergen Agonismus ein hemmender Einfluss auf die hypothalamische Somatostatinsekretion ausgeübt wird, was seinerseits die GH-Freisetzung fördert (Devesa et al., 1990).

Die Aktivierung von hypothalamischen  $\alpha_2$ -adrenergen Rezeptoren induziert die GH-Freisetzung über eine Stimulation von GHRH. Dagegen kommt es bei Aktivierung muscarinischer-cholinergischer Rezeptoren zu einer Hemmung der Somatostatin-Sekretion und somit zur verstärkten GH-Sekretion (Müller et al., 1999).

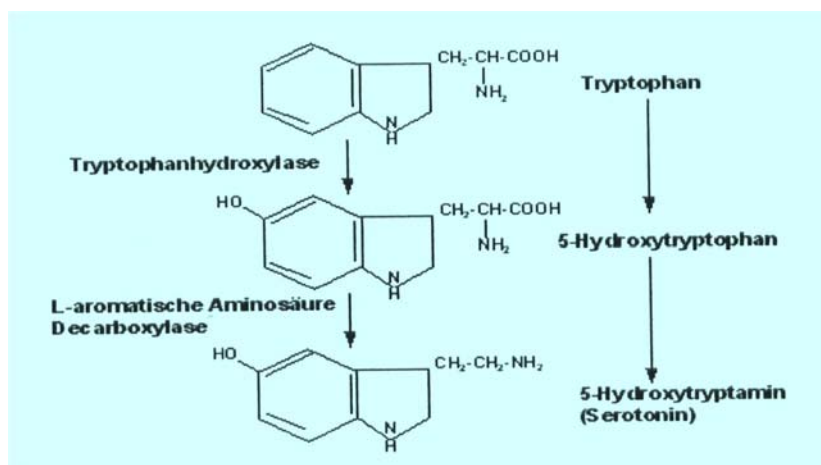
Über eine  $\beta$ -adrenerge Stimulation tritt ein hemmender Effekt auf die GH-Sekretion ein. So scheinen  $\beta$ -Rezeptoren im Hypothalamus die Somatostatinsekretion zu stimulieren (Giustina et al., 1998).

## 1.6. Serotonin – Biosynthese, Abbau und Rezeptortypen

### 1.6.1. Biosynthese und Abbau von Serotonin

Serotonin (5-Hydroxytryptamin, 5-HT) entsteht aus der essentiellen Aminosäure Tryptophan. Tryptophan wird durch die Tryptophan-Hydroxylase zu 5-Hydroxytryptophan hydroxyliert und weiter durch Decarboxylierung mittels der 5-Hydroxytryptophandecarboxylase in das biogene Amin überführt (Pytliak et al., 2011).

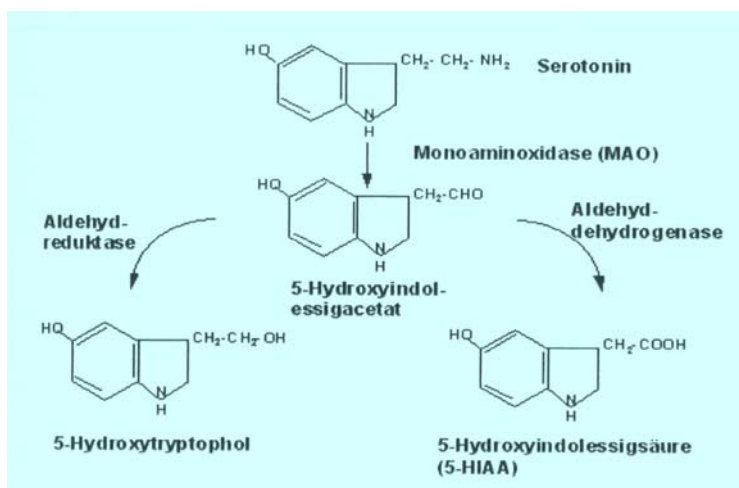
Da die Aminosäure Tryptophan essentiell ist, kann über den Nahrungsgehalt dieser eine Veränderung der Serotoninsynthese erzielt werden. Die L-Aminosäure-Decarboxylase ist nicht spezifisch für 5-Hydroxytryptophan (Hennig et al., 2005).



**Abbildung 6:** DIE BIOSYNTHESE VON SEROTONIN AUS: J. HENNIG UND P. NETTER, BIOPSYCHOLOGISCHE GRUNDLAGEN DER PERSÖNLICHKEIT, ELSEVIER-VERLAG (2005), NACHDRUCK MIT GENEHMIGUNG

Auch für die Inaktivierung von Serotonin stehen zwei physiologische Mechanismen ähnlich dem Noradrenalin zur Verfügung:

- ✓ Präsynaptische Wiederaufnahme und anschließende Speicherung in Vesikeln durch den Serotonintransporter. Bei dem Transporter handelt es sich um ein Protein. Er ist Angriffsort der selektiven Serotonin-Reuptakehemmer (SSRI)
- ✓ Enzymatischer Abbau durch die Monoaminoxidase vom Typ A zum 5-Hydroxyindolacetaldehyd und weiter durch die Aldehyddehydrogenase zu 5-Hydroxyindolessigsäure oder durch die Alkoholdehydrogenase zu 5-Hydroxytryptophol (Hennig et al., 2005).



**Abbildung 7:** DER ABBAU DES SEROTONINS AUS: J. HENNIG UND P. NETTER, BIOPSYCHOLOGISCHE GRUNDLAGEN DER PERSÖNLICHKEIT, ELSEVIER-VERLAG (2005), NACHDRUCK MIT GE-NEHMIGUNG

Serotonin kommt in hohen Konzentrationen in den enterochromaffinen Zellen des gesamten Gastrointestinaltraktes, im ZNS (Retina, Hypothalamus), in den Thrombozyten und den basophilen Granulozyten vor. In den Thrombozyten wird es nicht synthetisiert; hier erfolgt nur eine Speicherung.

### 1.6.2. Rezeptortypen Serotonin

Serotonin spielt eine große Rolle als Regulator der Thrombozytenaggregation, Kontraktion der glatten Muskulatur von Gefäßen, Verdauungstrakt und Respirationstrakt. Im ZNS dient es als Neurotransmitter und wirkt antidepressiv, antriebssteigernd und angstlösend (Mercado et al., 2010; Hennig et al., 2005).

Serotonin entfaltet seine Wirkungen über 7 verschiedene und nur zum Teil bekannte Serotonin-Rezeptoren.

Aktuell folgt man der Klassifizierung auf Basis der Festlegung des Serotonin-Clubs von 1994 in Chicago.

Rezeptoren, über die viele Erkenntnisse vorliegen, werden mit Großbuchstaben (HT) gekennzeichnet. Entsprechend werden Kleinbuchstaben bei noch lückenhaftem Wissensstand verwendet (ht) (Hennig et al., 2005; Hoyer et al. 1994).

Die 7 Subtypen haben jeweils noch mehrere Untergruppen.

Auch bei den Serotoninrezeptoren lassen sich Transduktionsmechanismen unterscheiden.

Die 5HT1-Rezeptoren führen G-Protein-gekoppelt zu einer Adenylatzyklasehemmung, während bei den 5HT4-Rezeptoren eine Adenylatzyklaseaktivierung erfolgt. Bei den 5HT2-Rezeptoren kommt es G-Protein-vermittelt zu einer Stimulation der Phospholipase C. Der 5HT3-Rezeptor gehört in die Familie der ligandengesteuerten Ionenkanäle (Pytliak et al., 2011).

Die Rezeptortypen 5HT5 bis 5HT7 sind ebenfalls G-Protein-gekoppelte Rezeptoren. Die physiologischen Funktionen dieser sind jedoch noch weitestgehend unbekannt. Die Freisetzung von Serotonin wird über somatodendritische 5HT1A-Rezeptoren gehemmt. 5HT1A- und 5HT1D-Rezeptoren konnten präsynaptisch lokalisiert werden (Hennig et al. 2005).

Die Perikaryen der serotonergen Neurone liegen im Rhombencephalon unmittelbar paramedian und werden daher Raphekerne genannt. Weitere Kerngebiete sind in der Formatio reticularis vorhanden. Charakteristisch ist auch die Verteilung der verschiedenen Serotoninrezeptoren. Im Hippocampus, im Corpus amygdaloideum und in den Raphekernen ist vor allem der 5HT1A-Rezeptor zu finden (Pytliak et al., 2011).

Mittlerweile konnte auch der 5HT1B-Rezeptor beim Menschen dedektiert werden. Besonders hohe Konzentrationen wurden in den Basalganglien, Striatum und frontalen Kortex gefunden (Pytliak et al., 2011). Hingegen konnte er bei Ratten im Bereich der Basalganglien identifiziert werden. Diese Verteilung entspricht der humanen 5HT1D-Rezeptorlokalisation (Hennig et al., 2005).

Zu beachten ist jedoch, dass nicht nur der 5HT1A-Rezeptor sondern auch der 5HT1B - und 5HT1D-Rezeptor eine inhibitorische Wirkung bezüglich der Serotoninausschüttung vermittelt. Zusätzlich sind inhibitorische Interaktionen mit cholinergen, noradrenergen, glutamatergen und dopaminergen Neuronen beschrieben worden (Pytliak et al., 2011).

Der 5HT1E-Rezeptor ist im Nucleus caudatus und Putamen vertreten. Es wird vermutet, dass er eine wichtige Funktion im Gedächtnisprozess übernimmt, da er in hoher Anzahl im frontalen Kortex und Hippocampus vertreten ist (Pytliak et al., 2011).

Es gibt erste Erkenntnisse, dass der 5HT1F-Rezeptor in den Raphekernen, Hippocampus und Neokortex zu finden ist und zudem im Uterus und in den Koronargefäßen vorliegt und eine mögliche Rolle bei der Gefäßkontraktion einnimmt (Pytliak et al., 2011).

Der 5HT2A-Rezeptor ist für die Vermittlung der peripheren Wirkungen verantwortlich, wie die Thrombozytenaggregation, Kontraktion der glatten Muskulatur und Übertragung serotonerger Impulse im Bereich der Basalganglien und im visuellen Cortex (Hennig et al., 2005).

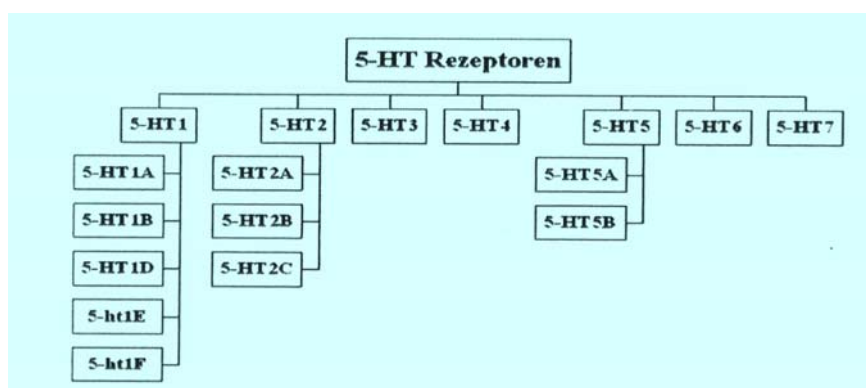
Der 5HT2B-Rezeptor ist unter anderen in Hippocampus und im Cerebellum vertreten (Pytliak et al., 2011).

Der 5HT2C-Rezeptor ist im Plexus choroideus und im limbischen System beheimatet.

Der 5HT2C- Rezeptor ist wie der 5HT2A-Rezeptor peripher und zentral lokalisiert. Vor allem ist er im Hirnstamm und in der Substantia gelatinosa, aber auch im Kortex, im limbischen System und im Hippocampus anzutreffen (Hennig et al., 2005).

Der 5HT4-Rezeptor wurde peripher wie auch im Hippocampus, Substantia nigra, limbischen System und Neokortex lokalisiert. In der Peripherie ist er an der Kontraktion der glatten Muskulatur, der Blase und an der Ausschüttung der Glucocortikoide der Nebennierenrinde beteiligt.

Die Informationen über den 5ht5-Rezeptor sind derzeit noch lückenhaft. Vermutlich ist ein A-Typ im Kortex, Hippocampus und Bulbus olfactorius zu finden. Die Lokalisation des B-Typs ist unbekannt. Es wird vermutet, dass sie in der Verschaltung der Motorik, bei Lernprozessen oder auch Auslösung von Depressionen beteiligt sind (Pytliak et al., 2011). Der 5ht6-Rezeptor ist laut ersten Hinweisen vermutlich im Kortex und Hippocampus zu finden. Der 5ht7-Rezeptor liegt in hoher Dichte im Hypothalamus und Thalamus (Hennig et al., 2005).



**Abbildung 8:** NOMENKLATUR DER SEROTONERGEN REZEPTOREN AUS: J. HENNIG UND P. NETTER, BIOPSYCHOLOGISCHE GRUNDLAGEN DER PERSÖNLICHKEIT, ELSEVIER-VERLAG (2005), NACHDRUCK MIT GENEHMIGUNG

Ein Serotoninmangel wird seit langer Zeit als ein wesentliches Merkmal der Major Depression angesehen und ist therapeutischer Ansatzpunkt der SSRI (selektiven Serotonin Wiederaufnahmememmer). Diese Substanzen wirken antidepressiv, entspannend, stimmungsaufhellend und antriebssteigernd (Hirschfeld, 2000). Umgekehrt bewirkt ein Entzug des Serotonin-Vorläufers Tryptophan schlechte Stimmung, Aggressivität und Gedächtnisdefizite (Bell et al., 2001). SSRI werden heute auch in der Behandlung des prämenstruellen Syndroms eingesetzt (Steiner et al., 1995) und sind dort unmittelbar wirksam. Ein Serotoninmangel wurde hier schon lange angenommen, insbesondere dann, wenn großer Appetit auf Süßigkeiten, Reizbarkeit und Depressivität vorlagen. Steigt nach dem Glukosespiegel der Insulinspiegel an, wird vermehrt Tryptophan in das Gehirn aufgenommen, welches dann rasch zu Serotonin umgewandelt wird (Takeda et al., 2004). So kann durch Zuckeraufnahme der Serotoninhaushalt bedingt selbst reguliert werden.

## 1.7. Interaktionen zwischen noradrenergem und serotonerem System

An einer Synapse werden verschiedene Neurotransmitter sezerniert. Diese können auch als Co-Transmitter prä- und postsynaptische Rezeptoren steuern und somit die Empfindlichkeit der Nervenenden für Serotonin und Noradrenalin beeinflussen.

Als Gegenspieler des serotonergen und parasympathischen Systems wird das noradrenerge und sympathische System beschrieben. Zwischen beiden Systemen besteht ein funktionelles Gleichgewicht (Hellhammer, 1983). Die Bahnen beider Systeme haben enge anatomische Beziehungen.

Es gibt erste Erkenntnisse darüber, dass die humoralen Wirkungen neben der direkten Rezeptoraktivierung auch über eine Neurotransmission anderer Transmitter vermittelt werden. Noradrenerge Afferenzen wirken vermittelt über  $\alpha$ -Rezeptoren inhibitorisch an dem Raphé-Kern. Hier werden  $\alpha_2$ -Rezeptoren an serotonergen Neuronen diskutiert (Hopwood und Stamford, 2001).

Durch die Autoradiographie (Léger und Descarries, 1978) und immunhistochemische Untersuchungsmethoden (Pickel et al., 1977) konnten serotonerge Projektionen an noradrenergen Nervenzellen im Locus coeruleus nachgewiesen werden. Des Weiteren konnten regulierende Interaktionen durch den 5-HT-Rezeptor bei der Biosynthese von Noradrenalin im Locus coeruleus festgestellt werden.

Vorläufige klinische Hinweise deuten darauf hin, dass eine antidepressive Kombinationstherapie, die die Neurotransmitter Noradrenalin und Serotonin im synaptischen Spalt erhöht, einen besseren therapeutischen Effekt erzielt, als eine Monotherapie. Eine schnellere antidepressive Wirkung, als mit Desipramin alleine wurde bei depressiven Patienten durch simultane Gabe eines 5-HT-Reuptake-Hemmers (z.B. Fluoxetin) und eines Noradrenalin-Reuptake-Hemmer (Desipramin) erzielt (Nelson et al., 1991).

Es gibt verschiedene Möglichkeiten der neuronalen Interaktion. So gibt es zum Beispiel Heterorezeptoren, die als präsynaptische Rezeptoren definiert werden und durch einen Neurotransmitter unterschiedlich aktiviert werden können (Mongeau et al., 1997).

Eine zweite Möglichkeit der Interaktion sind Rezeptor-Rezeptor-Interaktionen. In diesem Fall sind adrenerge und serotonerge Rezeptoren auf der gleichen Zelle lokalisiert und können gegenseitig ihre Sensitivität oder Funktion durch gemeinsame Transduktion oder second-messenger-Systeme verändern. Diese Rezeptor-Rezeptor-Interaktionen können entweder auf der Ebene der 5-HT/NA-Nervenzelle selbst oder auf der Ebene ihrer gemeinsamen postsynaptischen Zielzelle auftreten (Mongeau et al., 1997).

Eine dritte Art der Wechselwirkungen beinhaltet die direkte Einflußnahme auf der Ebene der Perikaryen oder Dendriten an den Neuronen. Bei diesen besteht auch die Möglichkeit einer indirekten Interaktion durch interponierte Neurone, zum Beispiel GABA-Interneurone (Mongeau et al., 1997).

Das serotonerge System kann über vorerwähnte Projektionen noradrenerge Neurone beeinflussen. Im Umkehrschluss besteht die Möglichkeit, durch noradrenerge Modulationen Veränderungen im serotonergen System zu induzieren (Mongeau et al., 1997).

So können durch  $\beta$ -Adrenozeptoren aktivierende Einflüsse auf das serotonerge System ausgeübt werden. Nach Vorbehandlungen durch den  $\beta$ -Blocker Propranolol trat nahezu eine totale Hemmung der 5-HTP-induzierten Hyperaktivität auf. 5-Hydroxytryptamin (5-HTP) ist ein 5HT2-Agonist (Green et al., 1976).

Cowen und Mitarbeiter (1982) zeigten, dass Clenbuterol, ein  $\beta$ -adrenerger Agonist, das Hyperaktivitätssyndrom verstärkt, welches durch den 5-HT-Agonisten 5-Methoxydimethyltryptamin induziert wurde. Die Sympathomimetika Salbutamol und Terbutalin potenzierten die Hyperaktivität, welche durch den 5-HT2-Agonisten Quizapin induziert wurden. Der  $\beta$ 1-adrenerge Antagonist Metoprolol blockierte die Wirkung von Clenbuterol.

Heal untersuchte in einer Studie den noradrenergen Einfluss auf Kopfschütteln, welche durch den 5HT2-Agonisten 5-Methoxydimethyltryptamin induziert wurden. Er zeigte, dass durch niedrige Dosen von Clonidin eine starke Hemmung zu verzeichnen war und eine Verstärkung durch die  $\alpha$ 2-Rezeptor-Antagonisten Idazoxan und Yohimbin eintrat (Heal et al., 1986). Somit kann man Noradrenalin hemmende Einflüsse auf  $\alpha$ 2-Adrenozeptoren zuschreiben.

Idazoxan ist ein vom Clonidin abgeleiteter  $\alpha$ 2-Rezeptor-Antagonist. Yohimbin ist ein Indolalkaloid. Es wird vor allem aus den Blättern und der Rinde des Yohimbe-Baumes gewonnen. Es ist aber auch in den Wurzeln der Rauwolfia-Arten enthalten. Daher auch die Bezeichnung der Stoffgruppe der Rauwolfia-Alkaloide (Yohimbin, Reserpin, Serpentin, Ajmalin). Yohimbin zählt zu den bevorzugten hochpotenten  $\alpha$ 2-Rezeptor-Antagonisten.

Clonidin ist ein Antisymphotonikum und vermittelt seine Wirkungen über post- und präsynaptische  $\alpha$ 2-Rezeptoren. Dies führt u. a. zu einer verminderten Freisetzung von Noradrenalin aus den präsynaptischen Endungen und ist somit ein Mechanismus der negativen Rückkopplung. Clonidin hat auch eine geringe Affinität an  $\alpha$ 1-Rezeptoren. Daher kann bei schneller intravenöser Applikation ein Blutdruckanstieg eintreten, den man dann als so genannten paradoxen sympathomimetischen Effekt bezeichnet.

Die noradrenerge Freisetzung im Hippocampus kann durch präsynaptische  $\alpha$ 2-Rezeptoren inhibiert werden, welche auf noradrenergen Nervenenden lokalisiert sind (Vizi et al., 2004). Die Noradrenalin-Neurone haben inhibitorisch wirkende  $\alpha$ 2-adrenergen Autorezeptoren, über welche die Noradrenalin-Sekretion verringert werden kann. Nach einer Langzeittherapie mit dem SSRI und 5-HT2A-Antagonisten YM992 kam es zu einer Zunahme der noradrenergen Aktivität, die durch die Abnahme der Empfindlichkeit der  $\alpha$ 2-adrenergen Autorezeptoren erklärt werden konnte (Dorr et al., 2006).

Die präsynaptischen  $\alpha$ 2-Rezeptoren konnten auch auf serotonergen Neuronen lokalisiert werden und regulieren die 5-HT-Freisetzung (Vizi et al., 2004).

Das serotonerge System könnte direkt in der Regulation der Noradrenalin-Konzentration eingebunden sein.

Scheibner et al. (2001) zeigten, dass der synthetische  $\alpha$ 2-Adrenozeptor-Agonist Medetomidine die Freisetzung von Serotonin hemmte. Dieser Effekt konnte durch den

kompetitiven  $\alpha$ 1- und  $\alpha$ 2-Adrenozeptorantagonisten Phentolamin antagonisiert werden (Scheibner et al., 2001).

Die serotonerge Aktivität wurde durch 5-HT<sub>1A</sub>-Autorezeptoren gehemmt (Dorr et al., 2006).

Ähnlich wie bei  $\alpha$ 2-adrenergen Autorezeptoren gibt es Hinweise darauf, dass  $\alpha$ 2-adrenerge Heterorezeptoren auf 5-HT-Endungen einen negativen Effekt auf die Adenylatzyklase haben. Der inhibitorische Effekt der  $\alpha$ 2-adrenergen Agonisten auf die Freisetzung von 5-HT aus vorbehandelten Gehirnschnitten von Ratten wurde in Gegenwart von Forskolin deutlich reduziert (Mongeau et al., 1997). Forskolin ist ein Wirkstoff aus dem Harfenkraut – *Coleus forskohlii*, der die Adenylatzyklase stimuliert und dadurch den intrazellulären Spiegel von cAMP erhöht. Darüber hinaus zeigte die Inaktivierung von G-Proteinen durch N-Ethylmaleimid eine verminderte Wirkung von Clonidin auf  $\alpha$ 2-adrenerge Heterorezeptoren an 5-HT-Endungen (Mongeau et al., 1997).

N-Ethylmaleimid (NEM) wird als Sulfhydrylreagenz bezeichnet und zur Untersuchung von Sulfhydrylgruppen im reaktiven Zentrum von Enzymen als Protease-Inhibitor eingesetzt. Mongeau et al. (1997), beschrieben, dass die intravenöse Gabe von Clonidin einen biphasischen Effekt auf die 5-HT-Neurotransmission bewirkt. Niedrige Dosen (2 und 10  $\mu$ g/Kg i.v.) zeigten eine Zunahme der Suppressionsdauer der neuronalen Aktivität, während hohe Dosen (100 und 400  $\mu$ g/Kg i.v.) zu einer Abnahme führten. Diese beiden Effekte konnten mittels Yohimbin, einem hochpotenten  $\alpha$ 2-Rezeptor-Antagonisten, geblockt werden. Das bestätigte, dass diese Wirkung über  $\alpha$ 2-Adrenozeptoren vermittelt wurde (Mongeau et al., 1997).

In einer Studie zeigten Blier et al. (1990), dass die Blockade des 5-HT<sub>1B</sub>-Autorezeptors mit Cyanopindolol den hemmenden Effekt von Citalopram auf die Sensitivität des  $\alpha$ 2-adrenergen Heterorezeptors verhinderte. Cyanopindolol ist ein  $\beta$ -adrenerger Antagonist sowie ein potenter Serotonin-Auto-Rezeptor-Antagonist und unterscheidet nicht zwischen den Subtypen 5HT<sub>1A</sub> und 5HT<sub>1B</sub>.

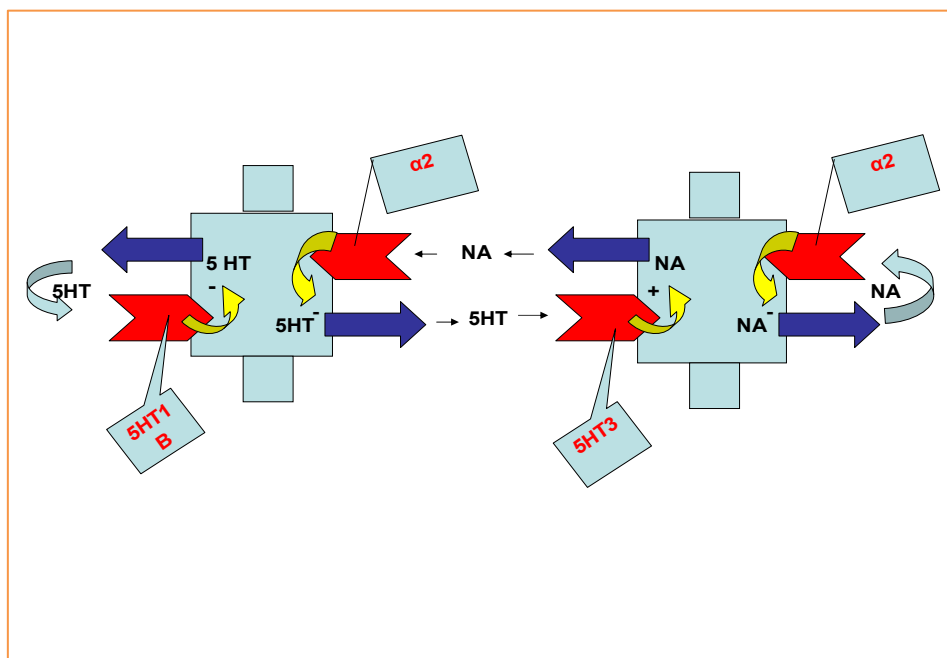
Langzeitbehandlungen mit SSRI führen zu einer Desensibilisierung von somatodendritischen 5-HT<sub>1A</sub>-Autorezeptoren und 5-HT<sub>1B/D</sub>-Rezeptoren an 5-HT-Enden. Dieses führt zu einer verstärkten Freisetzung von 5-HT. Demgegenüber verursacht eine Langzeittherapie mit Noradrenalin-Reuptake-Hemmer eine Desensibilisierung von  $\alpha$ 2-adrenergen Heterorezeptoren an 5-HT-Enden (Rueter et al., 1998).

Im Gegensatz zu den  $\alpha$ 2-adrenergen Heterorezeptoren scheinen die  $\beta$ -Adrenozeptoren auf 5-HT-Endungen nicht die Freisetzung von 5-HT zu beeinflussen, zum einen, da der hemmende Effekt von Noradrenalin auf die Freisetzung von 5-HT nicht durch  $\beta$ -adrenerge Antagonisten blockiert wird, und zum anderen, weil  $\beta$ -adrenerge Agonisten auf dieser Ebene keine Effekte auslösen (Mongeau et al., 1997).

Es ist möglich, dass über eine Desensibilisierung der  $\beta$ -Adrenozeptoren, die die Freisetzung von Noradrenalin erleichtern, indirekt die hemmende Wirkung von NA am  $\alpha$ 2-adrenergen Heterorezeptor, der die Freisetzung von 5-HT hemmt, reduziert wird (Mongeau et al., 1997).

Einige vorläufige Daten deuten darauf hin, dass die 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptoren Heterorezeptoren sein könnten und auf NA-Fasern lokalisiert sind, da der verstärkende Effekt von 2-Methyl-5-HT im hippocampalen Gewebe beobachtet wurde, in dem die Ausbreitung von Aktionspotentialen durch Tetrodotoxin geblockt wurde (Mongeau et al., 1997). Tetrodotoxin ist ein Nervengift und wurde in der Natur in verschiedenen Tieren gefunden, so zum Beispiel auch in Kugel- und Igelfischen. Es blockiert in Neuronen spannungsaktivierte Natriumkanäle.

Zusammenfassend lässt sich propagieren, dass in der 5-HT-Regulation ein negativer Rückkopplungsmechanismus existiert, der beide Heterorezeptoren involviert. Eine verstärkte Freisetzung von NA wird durch 5-HT an 5-HT<sub>3</sub>-Heterorezeptoren getriggert. Die vermehrte Freisetzung von NA führt nun über  $\alpha_2$ -Heterorezeptoren zu einer verminderten Freisetzung von 5-HT. Die  $\alpha_2$ -Rezeptoren arbeiten als Autorezeptoren, indem sie die Noradrenalinfreisetzung hemmen. Über die 5-HT<sub>1A</sub>-, 5-HT<sub>1B</sub>- (nicht beim Menschen) und 5-HT<sub>1D</sub>-Rezeptoren erfolgt eine Autoregulation der 5-HT-Freisetzung im Sinne einer negativen Rückkopplung (Mongeau et al., 1997) (siehe Abbildung 9).



**Abbildung 9:** INTERAKTIONEN AM  $\alpha_2$ -ADRENREGEN- UND 5-HT<sub>3</sub>-HETEROREZEPTOR. NACH MONGEAU, BLIER UND DE MONTIGNY (1997)

## 1.8. Fragestellungen der vorliegenden Arbeit

Ausgehend von den im Theorieteil beschriebenen Einflüssen auf die GH-Freisetzung können folgende Fragestellungen abgeleitet werden:

1. Führt eine einmalige, pharmakologisch induzierte Stimulation des Noradrenalinsystems zu einer reliablen GH-Antwort?
2. Hat eine einmalige Stimulation des Serotoninsystems einen Einfluss auf die GH-Sekretion?
3. Lassen sich auf eine einmalige Stimulation des serotonergen Systems unterschiedliche responses (im Sinne von high vs. low-response) abbilden, wenn Veränderungen der Cortisolsekretion als Einteilungskriterium herangezogen werden?
4. Lässt sich anhand der Einteilung nach hoher vs. niedriger serotonerger Responsivität ein Einfluss auf die GH-Antwort nach noradrenerger Stimulation abbilden, um somit die Rolle des Serotoninsystems als Moderator noradrenerger Ansprechbarkeit zu belegen?

## 2. Methoden

Der Versuch gliedert sich in zwei Teile auf. Im Rahmen eines Challenge Tests an drei Terminen wurde die individuelle Ansprechbarkeit der Versuchspersonen auf die jeweiligen Testsubstanzen festgestellt (2.2).

### 2.1. Ort und Zeit der Versuche

Die Versuche wurden wochentags zwischen 14:45 und 19:00 Uhr am Psychologischen Institut der Justus-Liebig-Universität Gießen durchgeführt.

Die Versuchsräume der ersten drei Termine befanden sich in der fünften Etage des Gebäudes in der Abteilung für Differentielle Psychologie. Sie waren zwischen 12 qm und 14 qm groß, hatten weiß gestrichene Wände und waren spärlich möbliert. Somit befanden sich alle Versuchsteilnehmer in demselben homogenen Umfeld, durch das sie nicht abgelenkt wurden. Sie saßen während der Versuchsdurchführung in aufrechter Position auf einem Stuhl an einer Wand des Raumes, durch die ein Loch gebohrt war, um den Perfusionsschlauch in den Probennahme- und Aufbereitungsraum führen zu können. Die Seite der nicht dominanten Hand hatten die Personen der Wand zugekehrt, um eine direkte Hindurchführung des Schlauches in den Aufbereitungsraum zu ermöglichen.

Als Lichtquellen dienten zwei Lampen an der Decke, da die Fenster lichtundurchlässig abgedunkelt worden waren. Dank der Lage der Räume im fünften Stockwerk mit Fenster zum Parkplatz war der Geräuschpegel minimal. Außerdem waren an den Türen Hinweisschilder angebracht worden, die fremden Personen das Eintreten untersagten.

### 2.2. Stichprobe

An den Versuchen nahmen insgesamt 48 gesunde männliche Personen teil. Sie waren entweder persönlich angesprochen worden, hatten durch einen Aushang am „schwarzen Brett“ im Fachbereich Psychologie oder durch ein Zeitungsinserat von der Möglichkeit für Nichtraucher erfahren, sich an diesem Versuch, der an drei verschiedenen Tagen stattfinden würde, zu beteiligen. Es waren zwei im Handel erhältliche Medikamente einzunehmen und Fragebögen auszufüllen. Als Aufwandsentschädigung sollten 200 € gezahlt werden.

Die meisten Teilnehmer, nämlich 41, waren Studenten verschiedenster Fachrichtungen, dazu kamen fünf berufstätige und zwei arbeitslose Teilnehmer. Sie waren zwischen 19 und 36 Jahre alt, zwischen 163 cm und 200 cm groß und zwischen 59 kg und 99 kg schwer. Das Durchschnittsalter betrug 25,1 Jahre, die Durchschnittsgröße 182 cm und das Durchschnittsgewicht 78,6 kg.

An einem Vortermine wurden die Probanden über die Studie, die verwendeten Substanzen und mögliche Nebenwirkungen informiert. Mit Hilfe eines Gesundheitsfragebogens wurden ihr allgemeiner Gesundheitszustand und ihr Rauchverhalten erfasst. Nicht in Frage kamen Personen mit: Asthma, Bluthochdruck oder anderen Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Migräne, Erkrankungen der Leber oder Niere, Diabetes, Schilddrüsenerkrankungen oder anderen hor-

monalen Störungen, Anfallsleiden, psychiatrischen Erkrankungen, Personen in psychotherapeutischen Behandlungen und/oder mit Einnahme von Medikamenten (außer gelegentlich von Schmerz-, Schlaf- oder Erkältungsmitteln bzw. Vitaminen, wenn die Einnahme wenigstens eine Woche zurücklag). Die Teilnahme von Pollenallergikern an dieser Studie war außerhalb der Blütezeit relevanter Pflanzen und bei völliger Symptombefreiheit möglich.

Als Teilnehmer an der Studie kamen nur Nichtraucher in Frage, da Nikotin den Cortisolspiegel beeinflusst und außerdem bei Rauchern eine ca. vierstündige Abstinenz als Stressor wirkt und falsche Ergebnisse herbeiführen kann. Sie erhielten in schriftlicher Form detaillierte Informationen zum Versuch. Darin war unter anderem enthalten, wie sich die Teilnehmer am Abend, in der Nacht und am Morgen vor den Versuchen verhalten sollten (nicht später als um Mitternacht zu Bett gehen, mindestens sechs Stunden schlafen, das Verzehren von Schokolade, Nüssen, Bananen und koffeinhaltigen Getränken [Kaffee, Cola] vermeiden). Durch diese Diätvorschriften sollte ein durch die Nahrung verursachter Anstieg des Serotoninspiegels infolge erhöhten Tryptophanspiegels verhindert werden.

Auftretende Fragen wurden von den Versuchsleitern beantwortet; die Termine für die drei Untersuchungen vereinbart. Am Vortermin wurden die Teilnehmer gebeten, das Freiburger Persönlichkeitsinventar (kurz FPI, Fahrenberg et al., 1984) auszufüllen. Einige Tage vor jedem Versuch wurden sie telefonisch an ihren Termin und an die Einhaltung der Bedingungen erinnert. Kein Proband brach die Versuche ab. Für ihre Teilnahme wurden ihnen 400,00 DM bzw. 204,50 € ausgezahlt, davon 300,00 DM bzw. 154,50 € nach den ersten vier Sitzungen und die verbleibenden 100,00 DM bzw. 50,00 € einen Monat später nach Abschluss des fünften Termins.

Genehmigt wurde die Studie von der Ethikkommission der Deutschen Gesellschaft für Psychologie (DGPs) und gefördert von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) (DFG HE 2443/7-1).

### **2.3. Unabhängige Variablen**

Bei der Auswahl der Substanzen sollten verschiedene Kriterien Beachtung finden:

- Die Substanzen sollten jeweils nur ein Wirkprinzip verfolgen und für einen Neurotransmitter spezifisch sein.
- Sie sollten keine oder ausschließlich tolerierbare Nebenwirkungen haben und im Akutversuch anwendbar sein, d. h. einen schnell einsetzenden Einfluss auf Hormonkonzentrationen haben.
- Sie sollten keine chronische oder mehrfache Applikation benötigen.
- Es sollten nur im Handel erhältliche Substanzen eingesetzt werden.

### 2.3.1. Reboxetin (Edronax®)

Reboxetin ((2*RS*,*aRS*)-2-[ $\alpha$ -(2-Etoxifenoxi)benzyl]morfolin) ist ein  $\alpha$ -Ariloxymethyl-Derivat von Morpholin. Es unterscheidet sich vom Viloxazin (Vivalan®) durch eine zusätzliche Phenylgruppe. Reboxetin gehört in die Stoffklasse der Antidepressiva. Es hemmt selektiv die Wiederaufnahme von Noradrenalin. Somit gehört es zu der Gruppe der NARI (noradrenaline reuptake inhibitor) oder auch SNRI (selektive Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer). Diese neue Stoffklasse wurde durch Pharmacia & Upjohn eingeführt. Reboxetin behindert die Reabsorption von Noradrenalin (Kadhe et al., 2003). Sekundär kommt es zu einer Downregulation von  $\alpha_2$ - und  $\beta$ -Rezeptoren sowie zu einer erhöhten Empfindlichkeit von postsynaptischen  $\alpha_1$ -Rezeptoren.

Eine Beeinflussung cholinerg- oder histaminerg Rezeptoren konnte ebenso wenig wie eine Störung des Dopaminstoffwechsels beobachtet werden. Dadurch sind typische kognitive, sedative und kardiovaskuläre Nebenwirkungen seltener.

Auf Grund dieser vorbeschriebenen Phänomene können depressive Symptome wie Interessenslosigkeit, Sinn- und Hoffnungslosigkeit, Pessimismus, Schuldgefühle, aber auch Denk- und vegetative Störungen positiv beeinflusst werden (Kadhe et al., 2003).

Nach 2-2,5 Stunden wird der maximale Plasmaspiegel erreicht. Reboxetin hat eine lineare Pharmakokinetik (Kadhe et al., 2003). Das Steady-State-Niveau wird nach 5 Tagen erreicht. Der Transport im Plasma erfolgt über 98 % durch Koppelung an Eiweiße, so vor allem an das saure  $\alpha_1$ -Glykoprotein. Die biologische Verfügbarkeit liegt bei 94 %. Der Abbau erfolgt mittels Zytochrom CYP3A4 in der Leber (Kadhe et al., 2003). Der dabei entstehende Hauptmetabolit ist pharmakologisch inaktiv und wird im Weiteren über die Nieren ausgeschieden. Die Plasmahalbwertszeit beträgt 12,5 Stunden (Kadhe et al., 2003).

Als Nebenwirkungsprofil von Reboxetin wurde bei 20 bis 30% Mundtrockenheit, in 15 bis 20% Obstipation, in 10 bis 15% Schwitzen, Schlaflosigkeit, Übelkeit und Hypotonie beschrieben. Es traten jedoch auch Impotenz, Tachykardie, Schwindel, Parästhesien, verschwommenes Sehen und Kopfweh auf (Baldwin et al., 2000).

Laut Hersteller wird eine Anfangsdosis von 4 mg/Tag, auf zwei Dosen verteilt, empfohlen. Bei zu geringer Anschlagwirkung kann die Tagesdosis erhöht werden, sollte jedoch nicht über 12 mg/Tag liegen. Bei Leber- und Nierenfunktionsstörungen ist eine adäquate Dosisreduktion vorzunehmen (Kadhe et al., 2003). Bei Schwangeren sowie in der Laktationsperiode sollte der Einsatz von Reboxetin bei unsicherer Studienlage vermieden werden.

Wir verwendeten in unserer Versuchsreihe eine Einmaldosis von 2 mg.

### 2.3.2. Citalopram (Septram®)

Citalopram [*1*-[3-(*Dimethylamino*)propyl]-1-(4-fluorphenyl)-1,3-dihydroisobenzofuran-5-carbonitril] gehört zu den Antidepressiva aus der Gruppe der selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (selective serotonin reuptake inhibitors = SSRI). Sie blockieren den reuptake von Serotonin in das präsynaptische Neuron (Yu et al., 2003). Diese Effekte treten auch bei den trizyklischen Antidepressiva wie z.B. Imipramin (Tofranil®) auf. Jedoch hemmen diese den Reuptake-Mechanismus der Monoamine Noradrenalin, Serotonin und Dopamin. Das Medikament Citalopram wird zügig nach oraler Ingestion resorbiert. Die Bioverfüg-

barkeit liegt bei ca. 80 %. Die maximale Plasmakonzentration wird nach zwei bis vier Stunden erreicht. Citalopram ist im Gegensatz zu anderen SSRI nur zu 80% an Plasmaproteine gebunden, so dass Interaktionen mit anderen Medikamenten seltener auftreten (Bezchlibnyk-Butler et al., 2000). Citalopram hat eine lineare Pharmakokinetik. Das Steady-State-Niveau wird nach 1 – 2 Wochen erreicht (Bezchlibnyk-Butler et al., 2000). Citalopram wird in der Leber zu Desmethylcitalopram über die Zytochrome CYP2C19 und CYP3A4 und über das Zytochrom CYP2D6 zu Didesmethylcitalopram abgebaut (Yu et al., 2003; Bezchlibnyk-Butler et al., 2000). Die Halbwertszeit für Citalopram liegt bei 33 – 35 Stunden. Die für Desmethylcitalopram und Didesmethylcitalopram wird in der Literatur mit 50 Stunden bzw. 100 Stunden angegeben. Bis zu 23 % werden unverändert im Urin ausgeschieden (Bezchlibnyk-Butler et al., 2000).

Citalopram findet Anwendung in der medikamentösen Therapie der depressiven Erkrankungen und Panikstörungen. Eine suffiziente antidepressive Wirkung ist nach 14 Tagen zu erwarten. Dagegen ist eine pharmakologische Remission der Panikstörung erst nach ca. drei Monaten zu erwarten. Wie bei allen SSRI, ist die Kombination mit nicht-selektiven Monoaminoxidase-Hemmern kontraindiziert. Es kann hier zum so genannten Serotonin-Syndrom mit Anstieg des Blutdrucks, Vigilanzstörung und Myoklonien kommen. In Deutschland sind als Vertreter der SSRI Citalopram (Septram®, Cipramil®), Fluoxetin (Fluctin®), Fluvoxamin (Fevarin®), Paroxetin (Tagonis®) und Sertralin (Zoloft®) anzutreffen. Alle diese Vertreter weisen trotz Unterschiede in ihrer biochemischen Struktur ein ähnliches Wirkspektrum auf.

Citalopram gilt als die selektivste Substanz unter allen SSRI (Joubert et al., 2000). Der Selektivitätsfaktor (Serotonin- versus Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung) beträgt mehr als 1000.

Die tägliche Dosis sollte zwischen 20 mg und 40 mg liegen. In unserer Studie erhielten die Probanden eine Einmaldosis von 20 mg. Die SSRI haben sich in vielen klinischen Studien als therapeutisch gleichwertig zu den trizyklischen Antidepressiva erwiesen (Müller et al., 1997). Als Nebenwirkungen treten Nausea und Emesis, Schlafstörungen, Mundtrockenheit aber auch psychomotorische Unruhe, Störungen der Sexualität und Verdauungsstörungen auf (Bezchlibnyk-Butler et al., 2000).

Es gibt erste Erkenntnisse darüber, dass eine Kombination von Desipramin mit Fluoxetin eine stärkere antidepressive Wirkung hat als eine Desipramin-Monotherapie (Nelson et al., 1991).

Um die noradrenerge und serotonerge Neurotransmitteransprechbarkeit zu erfassen, wurden in dieser Untersuchung zwei selektive Substanzen eingesetzt: Reboxetin und Citalopram. Es gab drei verschiedene Medikamentenbedingungen: eine noradrenerge Stimulation mittels Reboxetin, eine serotonerge Stimulation mittels Citalopram und eine Placebobedingung.

## 2.4. Permutation der Substanzreihenfolge

Die Reihenfolge der Substanzbedingungen Reboxetin, Citalopram und Placebo wurde während der drei Versuchstage permutiert. Das ergibt bei 48 Probanden, von denen immer acht die gleiche Substanzreihenfolge erhalten, eine vollständige Permutation.

**Tabelle 3:** ABFOLGE DER SUBSTANZBEDINGUNGEN

<i>Substanzreihenfolge</i>			<i>N</i>
<b>Placebo</b>	<b>Reboxetin</b>	<b>Citalopram</b>	<b>8</b>
<b>Placebo</b>	<b>Citalopram</b>	<b>Reboxetin</b>	<b>8</b>
<b>Reboxetin</b>	<b>Citalopram</b>	<b>Placebo</b>	<b>8</b>
<b>Reboxetin</b>	<b>Placebo</b>	<b>Citalopram</b>	<b>8</b>
<b>Citalopram</b>	<b>Reboxetin</b>	<b>Placebo</b>	<b>8</b>
<b>Citalopram</b>	<b>Placebo</b>	<b>Reboxetin</b>	<b>8</b>

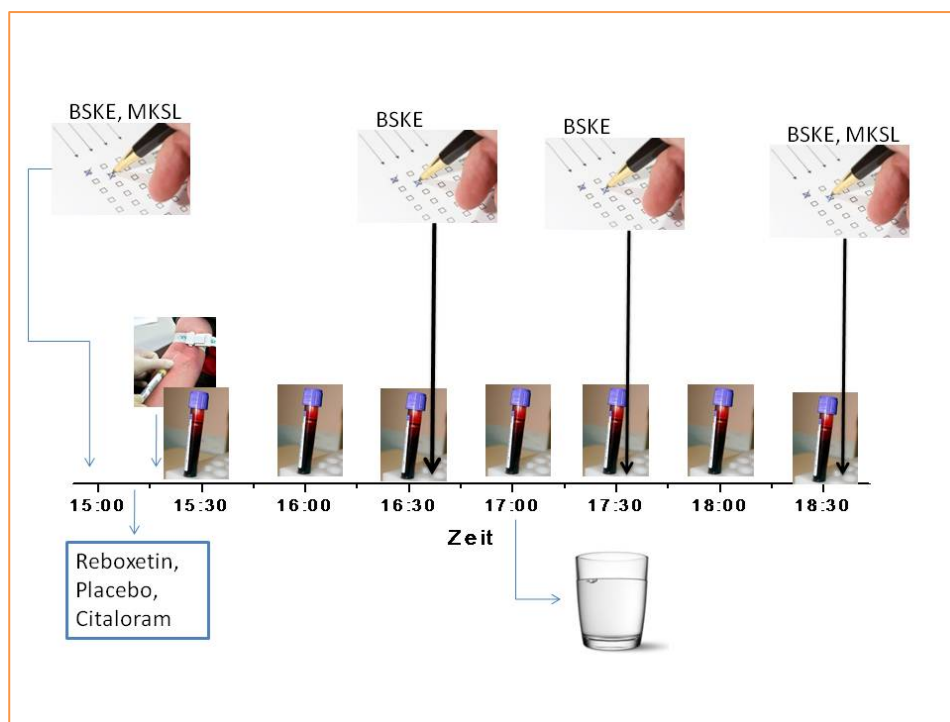
## 2.5. Versuchsdurchführung

Das interdisziplinäre Team, das den gesamten Versuch durchführte, bestand aus zwei medizinischen und zwei psychologischen Versuchsleitern, alles Studierende der Justus-Liebig-Universität Gießen. Je ein medizinischer und ein psychologischer Versuchsleiter waren am Untersuchungstag anwesend. Die Versuche konnten pro Termin an zwei Probanden durchgeführt werden. Der Ablauf war minutiös geplant (s. Abb. 10). Er war in Vorversuchen geübt worden, um Unsicherheiten sowie generelle Versuchsleitereffekte möglichst gering zu halten. Deshalb wurden auch nur männliche medizinische und weibliche psychologische Versuchsleiter eingesetzt. Sie verwendeten standardisierte Instruktionen.

Am ersten Versuchstag wurden die drei Bedingungen des Versuchs (Citalopram vs. Reboxetin vs. Placebo) den Probanden in randomisierter Reihenfolge gegeben, am zweiten bzw. dritten Termin jeweils die anderen Abschnitte. Um mögliche Effekte unterschiedlicher Schlaf- und Aktivitätszeiten und die circadianen Konzentrationsunterschiede in den humoralen Parametern konstant zu halten und durch die Placebokontrolle zu eliminieren, fanden die Versuche in genau einwöchigem Abstand zur gleichen Tageszeit statt. Dadurch wurde auch gewährleistet, dass beim zweiten und dritten Versuchstermin das Medikament völlig ausgewaschen war, falls ein Verum vorher gegeben wurde.

Nach dem Eintreffen (ca. 14:45 Uhr) wurde jeder Proband von der psychologischen Versuchsleiterin begrüßt und gebeten, zur Toilette zu gehen, um eine Unterbrechung des Versuchs und ein Abstöpseln der Verweilbraunüle zu vermeiden. Danach wurden sein Gewicht und seine Größe festgestellt. Er wurde in den Untersuchungsraum geführt, wo ihm der Ablauf des Versuchs noch einmal erläutert und zur Beantwortung der Fragebögen Instruktionen erteilt wurden. Eine spontane und vollständige Beantwortung der Fragen wurde erbeten. Alle

auszufüllenden Fragebögen (habituelle und aktuelle Maße) lagen in der Reihenfolge, in der sie beantwortet werden sollten, gebunden in einer Mappe. Trennblätter mit Stoppzeichen und der Aufschrift „Bitte erst umblättern, wenn Sie die Versuchsleiterin dazu auffordert. Danke.“ wiesen die Probanden auf Unterbrechungen in der Beantwortung hin. Die aus diesen Befragungen gewonnenen Ergebnisse sind nicht Gegenstand der vorliegenden Arbeit. Sie können bei Interesse am Lehrstuhl für Differentielle Psychologie der Justus-Liebig-Universität angefordert werden.



**Abbildung 10:** SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DES VERSUCHSABLAUFS

## 2.6. Versuchsablauf

Zunächst waren zwei Fragebögen zur subjektiven Befindlichkeit auszufüllen (s. Abbildung 10). Bei dem einen (kurz: BSKE, Janke et al., 1988) handelte es sich um eine Variation der Befindlichkeitsskalierung nach Kategorien und Eigenschaftswörtern und bei dem anderen um den MKSL (Mehrdimensionale körperliche Symptomliste, unveröffentlichter Fragebogen von Erdmann & Janke, 1984).

War das geschehen, betrat der medizinische Versuchsleiter den Raum, stellte sich vor und erklärte das weitere Vorgehen. Nach Messen von Blutdruck und Puls der Versuchsperson erfolgte die Venipunktion in deren nicht dominanten Arm (d. h. bei Rechtshändern in den linken und bei Linkshändern in den rechten Arm). Um eine angenehme und entspannte Atmosphäre zu erhalten, unterhielt sich der Versuchsleiter mit der Versuchsperson. Würde die Venipunktion beim ersten Mal nicht erfolgreich verlaufen, würde maximal eine zweite vorge-

nommen, um keinen zusätzlichen Cortisolanstieg wegen des vermehrten Stresses auszulösen. Der punktierte Arm wurde bequem auf einem Keilkissen auf der Armlehne des Stuhls gelagert und das Infusionsbesteck mit Dreiwegehahn über den zuvor als Verlängerung durch die Öffnung in der Wand geführten undurchsichtigen schwarzen Schlauch angeschlossen. Um ein Verstopfen des Perfusionsschlauches oder des Infusionsbestecks zu vermeiden, wurde die eingesetzte Verweilkanüle kontinuierlich mit 0,9% NaCl gespült. Die Infusion diente auch als Volumenausgleich für die entnommene Blutmenge. Wenn sich der Proband nach der Punktion in guter Verfassung befand, verließ der medizinische Versuchsleiter den Raum, um vom Nebenraum aus die erste Blutentnahme (Vollblut) durchzuführen. Dem Probanden teilte er vorher mit, dass dieser mit dem Ausfüllen der Fragebögen beginnen könne (bis zur Erreichung eines Stoppzeichens) und dass sich beide Versuchsleiter immer im Nebenraum aufhalten würden und mittels eines Summers herbeigerufen werden könnten, falls während des Versuchs Fragen oder Probleme auftraten. Sollten Schwindel oder Übelkeit auftreten, konnte der Proband zur Stabilisierung seines Kreislaufs durch Umklappen des Stuhls flach gelagert und ein Fernster geöffnet werden. Da keine schwerwiegenden Beschwerden auftraten, musste kein Versuch abgebrochen werden.

20 Minuten nach der Venipunktion fand die erste Blutentnahme (B0, s. Abbildung 10) statt. Parallel dazu wurden die Substanzen gegeben, in gleich aussehenden Kapseln entweder 20 mg Citalopram oder 2 mg Reboxetin oder ein Placebopräparat enthaltend, um die Doppelblindheit des Versuchs zu gewährleisten. Der Proband erhielt außerdem einen Becher mit 200 ml Mineralwasser und wurde aufgefordert, die Kapsel zu schlucken und den Becher nach Möglichkeit auszutrinken. Insgesamt 400 ml Mineralwasser wurde den Probanden während eines Versuchsnachmittages angeboten. Zu diesem Zeitpunkt beschäftigte sie noch das Ausfüllen der habituellen Fragebögen. Beim Erreichen eines Stoppzeichens kontaktierten sie den psychologischen Versuchsleiter, der ihnen mitteilte, dass sie nun bis zum Erhalt weiterer Instruktionen Zeit zum Lesen mitgebrachter Lektüre oder angebotener Magazine wie „Focus“, „Spiegel“, oder „Spektrum der Wissenschaft“ haben würden. Ungefähr 50 Minuten hatten sie zur freien Verfügung.

In dreißigminütigen Abständen erfolgten die weiteren Blutentnahmen, also 20, 50, 80, 110, 140, 170 und 200 Minuten nach der Venipunktion (B0-B6, s. Abbildung 10). Die entnommenen Blutproben wurden zentrifugiert und das Plasma (ca. 2 ml) bis zur endgültigen Hormonbestimmung bei  $-30^{\circ}\text{C}$  eingefroren. Alle Hormonbestimmungen wurden mittels handelsüblicher Enzymimmunoassays (Fa. DRG Instruments Marburg) auf einem Vollautomaten (Labotech, Freiburg) bestimmt. Die Interassay-Variationen lagen unter 5%, der Intra-Assay-Variationskoeffizient war  $< 7\%$ .

Parallel zu den Blutentnahmen B3, B4 und B6 wurden die Probanden gebeten, die Fragebögen zur situativen Befindlichkeit (BSKE 2, 3 und 4) auszufüllen.

Zwischen der fünften und sechsten Blutentnahme wurden ihnen auf einem Laptop 24 Bilder im Abstand von je 2 sec. gezeigt. Sie waren vorher gebeten worden, sich möglichst viele davon für eine spätere Wiedergabe zu merken. Da der Gedächtnistest im Rahmen der oben aufgeführten Fragestellung nicht von Bedeutung ist, erscheint er nicht auf den Darstellungen zum Versuchsablauf (Abbildungen 10).

Der Versuch wurde mit der letzten Blutentnahme (B6) und dem erneuten Erfassen der letzten aktuellen Befindlichkeit und möglicher Beschwerden mit Hilfe von BSKE (BSKE4) und MKSL abgeschlossen. Danach bat die psychologische Versuchsleiterin die Probanden, alle per Laptop gezeigten Bilder, an die sie sich erinnerten, detailliert aufzuzählen. Die Ergebnisse wurden in den Protokollen festgehalten. Nun kam der medizinischen Versuchsleiter in den Raum, entfernte die Braunülen und maß Blutdruck und Puls der Probanden. Die Werte wurden auch in den Protokollen festgehalten, desgleichen die Antworten der Personen auf die Frage, ob sie ihrer Meinung nach ein Verum oder ein Placebo erhalten hätten. Abschließend wurden sie an ihren Termin in der kommenden Woche erinnert.

Der Versuch wurde als Doppelversuch durchgeführt. Zu den Terminen kamen jeweils zwei Personen um 14:45 Uhr bzw. um 15 Uhr, 15 Minuten zeitversetzt. So konnte ein reibungsloser Versuchsablauf gewährleistet werden (Entnahme der Blutproben, Instruktionen ...). Die Anfangszeit blieb für jeden Probanden für alle drei Termine konstant. Der zweite Versuch und der dritte verliefen genau so, nur dass der Inhalt der Kapseln ein anderer war und andere habituelle Fragebögen verwendet wurden.

## 2.7. Statistische Verfahren

Um zu prüfen, dass die Reihenfolge der Substanzgaben keinen Einfluss auf den Substanzeffekt hat, wurden zunächst Varianzanalysen mit Meßwiederholung gerechnet, wobei als unabhängige Variable die Permutationsreihenfolge (6-fach gestuft, siehe Tabelle 3) und als Meßwiederholungsfaktor die Substanz und die Meßzeitpunkte definiert wurden. Ferner wurde geprüft, ob Alter, Gewicht oder Größe in Zusammenhang stehen mit den Hormonkonzentrationen zu allen Meßzeitpunkten. Dieses geschah mittels der Berechnung von Produkt-Moment-Korrelationen (Spearman). Im Falle eines signifikanten Zusammenhanges dieser Variablen mit den Hormonkonzentrationswerten, würden zur Hypothesenprüfung diese Variablen als Covariate herangezogen.

Zur Prüfung der unter 1.8 formulierten Hypothesen (Hormonantworten auf Reboxetin und Citalopram) wurden ebenfalls Varianzanalysen mit Meßwiederholung (unabhängige Variable = Substanz vs. Placebo; abhängige Variablen = Meßzeitpunkte/Hormonkonzentrationen) berechnet. Bei Verletzung der Sphärizitätsannahme wurden Korrekturen nach Greenhouse-Geisser vorgenommen.

Die Einteilung in hohe vs. niedrige Hormonresponse geschah mittels Mediandichotomisierung eines Responsemaßes, welches wie folgt für Cortisol berechnet wurde:

1. Zunächst wurde jeweils unter Citalopram ein Mittelwert über die Konzentrationen zu den Meßzeitpunkten 3, 4, 5, 6 gebildet.
2. Von diesem Mittel wurde der Wert zum Zeitpunkt abgezogen (Baseline), woraus sich eine Veränderung der Cortisolkonzentrationen unter Substanzeinfluss ableitet.
3. Von diesem Veränderungswert wurde dann der entsprechende Veränderungswert unter Placebo [ $\text{Mittelwert}(3+4+5+6+)-2$ ] subtrahiert, womit es sich also um einen
4. Placebo-adjustierten Veränderungswert handelt.

Zur Prüfung der Hypothese, dass die cortisol response diejenige des GH unter Reboxetin beeinflusst, wurden ebenfalls Meßwiederholungsanalysen gerechnet, wobei hier neben dem Substanzfaktor (Reboxetin vs. Placebo) zusätzlich als unabhängige Variable die Gruppierung nach oben beschriebener Mediandichtomisierung einbezogen wurde (high vs. low). Somit wurden zweifaktorielle Varianzanalysen mit Meßwiederholung berechnet.

Das nominelle Signifikanzniveau wurde auf  $p < 0,05$  gesetzt. Alle statistischen Berechnungen wurden mit dem Programmpaket SPSS 11.0 durchgeführt.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Prüfung der Voraussetzungen zur Prüfung der Hypothesen

##### 3.1.1. Mögliche Effekte der permutierten Substanzreihenfolge

Um die unter 1.8. aufgestellten Hypothesen tatsächlich mit den unter 2.7. beschriebenen statistischen Verfahren prüfen zu können, wurde zunächst geprüft, ob die Reihenfolge der Substanzapplikationen, die zwar vollständig permutiert war, ggf. dennoch einen Einfluss auf die Hormonreaktionen unter den jeweiligen Substanzen gehabt haben könnte. Zur Prüfung wurden die sechs Durchführungsbedingungen (siehe Tabelle 3) als unabhängige Variable mit den Veränderungen von GH-Konzentrationen auf Reboxetin (im Vergleich zu Placebo) und die Veränderungen der Cortisol-Konzentrationen nach Citalopram (im Vergleich zu Placebo) in Beziehung gebracht. Die folgenden Tabellen zeigen die Ergebnisse, wobei insbesondere der Haupteffekt „Reihenfolge“, die Interaktion zwischen „Reihenfolge“ x „Substanz“ und ggf. auch diejenige zwischen „Reihenfolge“ x „Substanz“ x „Zeit“ von Interesse sind.

**Tabelle 4:** DIE REIHENFOLGE DER SUBSTANZBEDINGUNGEN NACH PERMUTATIONSPLAN UND VERÄNDERUNGEN DER CORTISOLKONZENTRATIONEN NACH CITALOPRAM IN VERGLEICH ZU PLACEBO.

<i>Effekt</i>	<i>F-Wert</i>	<i>df</i>	<i>P</i>
<i>Reihenfolge</i>	0.26	5	n.s.
<i>Substanz x Reihenfolge</i>	1.94	5;41	n.s.
<i>Substanz x Reihenfolge x Zeit</i>	0.89	30;200	n.s.

**Tabelle 5:** DIE REIHENFOLGE DER SUBSTANZBEDINGUNGEN NACH PERMUTATIONSPLAN UND VERÄNDERUNGEN DER GH-KONZENTRATIONEN NACH REBOXETIN IN VERGLEICH ZU PLACEBO.

<i>Effekt</i>	<i>F-Wert</i>	<i>df</i>	<i>P</i>
<i>Reihenfolge</i>	1.64	5	n.s.
<i>Substanz x Reihenfolge</i>	1.59	5;41	n.s.
<i>Substanz x Reihenfolge x Zeit</i>	0.92	30;200	n.s.

Tabelle 4 und 5 zeigen, dass die Reihenfolge keinerlei differentiellen Effekt auf die Hormonkonzentrationen ganz allgemein hat (Effekte „Reihenfolge“) und auch die Reaktionen auf die Substanzen allgemein und mit Blick auf zeitliche Veränderungen nicht unterschiedlich beeinflusst hat.

### 3.1.2. Mögliche Effekte von Alter, Gewicht und Größe

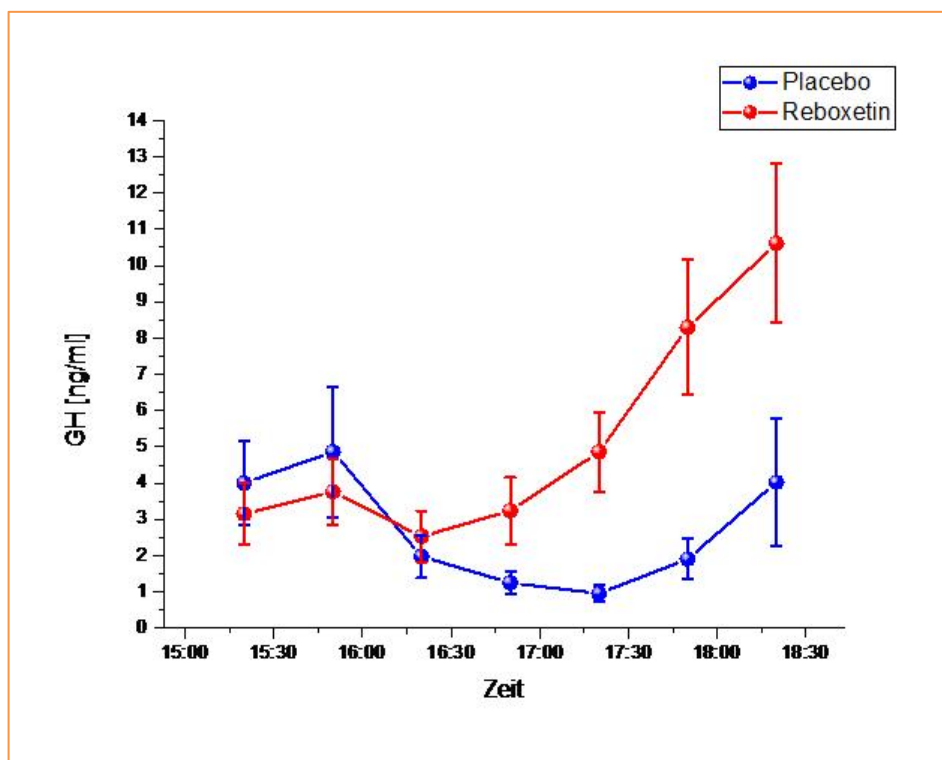
Zur Prüfung des möglichen Einflusses zwischen Alter, Größe und Gewicht auf Hormonkonzentrationen wurden Korrelationen zwischen diesen möglichen Covariaten und allen Hormonwerten unter Placebo bzw. der Substanz berechnet. Es ergibt sich hiermit also eine sehr umfangreiche Korrelationsmatrix, bestehend aus 2 (Hormone: GH, Cortisol) x 2 (Substanzen: Citalopram, Reboxetin) x 7 (Meßzeitpunkte) x 3 (Alter, Größe, Geschlecht) also insgesamt 84 Korrelationskoeffizienten. Aus dieser Gesamtmatrix erreichen insgesamt 2 Korrelationen (Alter – GH unter Reboxetin zum ersten Meßzeitpunkt sowie Gewicht – GH unter Reboxetin zum 7. Meßzeitpunkt) statistische Signifikanz. Bedenkt man die Anzahl der insgesamt berechneten Korrelationen ( $k=84$ ), so wären mit einer Zufallswahrscheinlichkeit von 5% insgesamt 4 signifikante Korrelationen zu erwarten. Die Anzahl der hier vorgefundenen signifikanten Korrelationen ( $k=2$ ) liegt demnach noch unterhalb der Zufallswahrscheinlichkeit, sodass ein systematischer Einfluss von Alter, Größe und Geschlecht ausgeschlossen werden kann.

### 3.2. Ergebnisse zu den formulierten Hypothesen

Im Folgenden werden die Fragstellungen der vorliegenden Arbeit gemäß der unter 2.7 genannten statistischen Verfahren beantwortet. Die ersten beiden Hypothesen dieser Arbeit beinhalten die Frage, ob eine serotonerge bzw. noradrenerge Stimulation mittels Citalopram bzw. Reboxetin zu einer erhöhten GH-Ausschüttung führt, und können mit Hilfe der statistischen Auswertung einer zweifaktoriellen Varianzanalyse mit Meßwiederholung bei „Bedingung“ (Citalopram, Reboxetin, Placebo) und „Meßzeitpunkt“ (Minuten nach Applikation der Verum- oder Placebokapsel) beantwortet werden. Zum Faktor „Meßzeitpunkt“ gehören sieben Messzeitpunkte, an denen Blutproben zur Zeit der Substanzgabe und jeweils 30 Minuten danach entnommen wurden. Die über die Blutproben ermittelten GH und Cortisol-Konzentrationen bilden die abhängigen Variablen.

Die dritte Hypothese beinhaltet die Frage, ob die Aktivierung des serotonergen Systems zu einer Cortisol response führt. Hierbei müssen jedoch Personen mit niedriger Responsivität und hoher Responsivität auf Citalopram unterschieden werden. Diese Gruppenbildung wurde anhand des Medians der jeweiligen Cortisolreaktion auf Citalopram durchgeführt.

Im Rahmen dieser Studie konnten wir eindeutig eine verstärkte GH-Antwort nach Stimulation des noradrenergen Systems belegen (Haupteffekt Substanz:  $F=13,15$ ;  $df=1,46$ ;  $p<0,001$ ; Effekt Substanz x Zeit:  $F=7,80$ ;  $df=3,35$ ;  $154,13$ ;  $p<0,001$ ). Dies veranschaulicht Abbildung 11. Die bei der Placebo-Gabe festzustellende schwankende GH-Antwort ist auf die physiologische pulsatile Sekretion von GH zurückzuführen.

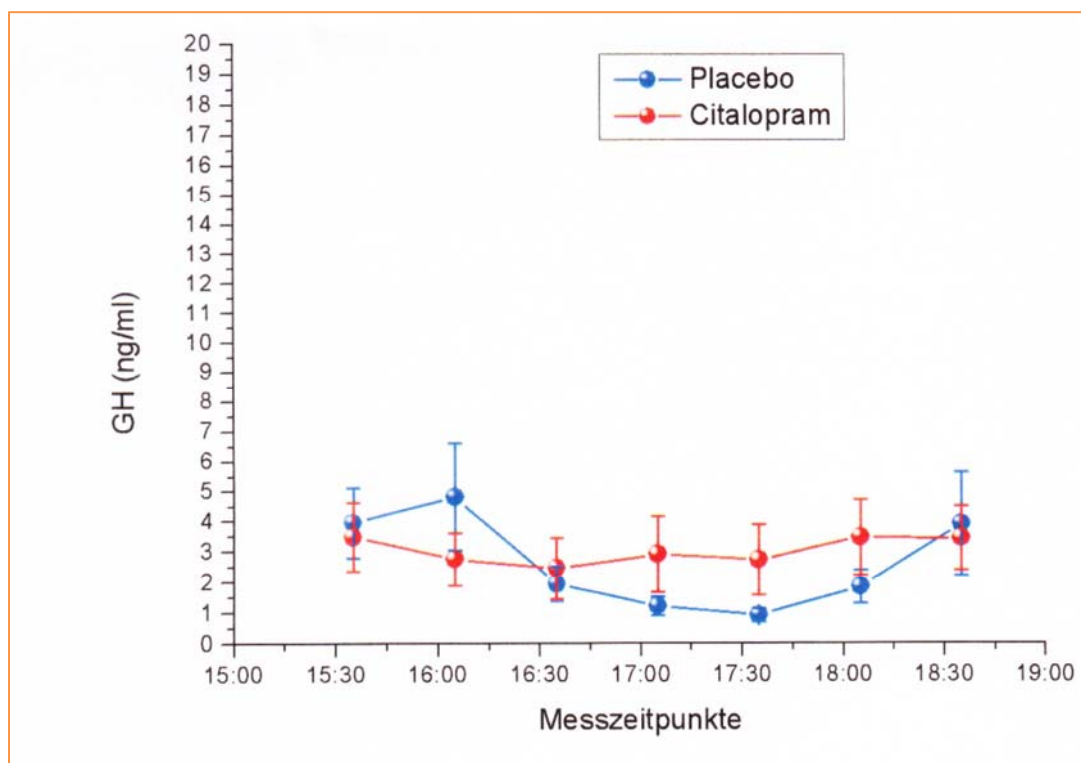


**Abbildung 11:** MITTELWERTE UND STANDARDFEHLER DER GH-KONZENTRATIONEN NACH NORADRENERGER STIMULATION DURCH REBOXETIN

Die signifikante GH-Antwort tritt ca. zwei Stunden nach Einnahme des NARI Reboxetin ein. Dies entspricht der Galenik des Präparates, welches nach 2-4 h nach Einnahme den maximalen Plasmaspiegel erreicht und damit das höchste Wirkpotenzial entfaltet.

Bei Betrachtung der gh-response im Zeitverlauf nach Citalopram-Gabe ergibt sich folgendes Bild (Abbildung 12).

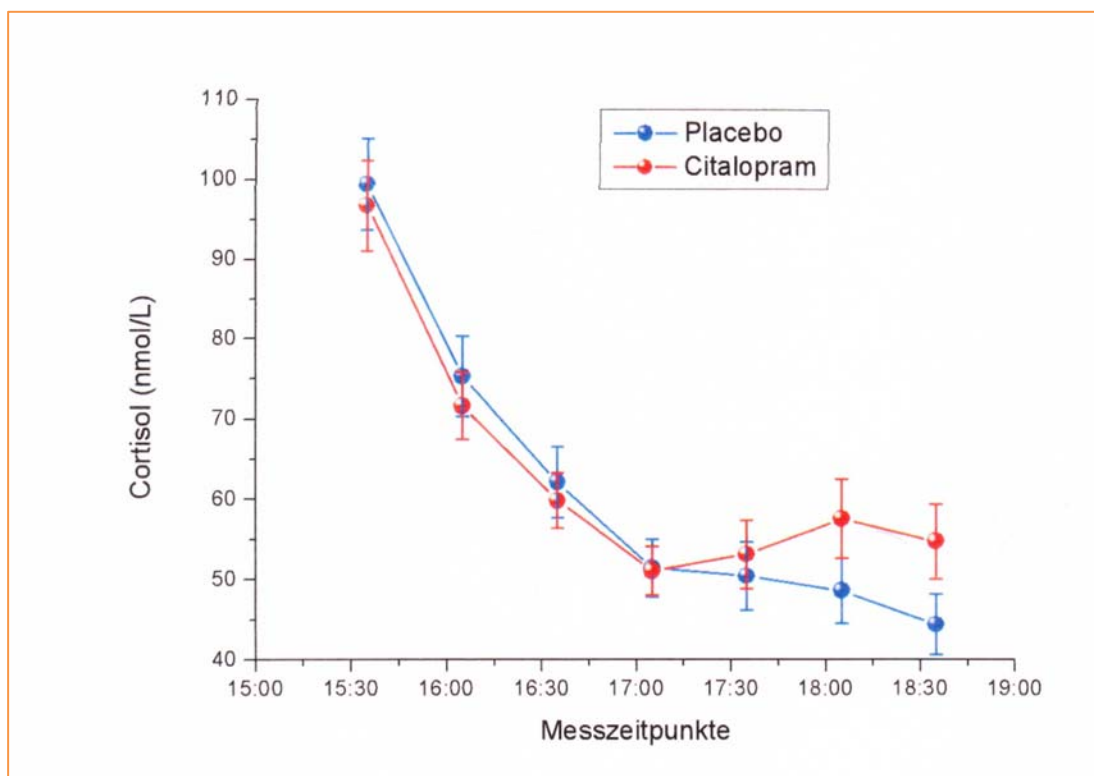
Hier zeigt sich keine GH-Antwort nach serotonerger Stimulation durch Citalopram. Im Kurvenverlauf ergibt sich keine Signifikanz der Zunahme der GH-Konzentration im Serum nach Medikamenteneinnahme (Haupteffekt Substanz:  $F<1$ ; Interaktion Substanz x Zeit:  $F=1,28$ ;  $df=2,59$ ;  $119,27$ ;  $p=0,30$ ).



**Abbildung 12:** MITTELWERTE UND STANDARDFEHLER DER GH-KONZENTRATIONEN NACH SEROTONERGER STIMULATION DURCH CITALOPRAM

Aus diesem Befund kann geschlossen werden, dass die einmalige orale Gabe von Citalopram offensichtlich keinen Einfluss auf die GH-Konzentrationen ausübt. Während sich gegen Mitte der Versuche innerhalb der Placebogruppe eine leichte Absenkung der GH-Konzentrationen beobachten lässt, bleibt diese unter Citalopram aus. Im weiteren Verlauf allerdings nähern sich die Verläufe wieder stark an.

Mittlerweile ist bekannt, dass Citalopram zu einer deutlichen Cortisolantwort führt. Es muss also davon ausgegangen werden (siehe Hypothesen), dass dieser Befund auch innerhalb der hier vorliegenden Studie sichtbar wird. Die folgende Abbildung zeigt die Konzentrationsveränderungen von Cortisol nach Placebo- und Citalopramgabe (Abbildung 13).

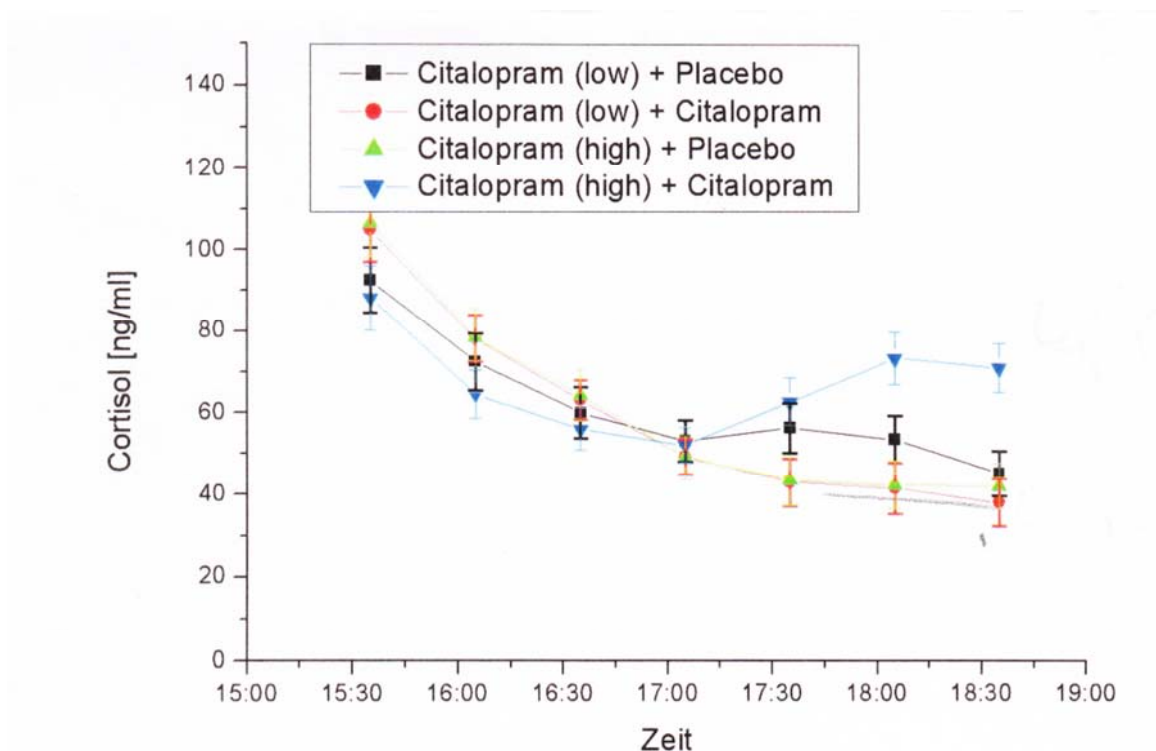


**Abbildung 13:** MITTELWERTE UND STANDARDFEHLER DER CORTISOLKONZENTRATIONEN NACH SEROTONERGER STIMULATION DURCH CITALOPRAM

In Kenntnis der Pharmakokinetik ist mit einer maximalen Plasmakonzentration nach zwei bis vier Stunden zu rechnen. Auffallend ist hier der typische zirkadiane Cortisolabfall unter Placebobedingung. Während es nach Placeboeinnahme zu einer weiteren Regression der Cortisolwerte kommt, ist die Responsivität nach Citalopram-Gabe ab 17 Uhr eindrücklich im Kurvenverlauf einzusehen und statistisch signifikant (Haupteffekt Substanz:  $F < 1$ ; Interaktion Substanz x Zeit:  $F = 2,69$ ;  $df = 1,97$ ;  $90,60$ ;  $p < 0,05$ ).

Im Rahmen der Cortisolstimulation durch Citalopram lassen sich unterschiedliche Responsivitäten beschreiben.

Insbesondere fällt in der Abbildung 14 auf, dass die Einteilung in hohe vs. niedrige cortisol response tatsächlich zu deutlich unterschiedlichen Hormonverläufen nach Citalopramgabe führt. Somit kann die cortisol response gut als Maß einer unterschiedlichen Ansprechbarkeit des serotonergen Systems herangezogen werden.

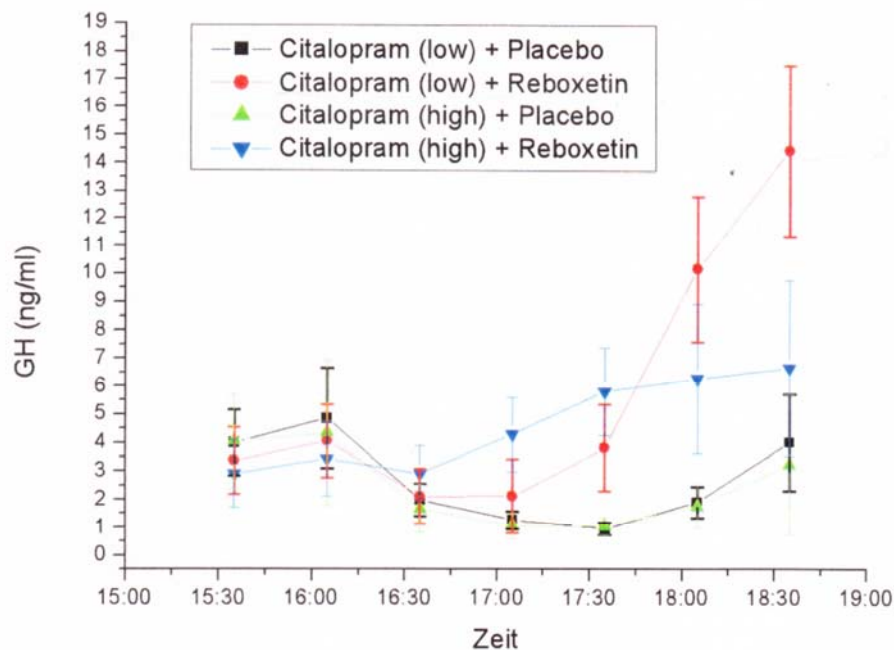


**Abbildung 14:** UNTERSCHIEDE DER CORTISOL-RESPONSIVITÄTEN NACH SEROTONERGER STIMULATION DURCH CITALOPRAM UND EINTEILUNG NACH DER HÖHE DER RESPONSE

Die letzte Hypothese betraf die Frage, ob die GH-Antwort nach Reboxetin von der serotonergen Ansprechbarkeit abhängt. In Abbildung 15 werden im Zeitverlauf die unterschiedlichen GH-Konzentrationen nach Reboxetin in Abhängigkeit von der serotonergen Aktivität dargestellt.

Personen mit hoher serotonerger Aktivität (d.h. einer geringen response auf Citalopram) zeigen eine signifikante gh-response nach Reboxetin-Stimulation. Wobei die GH-Responsivität interessanterweise deutlich höher ausfällt, als bei Probanden, die serotonerger high-responder verkörpern.

Dieser Effekt wird aber (erneut) erst gegen Ende des Versuchs deutlich. Während der Gesamtverlauf keine Signifikanz hervorbringt ( $F=1$ ,  $p>40$ ) fällt aber doch auf, dass die Mittelwerte im GH innerhalb der Citalopram low-responder gegen Ende des Versuchs deutlich höher ausfallen als diejenigen der Vergleichsgruppen. Ein isolierter T-Test für unabhängige Gruppen belegt, dass der Mittelwertsunterschied zwischen Citalopram high vs. low responder in der Tat statistische Signifikanz erreicht ( $T=2,04$ ;  $df=1$ ;  $46$ ,  $p<0,05$ ).



**Abbildung 15:** UNTERSCHIEDE DER GH-RESPONSIVITÄTEN IN ABHÄNGIGKEIT DER SEROTONERGEN AKTIVITÄT NACH NORADRENERGER STIMULATION DURCH REBOXETIN

Fasst man die Ergebnislage zusammen, so lassen sich die Hypothesen der vorliegenden Arbeit weitgehend bestätigen. Reboxetin und Citalopram sind neurotransmitterwirksame Substanzen, die die GH- bzw. Cortisolausschüttung selbst in vergleichsweise niedriger Dosierung stimulieren. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass die Ansprechbarkeit auf den SSRI Citalopram die Ansprechbarkeit auf Reboxetin moderiert. Probanden mit niedriger Ansprechbarkeit auf Citalopram zeigen die höchsten Veränderungen in GH-Konzentrationen nach Reboxetin. Dieses für die vorliegende Arbeit zentrale Ergebnis wird in der folgenden Diskussion intensiver interpretiert.

## 4. Diskussion

Wie bereits erwähnt, unterliegt die pulsative Sekretion von GH verschiedenen Parametern mit einem entsprechenden feed-back-Mechanismus.

Hierbei spielt nicht nur das hypothalamisch synthetisierte GHRH eine Rolle, sondern auch Somatostatin, Neurotransmitter und GH-Sekretagoga.

GHRH bindet an einem G-Protein-Rezeptor, welcher die Transkription des Gens GH stimuliert und die Freisetzung von GH aus dem Hypophysenvorderlappen fördert (McElvaine et al., 2006).

GHRH stimuliert nur die Freisetzung von GH (Castellano et al., 2009), obwohl es biochemisch Ähnlichkeiten mit anderen Neuropeptiden wie Glucagon, Sekretin und PIH aufweist (Bell 1986, Melmed 2011).

Somatostatin (somatotropin release inhibitory factor oder SRIF) hemmt direkt die GH-Sekretion (Melmed 2011) und antagonisiert die sekretorische Wirkung von Ghrelin. Indirekt inhibiert es die GH-Ausschüttung durch Hemmung der Sekretion von Ghrelin aus dem Magen (Broglio et al., 2002).

Außerdem kommt es durch Somatostatin zu einer verminderten TSH und TRH-Freisetzung (Melmed 2011) sowie zu einer Inhibition von CCK (Cholecystokinin), Glucagon, Gastrin, Motilin, Sekretin, GIP (gastrische inhibitorische Peptid), Insulin und VIP (vasoaktives intestinales Polypeptid) (Schindler et al., 1996).

Der Ligand für den GHS (growth hormone sekretagoga)-Rezeptor ist Ghrelin, welches hauptsächlich im Magen gebildet wird (Melmed 2011). GH-Sekretagoga sind z.B. GHRP-1, GHRP-2 und GHRP-6 (Bowers 1993).

Im Weiteren wird auch den Glucocortikoiden mit ihrer zirkadianen Rhythmik eine wesentliche Rolle in der zentralen Regulation der GH-Ausschüttung zugesprochen. Dabei sind, wie bereits erwähnt, die Effekte auf hypophysärer und auf hypothalamischer Ebene konträr: Auf hypophysärer Ebene kommt es zu einer verstärkten GH-Ausschüttung, während auf hypothalamischer Ebene bei deutlich erhöhten Konzentrationen von Glucocortikoiden die inhibitorische Wirkung von Somatostatin verstärkt wird (Devesa et al., 1995). Hier scheint die Datenlage noch widersprüchlich zu sein.

Neben Dopamin, welches die Sekretion von GH durch Hemmung von Somatostatin im Hypothalamus stimuliert, haben auch die Neurotransmitter Serotonin und Noradrenalin einen entscheidenden Einfluss in der Regulation der GH-Sekretion.

In vielen Studien konnte belegt werden, dass Vorläufer des Serotonins (Tryptophan, 5-Hydroxytryptophan) bei intravenöser Gabe eine GH-Antwort auslösen. Bei oraler Applikation tritt dieser Effekt nicht auf (Yatham & Steiner, 1993). Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer lösen nur eine gh-Response aus, wenn sie intravenös verabreicht werden (Yatham & Steiner, 1993).

Papageorgiou und Deneff (2007) zeigten in einer Studie, dass eine stimulierende Wirkung von 5-HT auf die GH-Freisetzung ausgeht. Das Ausmaß der GH-Antwort fällt jedoch deutlich niedriger aus, als die der GH-Sekretatoga wie GHRH. Vermutlich moduliert 5-HT die Feinabstimmung der basalen GH-Sekretion.

Diese GH-Response auf 5-HT wurde durch Estradiol verstärkt, jedoch nicht durch Glucokortikoide oder Schilddrüsenhormone. Allerdings steht dies im Gegensatz zu der gh-response auf GHRH, VIP, Adrenalin und Angiotensin II, welche durch Glucokortikoide potenziert wird.

Diese Effekte von 5-HT wurden größtenteils durch die 5-HT-Rezeptoren 5-HT<sub>2</sub>-B, 5-HT<sub>7</sub> und 5-HT<sub>1</sub>-B vermittelt. Dabei übt der 5-HT<sub>1</sub>-D-Rezeptor einen negativen Einfluss aus (Papageorgiou et al. 2007).

Im Rahmen vieler Studien fiel eine positive Korrelation zwischen Citalopram (SSRI)-Gabe und verstärkter Cortisolfreisetzung auf. Dieser Zusammenhang ist wahrscheinlich auf eine verstärkte 5-HT-Neurotransmission im Hypothalamus zurückzuführen (Bhagwagar et al., 2002, Attenburrow et al., 2001). Dabei war das neuroendokrinologische Profil von Citalopram in dieser Hinsicht gleich wie das der anderen 5-HT reuptake inhibitors (z.B. Clomipramin). Allerdings müssen hier high-responder von low-respondern unterschieden werden. Die Responsivitäten können auf die habituell unterschiedlichen serotonergen Aktivitäten der Probanden zurückgeführt werden.

In einer Studie konnte belegt werden, dass nach oraler Gabe von 20 mg des selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmers (SSRI) Citalopram eine signifikante cortisol response eintrat. Allerdings zeigte sich kein Anstieg der GH-Konzentration im peripheren Blut, was die Beobachtung von Seifritz et al. (1996) bestätigte (Hennig et al. 2002).

Dagegen zeigte sich in vielen Studien, dass nach Stimulation des noradrenergen Systems eine signifikante gh-response zu verzeichnen war. So konnte zum Beispiel belegt werden, dass nach Gabe des  $\alpha$ 2-adrenergen Rezeptoragonisten Clonidin eine Förderung der GH-Sekretion durch die Aktivierung der postsynaptischen  $\alpha$ 2-adrenergen Rezeptoren im Hypothalamus, eintrat (Pallanti et al., 2010).

Diese positive Korrelation imponierte auch in einer Studie an Probanden mit posttraumatischer Belastungsstörung (Morris et al., 2004).

Eine verstärkte GH-Sekretion konnte nach Stimulation mit Reboxetin festgestellt werden (Roelands et al., 2008).

In unserer Studie konnten wir die Hypothese 1, dass Noradrenalin zur einer signifikanten GH-Ausschüttung führt, deutlich untermauern. Dieser Effekt trat nach circa 2 Stunden nach Einnahme der Testdosis von Reboxetin (NARI) ein. Diesen positiven Zusammenhang veranschaulicht die Abbildung 11. Das verzögerte Ansprechen ist auf die bereits erwähnte Galenik von Reboxetin zurückzuführen. Citalopram hingegen führt zu keiner GH-Antwort (Abbildung 12).

Auch im Rahmen dieser Arbeit bestätigten sich die Erkenntnisse aus vielen anderen Studien, dass die vorübergehend verstärkte Stimulation des serotonergen Systems durch Citalopram (SSRI) zu keiner signifikanten GH-Response führt (Hennig et al., 2002; Mondelli et al., 2006; Berardelli et al., 2010).

Dass bei der exogenen Stimulation des serotonergen Systems (in Bezug auf die Cortisolantwort) unterschiedliche Responsivitäten bestehen, wurde bereits erwähnt.

Gundsätzlich wird davon ausgegangen, dass high-responder eine habituell niedrige serotonerge Aktivität aufweisen. Die Folge dessen ist eine Hochregulation der postsynaptischen Rezeptoren (up-regulation), die bei temporär hohem Angebot an 5-HT (z.B. induziert durch Citalopram) besonders stark reagieren, bzw. starke Reaktionen auslösen. Dieses läßt sich dann z.B. in einer starken Cortisolantwort ablesen. Trotz alledem zeigten auch die Probanden mit habituell hoher serotonerger Aktivität einen Cortisolanstieg im peripheren Blut. Dieser ist jedoch im Vergleich mit deutlich niedrigeren Konzentrationen charakterisiert. Diese positiven Zusammenhänge, wie in Hypothese drei formuliert, konnten wir im Rahmen dieser Studie bestätigen und anschaulich in den Abbildungen 13 und 14 darstellen. Somit findet sich bestätigt, dass Citalopram eine vielversprechende Substanz im neuroendokrinen Challenge-Tests ist (Hennig et al., 2002).

Interessant ist, wie sich die GH-response auf Reboxetin in Abhängigkeit von der serotonergen Aktivität verändert, welche wir mit der cortisol response bestimmt haben. In Abbildung 15 werden im Zeitverlauf die unterschiedlichen GH-Konzentrationen in Abhängigkeit der serotonergen Aktivität nach noradrenerger Stimulation dargestellt.

Personen mit hoher serotonerger Aktivität (geringer response auf Citalopram) zeigen eine signifikante gh-response nach Reboxetin-Stimulation, wobei die GH-Responsivität interessanterweise deutlich höher ausfällt, als bei Probanden, die in Bezug auf Cortisol serotonerge high-responder verkörpern und somit eine niedrigere Serotoninaktivität besitzen.

Das serotonerge und noradrenerge System haben enge anatomische Beziehungen.

Durch die Autoradiographie (Léger und Descarries, 1978) und immunhistochemische Verfahren (Pickel et al., 1977) konnten im Locus coeruleus serotonerge Projektionen an noradrenergen Neuronen nachgewiesen werden.

Es gibt erste Erkenntnisse darüber, dass die beiden Systeme sich gegenseitig beeinflussen und Serotonin bei der Verschaltung noradrenerger Stimuli eine Mediatorfunktion einnimmt. Im Umkehrschluss unterliegt auch die Serotoninsekretion einer zentralen adrenergen Kontrolle.

Wie bereits erwähnt, können mehrere Formen der neuronalen Interaktion unterschieden werden. Es gibt präsynaptische Heterorezeptoren, die durch einen Neurotransmitter unterschiedlich aktiviert werden können. Zu erwähnen sind auch die Rezeptor-Rezeptor-Interaktionen, wobei adrenerge und serotonerge Rezeptoren auf der gleichen Zielzelle lokalisiert sind. Zudem besteht auch die Möglichkeit einer direkten Einflussnahme auf Ebene der Perikaryen oder Dendriten durch Interneurone (zum Beispiel GABA-Interneurone) (Mongeau et al., 1997).

Die Noradrenalinmodulationen, welche mit einer verstärkten 5-HT-response einhergehen, werden am häufigsten durch  $\beta$ -Adrenozeptoren vermittelt. Durch eine Behandlung mit dem  $\beta$ -Blocker Propranolol kam es zu einer deutlichen Hemmung der 5-HTP-induzierten Hyperaktivität. 5-Hydroxytryptamin (5-HTP) ist ein 5HT<sub>2</sub>-Agonist (Green et al., 1976). In späteren Studien konnte gezeigt werden, dass die Symptome eines Serotoninüberschusses, welcher durch 5-HTP oder den 5-HT<sub>2</sub>-Agonisten (Quizapin) ausgelöst wurde, durch  $\beta$ -adrenerge Agonisten Salbutamol, Clenbuterol oder Terbutalin verstärkt wurde. Eine Blockade konnte nach Behandlung mit Propranolol oder Metoprolol erreicht werden (Cowen et al., 1982, Ortman et al., 1981).

Dagegen werden, wie bereits erwähnt, hemmende Wirkungen auf 5-HT von Noradrenalin über postsynaptische  $\alpha_2$ -adrenerge Rezeptoren vermittelt (Mongeau et al., 1997).

Nach den Daten von Blier et al., 1990 gibt es komplexe Rezeptor-Rezeptor-Wechselwirkungen zwischen dem  $\alpha_2$ -adrenergen Heterorezeptor, dem Autorezeptor und dem reuptake-carrier an 5-HT-Endigungen im Hypothalamus. So konnten Hinweise gefunden werden, dass das Antwortverhalten des  $\alpha_2$ -adrenergen Heterorezeptors bestimmt wird durch das Aktivitätspotential des 5HT1B-Autorezeptors (Blier et al., 1990).

Es gibt Hinweise darauf, dass die Freisetzung von Noradrenalin durch 5-HT im zentralen Nervensystem reguliert wird (Mongeau et al., 1997). So deuten einige Daten darauf hin, dass die 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptoren Heterorezeptoren sind und auf Noradrenalinfasern lokalisiert sind.

Die beschriebenen Interaktionen und Regulationsprozesse sind ein kompliziertes, fein reguliertes Zusammenspiel vieler Komponenten. Die 5HT<sub>3</sub>-Heterorezeptoren führen durch 5-HT zu einer verstärkten Freisetzung von Noradrenalin. Über die Autorezeptoren 5HT<sub>1A</sub>, 5HT<sub>1B</sub> und 5HT<sub>1D</sub> wird eine Autoregulation im Sinne einer negativen Rückkopplung realisiert. Über die  $\alpha_2$ -adrenergen Heterorezeptoren steuert Noradrenalin die Freisetzung von 5-HT. Eine Autoregulation von Noradrenalin erfolgt über präsynaptische  $\alpha_2$ -adrenerge Rezeptoren. Diese Beziehungen sind vereinfacht in der Abbildung 9 graphisch erfasst.

Wir konnten belegen, dass Personen mit hoher serotonerger Aktivität eine signifikante gh-response nach einer Reboxetin-Stimulation zeigten. Die GH-Responsivität war bei high-responsdern deutlich niedriger, aber immer noch höher als in der Placebo-Gruppe (Abb. 15).

Somit könnte man Serotonin eine Mediatorfunktion bei der noradrenerg-stimulierten GH-Ausschüttung zuschreiben.

Das Neurotransmittersystem Serotonin spielt eine umfangreiche Rolle im zentralen Nervensystem und ist nicht nur an der Hormonhomöostase beteiligt.

Entscheidenden Einfluss haben die Neurotransmitter auch an der Genese der affektiven Psychosen, die die endogenen Depressionen beinhalten.

Die Ätiologie der Depressionen ist vielschichtig und bis heute nicht richtungweisend geklärt. Zum einem spielen genetische Faktoren eine Rolle, zum anderen werden auslösende biochemische Faktoren in der Literatur beschrieben.

Zahlreiche Areale des zentralen Nervensystems sind mit einer depressiven Erkrankung assoziiert, wobei Pathologica im Teil des limbischen Systems im Telencephalon eine wichtige Rolle einnehmen. Ergänzend seit hier aber erwähnt, dass das Gefühlsleben ein Resultat aus komplexen Verknüpfungen sämtlicher Hirnstrukturen ist, deren einzelne Bedeutung bei der Generierung psychologischer Verhaltenweisen bis heute unbekannt ist.

Den Neurotransmittern Dopamin, Noradrenalin und Serotonin muss eine zentrale Rolle bei der Entstehung einer Depression zugeschrieben werden. Schildkraut entwickelte Mitte der 60er Jahre die so genannte Monoaminmangel-Hypothese der Depression (Schildkraut, 1965). Mit etwas Verzögerung konnte gezeigt werden, dass nicht nur eine Störung des Neurotransmitters Serotonin, sondern auch Dopamin bei der Genese der Depression eine entscheidende Bedeutung spielt (Coppen et al. 1972, Opmeer et al. 2010).

Aber auch eine Störung der Hormonsekretion kann (zum Beispiel Mangel an GH, Hyperkortisolismus) mit depressiven Störungen einhergehen.

So konnte zum Beispiel auch ein Hypercortisolismus bei depressiven Patienten beobachtet werden. Daten wiesen darauf hin, dass hier ein veränderter feedback-Mechanismus vorliegen könnte, der statt an der Hypophyse am Hippocampus auftritt (Mongeau et al., 1997).

Im Tiermodell an Ratten inhibierte chronischer Stress zügig das negative feedback der Glucocortikoide und führte zur Downregulation der Glucocortikoidrezeptoren im Hippocampus (Young et al., 1990).

Seit der Formulierung der Indolamin-Hypothese der Depression, die besagt, dass bei depressiven Patienten die Serotonin-(5-HT)-Neurotransmission vermindert ist, haben viele Studien diese These gestützt. So konnte bei depressiven Patienten eine selektive Reduktion des 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptors im Hippocampus gefunden werden (Cheetham et al., 1990). Zudem zeigte sich in Ratten eine verringerte Dichte der 5HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren im Hippocampus bei hoher Konzentration von Glucocortikoiden (Mendelson et al., 1992). Außerdem führte eine Hemmung der Serotoninsynthese durch Parachlorphenylalanin zu einer verstärkten Krankheitsintensität bei depressiven Patienten, welche bereits auf eine antidepressive Therapie reagierten (Shopsin et al., 1976).

Ältere Hypothesen besagten, dass die Symptome einer Depression mit einem Mangel an Noradrenalin im zentralen Nervensystem verbunden wären (Schildkraut et al., 1965). Andere Studien kamen zu der Erkenntnis, dass auch eine erhöhte Konzentration oder eine Störung der Autoregulation von Noradrenalin bei der Depression vorliegen könnte (Mongeau et al., 1997). Wichtig ist zu erwähnen, dass sich im Hippocampus Glucocortikoide und die Noradrenalin-Neurotransmission gegenseitig beeinflussen (Mongeau et al., 1997).

Störungen im cholinergen System sowie auch eine erniedrigte dopaminerge Aktivität in mesolimbischen und nigrostriatalen Gebieten wird eine depressionsfördernde Komponente zugesprochen. Durch einen Dopaminmangel wurden Antriebsverarmung, Müdigkeit und Leistungsverschlechterung beobachtet (Rammsayer, 1998). In der manischen Phase bei bipolaren Depressionen und nach Einnahme von Amphetaminen konnten euphorische Veränderungen sowie eine Antriebsteigerung verzeichnet werden. Diese Phänomene konnten durch Dopaminantagonisten in ihrer Intensität reduziert werden (Fibiger, 1991). Allerdings wird ein dopaminerges Zusammenhänge zur Depression kontrovers diskutiert (Insel and Siever, 1981; Shah et al., 1997).

Diese Erkenntnisse sind von entscheidender Bedeutung bei der medikamentösen Therapie von Depressionen.

Es ist bekannt, dass potente und selektive Serotonin- und Noradrenalin-Reuptake-Hemmer terminale Autorezeptoren und  $\alpha_2$ -adrenerge Heterorezeptoren auf 5-HT-Nervenfasern desensibilisieren (Mongeau et al., 1997). Nach bisherigen Erkenntnissen sind an der Genese der Depression verschiedene Neurotransmitter beteiligt, die sich gegenseitig über verschiedene Interaktionssysteme beeinflussen (Blier et al., 2006).

Somit könnte man argumentieren, dass eine Kombinationstherapie zu einer verstärkten 5-HT-Neurotransmission führt und durch sie ein stärkerer antidepressiver Effekt erzielt werden kann.

Zusätzlich bestätigen sich aber mit diesen Ergebnissen die rezenten Vorstellungen vom Wesen des serotonergen Systems: Es ist zwischenzeitlich davon auszugehen, dass Serotonin

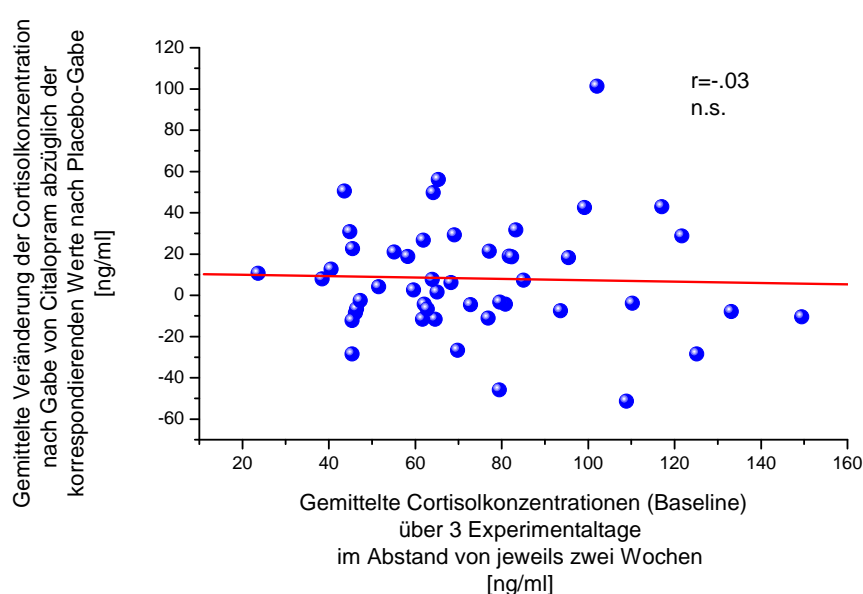
selbst keine Spezifität aufweist, sondern allenfalls als Mediator für andere Systeme deren Schwellen (z.B. in der Ansprechbarkeit) moduliert. Weitere Studien sind nötig, um eine solche Modellvorstellung auch für andere Systeme (z.B. das Dopaminsystem) zu untermauern. Neben den bislang diskutierten Ergebnissen dieser Arbeit sollten aber auch mögliche Alternativerklärungen für die Datenlage diskutiert werden. Aufgrund des Umstandes, dass SSRI in der Klinik (also bei längerfristigen und auch höher dosierten Anwendungen) zu Nebenwirkungen führen, sollte geprüft werden, ob sich Befindlichkeitsänderungen über die Zeit der Experimente möglicherweise als Stress ausgewirkt haben könnten, um dann ihrerseits hormonelle Stressreaktionen auslösen zu können. Cortisol ist in dieser Hinsicht ein allseits anerkanntes Hormon, welches die endokrine Stressreaktion gut abbildet. Würde sich also nach Gabe von Citalopram die Befindlichkeit verschlechtern und dieses als Stress wahrgenommen werden, dann wären Citalopram-induzierte Cortisolanstiege mit solchen aus der akuten Belastung konfundiert. Aufgrund der Tatsache, dass in dieser Studie die situative Befindlichkeit mittels einer visuellen Analogskala (BSKE, s.o.) miterhoben wurde, läßt sich diese Alternativhypothese post-hoc prüfen. In die in der Folge beschriebenen Analysen gingen folgende Befindlichkeitsdimensionen ein:

- Erregung
- Aktivität
- Wohlbefinden
- Energielosigkeit
- Entspannung
- Missstimmung
- Wachheit
- Ärger
- Benommenheit
- Unwohlsein
- Angst
- Langeweile

Mittels Varianzanalysen mit Messwiederholung wurde geprüft, ob sich unter Citaloprambehandlung die Befindlichkeit im Vergleich zu Placebo verändert. Bei fast allen Befindlichkeitsdimensionen zeigten sich Effekte der reinen Versuchsdauer (Zeit). So – um nur ein Beispiel zu nennen – steigt mit dem Ablauf des Versuchs ein Gefühl der Langeweile. Der Haupteffekt „Zeit“ impliziert allerdings, dass dieser Verlauf zwischen der Placebo- und der Citaloprambedingung nicht unterschiedlich ist. Wäre dies der Fall, dann wäre mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Substanz und Zeit zu rechnen. In keiner der o.g. Befindlichkeitsdimensionen kann eine solche Interaktion nachgewiesen werden. Damit scheidet die Alternativhypothese, dass die Cortisolanstiege unter Citalopram mit Stress aufgrund von Befindlichkeitsveränderungen konfundiert sein könnten, aus.

Es stellt sich zusätzlich die Frage, ob Cortisolanstiege nach Behandlung mit Citalopram tatsächlich nur Ausdruck einer serotonergen Ansprechbarkeit sind. Die Alternativhypothese hierzu könnte implizieren, dass mit Cortisolveränderungen eine individuell unterschiedliche

Reagibilität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHNR-A) abgebildet wird. Diese Alternative könnte man grundsätzlich prüfen, wenn man z.B. die Veränderungen der Cortisolkonzentration nach Durchführung eines CRH-Stimulationstests mit solchen nach Citalopram-Gabe korreliert. Nach ausführlicher Literaturrecherche scheint dies bislang noch nie versucht worden zu sein. Basierend auf den hier erhobenen Daten könnte man aber die Cortisolreaktion auf Citalopram mit den aus den 3 Versuchstagen aggregierten Cortisolbaselinewerten in Verbindung bringen. Sollte sich eine Korrelation zwischen diesen beiden Maßen ergeben, dann wäre die Cortisolantwort auf Citalopram nicht unabhängig von der (habituellen) Ausgangskonzentration, die man als Schätzer der HHNR-Achsenaktivität heranziehen könnte. Die folgende Abbildung zeigt das Ergebnis dieser Anschlussanalyse.



**Abbildung 16:** ZUSAMMENHANG ZWISCHEN CORTISOLBASELINE-WERTEN (AGGREGIERT ÜBER 3 VERSCHIEDENE VERSUCHSTAGE, X-ACHSE) UND DER GEMITTELTEN VERÄNDERUNG DER CORTISOLKONZENTRATIONEN NACH GABE VON CITALOPRAM (MITTELWERT ALLER CORTISOLWERTE UNTER CITALOPRAM ABZÜGLICH DES MITTELWERTS ALLER CORTISOLSWERTE UNTER PLACEBO, Y-ACHSE).

Abbildung 16 zeigt, dass es keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen den Cortisolausgangswerten und den Cortisolreaktionswerten gibt. Hiermit ist die oben skizzierte Alternativhypothese vielleicht noch nicht vollkommen zweifelsfrei widerlegt, die Möglichkeit aber, dass die Citalopram-induzierten Cortisolveränderungen lediglich die Reagibilität der HHNR-A abbilden, erscheint doch sehr unwahrscheinlich.

Basierend auf diesen Anschlussanalysen kann festgehalten werden: Die vorliegenden Ergebnisse belegen eine Interaktion zwischen dem serotonergen und noradrenergen System in der Regulation der GH-Ausschüttung und bestätigen damit rezente Hypothesen zur Interaktion dieser beiden Neurotransmittersysteme. Es kann ausgeschlossen werden, dass die Cortisolveränderungen unter Citalopram Ergebnis einer unspezifischen Stressreaktion sind, genauso wie es unwahrscheinlich ist, dass mit dem Cortisolanstieg lediglich die Reagibilität der HHNR-Achse abgebildet wird. Somit spricht viel dafür, dass die gezeigte Interaktion auf der Ebene der Neurotransmittersysteme lokalisiert ist und belegt deutlich die Sinnhaftigkeit des neuroendokrinen Challenge-Test.

## 5. Zusammenfassung/Summary

Die pulsative Sekretion des GH (growth hormone) ist von verschiedenen Einflussparametern mit dem entsprechenden feedback-Mechanismus abhängig. An der Ausschüttung ist nicht nur das hypothalamisch synthetisierte GHRH involviert, sondern auch Somatostatin, Glucocortikoide, GH-Sekretagoga und verschiedene Neurotransmitter.

Diese Dissertation widmet sich den neuronalen Interaktionen der Neurotransmittersysteme Noradrenalin und Serotonin bei der Steuerung der GH-Ausschüttung.

Unsere Studie inkludierte nach entsprechenden Auswahlkriterien 48 gesunde männliche Probanden, die durch einen Aushang am „schwarzen Brett“ und durch ein Zeitungsinserat rekrutiert werden konnten. Wir setzten im Rahmen eines Challenge Tests neben einem Placebo die selektiven Substanzen Reboxetin und Citalopram in einem randomisierten cross-over design ein. Daraus ergaben sich drei verschiedene Medikamentenbedingungen: eine noradrenerge Stimulation mittels Reboxetin, eine serotonerge Stimulation mittels Citalopram und eine Placebobedingung.

Die beiden ersten Hypothesen dieser Arbeit beschäftigten sich mit dem Aspekt, ob eine serotonerge bzw. noradrenerge Stimulation mittels Citalopram bzw. Reboxetin zu einer erhöhten GH-Ausschüttung führt. Die dritte Hypothese setzt sich mit der Frage auseinander, ob die Aktivierung des serotonergen Systems (mittels Citalopram) eine Cortisolantwort auslöst. Ferner wurde angenommen, dass das Ausmaß einer durch Reboxetin induzierten GH-Antwort von der serotonergen Ansprechbarkeit abhängt und somit die Rolle des Serotoninsystems als Modulator anderer Neurotransmittersysteme bestätigt werden kann.

Die Ergebnisse unserer Studie zeigten zum einen, dass die noradrenerge Stimulation mit Reboxetin zu einer signifikanten GH-Antwort führte, während eine solche nach Gabe des SSRI Citalopram ausblieb. Auch bestätigten unsere Ergebnisse die Hypothese drei, indem sich eine Cortisolresponse nach Gabe des serotonin reuptake inhibitors Citalopram zeigte. Letztlich gelang der Nachweis, dass Personen mit hoher serotonerger Aktivität (geringer Ansprechbarkeit auf Citalopram) nach Reboxetin-Stimulation eine signifikant höhere gh-response aufwiesen, als diejenigen, die stark auf Citalopram reagierten (high-response als Indikator einer habituell geringen serotonergen Aktivierung).

In Kenntnis der in dieser Arbeit erzielten Ergebnisse imponiert Serotonin als Modulator des noradrenergen Neurotransmittersystems, was ggf. die gute Wirksamkeit von antidepressiven Kombinationstherapien nicht nur erklären, sondern auch vor dem Hintergrund zugrundeliegender Mechanismen verständlicher werden lassen könnte. Inwieweit Serotonin generell als Neuromodulator wirkt, sollten künftige Studien auch im Kontext dopaminerger Ansprechbarkeit aufzeigen.

The secretion pattern of GH (growth hormone) depends on several influences and feedback mechanisms. The secretion does not only depend on GHRH synthesized and secreted from the hypothalamus but somatostatin, glucocorticoids and several neurotransmitters are involved as well.

This thesis aimed at investigating the interaction between the neurotransmitter systems serotonin (5-HT) and noradrenalin (NA) in the regulation of GH release.

Depending on several inclusion criteria, forty-eight healthy volunteers participated in the present study. Neurotransmitter systems were stimulated by use of the so called “neuroendocrine challenge test” in a placebo controlled double blind cross over study with a single dose of 10 mg Citalopram and 2 mg Reboxetin to stimulate the 5-HT and NA-system, respectively. The first two hypotheses of this study expected GH responses after Reboxetin but not after Citalopram based on the current literature. Moreover, cortisol responses were expected after treatment with Citalopram compared to placebo (hypothesis 3). The most important hypotheses expected that GH-responses after Reboxetin are mediated by the activity of the 5-HT system, indicated by cortisol responses after the treatment with the drug.

The results of this study confirmed hypotheses 1-3. More interestingly, subjects with low cortisol responses after treatment with Citalopram were characterized by high GH responses after treatment with Reboxetin. The results are discussed with respect to the therapeutic efficiency of combined pharmacological treatment of depression (5-HT and NA) and furthermore support the idea that 5-HT mainly acts as an unspecific neuromodulator for other neurotransmitter systems. Further studies should confirm this by investigating other neurotransmitter systems (e.g. dopamine) in this respect.

## 6. Literaturverzeichnis

- Abdolvahab-Emminger, H. (1997). *Physikum Exakt*. Georg Thieme Verlag, Leipzig
- Ahmed, S. F., Farquharson, C. (2010). *The effect of GH and IGF1 on linear growth and skeletal development and their modulation by SOCS proteins*. J. Endocrinol., 206(3): 249-59
- Atkinson, A. B. (2010). *From then to now: lessons from developments in our understanding of the pituitary gland*. Ulster Med. J., 79(2): 89-94
- Attenburrow, M. J., Mitter, P. R., Whale, R., Terao, T., Cowen, P. J. (2001). *Low-dose Citalopram as a 5-HT neuroendocrine probe*. Psychopharmacology (Berl), 155(3): 323-6
- Baldwin, D. S., Buis, C., Carabal, E. (2000). *Tolerability and safety of reboxetine*. Rev. Contemp. Pharmacother., 11, 321-30
- Bhagwagar, Z., Whale, R., Cowen, P. J. (2002). *State and trait abnormalities in serotonin function in major depression*. Br. J. Psychiatry, 180: 24-8
- Bell, G. I. (1986). *The glucagon superfamily: precursor structure and gene organization*. Peptides, 7(1): 27-36
- Bell, C., Abrams, J., Nutt, D. (2001). *Tryptophan depletion and its implications for psychiatry*. Br. J. Psychiatry, 178: 399-405
- Berardelli, R., Margarito, E., Ghiggia, F., Picu, A., Balbo, M., Bonelli, L., Giordano, R., Karamouzis, I., Bo, M., Ghigo, E., Arvat, E. (2010). *Neuroendocrine effects of citalopram, a selective serotonin re-uptake inhibitor, during lifespan in humans*. J. Endocrinol. Invest., 33(9): 657-62
- Bezchlibnyk-Butler, K., Aleksic, I., Kennedy, S. H. (2000). *Citalopram – a review of pharmacological and clinical effects*. J. Psychiatry Neurosci., 25(3): 241-54
- Biederman, J., Spencer, T. (1999). *Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) as a noradrenergic disorder*. Biol. Psychiatry, 46(9): 1234-42
- Blier, P., Galzin, A. M., Langer, S. Z. (1990). *Interaction between serotonin uptake inhibitors and alpha-2-adrenergic heteroreceptors in the rat hypothalamus*. J. Pharmacol. Exp. Ther., 254(1): 236-44
- Blier, P., Tremblay, P. (2006). *Physiologic mechanisms underlying the antidepressant discontinuation syndrome*. J. Clin. Psychiatry, 67(4): 8-13
- Bowers, C. Y. (1993). *GH releasing peptides—structure and kinetics*. J. Pediatr. Endocrinol., 6(1): 21-31
- Broglio, F., van Koetsveld, P., Benso, A., Gottero, C., Prodam, F., Papotti, M., Muccioli, G., Gauna, C., Hofland, L., Deghenghi, R., Arvat, E., Van Der Lely, A. J., Ghigo, E. (2002). *Ghrelin secretion is inhibited by either somatostatin or cortistatin in humans*. J. Clin. Endocrinol. Metab., 87(10): 4829-32
- Brown, R. E. (1994). *An introduction to neuroendocrinology*. Cambridge University Press, Cambridge, UK
- Castellano, G., Affuso, F., Conza, P. D., Fazio, S. (2009). *The GH/IGF-1 Axis and Heart Failure*. Curr. Cardiol. Rev., 5(3): 203-15
- Cheetham, S. C., Crompton, M. R., Katona, C. L., Horton, R. W. (1990). *Brain 5-HT<sub>1</sub> binding sites in depressed suicides*. Psychopharmacol., 102(4): 544-8

- Copinschi, G., Nedeltcheva, A., Leproult, R., Morselli, L. L., Spiegel, K., Martino, E., Legros, J.-J., Weiss, R. E., Mockel, J., Van Cauter, E. (2010). *Sleep disturbances, daytime sleepiness, and quality of life in adults with growth hormone deficiency*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 95(5): 2195-202
- Coppen, A., Prange, A. J., Whybrow, P. C., Noguera, R. (1972). *Abnormalities of indoleamines in affective disorders*. *Arch. Gen. Psychiatry*, 26(5): 474-8
- Cowen, P. J., Grahame-Smith, D. G., Green, A. R., Heal, D. J. (1982). *beta-Adrenoceptor agonists enhance 5-hydroxytryptamine-mediated behavioural responses*. *Br. J. Pharmacol.*, 76: 265-70
- De Palo, E. F., Gatti, R., Lancerin, F., Cappellin, E., Spinella, P. (2001). *Correlations of growth hormone (GH) and insulin-like growth factor I (IGF-I): effects of exercise and abuse by athletes*. *Clin. Chim. Acta*, 305(1-2): 1-17
- Devesa, J., Arce, V., Lois, N., Tresguerres, J. A., Lima, L. (1990). *Alpha 2-adrenergic agonism enhances the growth hormone (GH) response to GH-releasing hormone through an inhibition of hypothalamic somatostatin release in normal men*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 71(6): 1581-8
- Devesa, J., Barros, M. G., Gondar, M., Tresguerres, J. A., Arce, V. (1995). *Regulation of hypothalamic somatostatin by glucocorticoids*. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 53(1-6): 277-82
- Dickmeis, T. (2009). *Glucocorticoids and the circadian clock*. *J. Endocrinol.*, 200(1): 3-22
- Dinan, T. G. (1998). *Psychoneuroendocrinology of depression. Growth hormone*. *Psychiatr. Clin. North Am.*, 21(2): 325-39
- Dorr, A. E., Debonnel, G. (2006). *Effect of vagus nerve stimulation on serotonergic and noradrenergic transmission*. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 318(2): 890-8
- Erdmann, G., Janke, W. (1984). *Mehrdimensionale Körperliche Symptomliste (MKSL-20)*. Berlin/Würzburg: Institut für Psychologie der Technischen Universität Berlin & Institut für Psychologie, Lehrstuhl für Psychologie I der Julius-Maximilians-Universität Würzburg
- Fahrenberg, J., Hempel, R., Selg, H. (1984). *Das Freiburger Persönlichkeitsinventar. FPI. Revidierte Fassung FPI-R und teilweise geänderte Fassung FPI-AI (4. revidierte Auflage)*. Göttingen, Verlag für Psychologie
- Farhy, L. S., Straume, M., Johnson, M. L., Kovatchev, B., Veldhuis, J. D. (2001). *A construct of interactive feedback control of the GH axis in the male*. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 281(1): 38-51
- Fibiger, H. C. (1991). *The dopamine hypotheses of schizophrenia and mood disorders: Contradictions and speculations*. In P. Willner and J. Scheel-Krüger (Eds.), *The Mesolimbic Dopamine system: From motivation to action* (S. 615-38). New York: Wiley
- Gerra, G., Zaimovic, A., Avanzini, P., Chittolini, B., Giucastro, G., Caccavari, R. (1997). *Neurotransmitter-neuroendocrine responses to experimentally induced aggression in humans: influence of personality variable*. *Psychiatry Res.*, 66(1): 33-43.
- Ghigo, E., Bellone, J., Arvat, E., Mazza, E., Cellsat, S. G., Brambilla, F., Müller, E. E., Camanni, F. (1990). *Effects of alpha- and beta-adrenergic agonists and antagonists on growth hormone secretion in man*. *J. Neuroendocrinol.*, 2(4): 473-6
- Giustina, A., Veldhuis, J. D. (1998). *Pathophysiology of the Neuroregulation of Growth Hormone Secretion in Experimental Animals and the Human*. *Endocr. Rev.*, 19(6): 717-97

- Goldstein, D. S. (2010). *Catecholamines 101*. Clin. Auton. Res., 20(6): 331-52
- Green, A. R., Grahame-Smith, D. G. (1976). (-)-Propranolol inhibits the behavioural responses of rats to increased 5-hydroxytryptamine in the central nervous system. Nature, 262(5569): 594-6
- Guimarães, S., Moura, D. (2001). *Vascular Adrenoceptors: An Update*. Pharmacol. Rev., 53(2): 319-56
- Heal, D. J., Philpot, J., O'Shaughnessy, K. M., Davies, C. L. (1986). *The influence of central noradrenergic function on 5-HT<sub>2</sub>-mediated head-twitch responses in mice: possible implications for the actions of antidepressant drugs*. Psychopharmacology, 89(4): 414-20
- Hellhammer, D. H., Hingtgen, J. N., Wade S. E., Shea, P. A., Aprison, M. H. (1983). *Serotonergic Changes in Specific Areas of Rat Brain Associated with Activity-Stress Gastric Lesions*. Psychosom. Med., 45(2): 115-22
- Hennig, J., Netter, P. (2002). *Oral application of Citalopram (20 mg) and its usefulness for neuroendocrine challenge tests*. Int. J. Neuropsychopharmacol., 5(1): 67-71
- Hennig, J., Netter, P. (2005). *Biopsychologische Grundlagen der Persönlichkeit*. Spektrum Verlag, Heidelberg
- Hirschfeld, R. M. (2000). *History and evolution of the monoamine hypothesis of depression*. J. Clin. Psychiatry, 61(6): 4-6
- Hopwood, S. E., Owesson, C. A., Callado, L. F., McLaughlin, D. P., Stamford, J.A. (2001). *Effects of chronic tramadol on pre- and post-synaptic measures of monoamine function*. J. Psychopharmacol., 15(3): 147-53
- Hoyer, D., Clarke, D. E., Fozard, J. R., Hartig, P. R., Martin, G. R., Mylecharane, E. J., Saxena, P. R., Humphrey, P. P. (1994). *International Union of Pharmacology classification of receptors for 5-hydroxytryptamine (Serotonin)*. Pharmacol. Rev., 46(2): 157-203
- Insel, T. R. und Siever, L. J. (1981). *The dopamine system challenge in affective disorders: A review of behavioral and neuroendocrine responses*. J. Clin. Psychopharmacol., 1(4): 207-13
- Janke, W. (1988). *Befindensskalierung anhand von Kategorien und Eigenschaftswörtern: BSKE-E, BSKE-EA, BSKE-EAK*. Würzburg: unveröffentlichtes Manuskript
- Joubert, A. F., Sánchez, C., Larsen, F. (2000). *Citalopram*. Hum. Psychopharmacol., 15(6): 439-51
- Kadhe, N. G., Chillar, A. J., Deshmukh, Y. A. (2003). *Reboxetine: a novel antidepressant*. J. Postgrad. Med., 49(4): 373-5
- Karow, T., Lang-Roth, R. (2005). *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. Selbstverlag.
- Klinke, R., Baumann, R. (2010). *Physiologie*. 6. Auflage. Georg Thieme Verlag, Leipzig.
- Lai, S., Tolis, G., Martin, J. B., Brown, G. M., Guyda, H. (1975). *Effect of clonidine on growth hormone, prolactin, luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone and thyroid-stimulating hormone in the serum of normal men*. J. Clin. Endocrinol. Metab., 41(5): 827-32
- Langer, S. Z. (1974). *Presynaptic regulation of catecholamine release*. Biochem. Pharmacol., 23(13): 1793-800
- Léger, L., Mouren-Mathieu, A. M., Descarries, L. (1978). *Radioautographic identification of central monoaminergic neurons by local micro-instillation of tritiated serotonin or noradrenaline in cats*. C. R. Acad. Sci. Hebd. Seances Acad. Sci. D., 286 (21): 1523-6

- Lesch, K.-P., Laux, G., Erb, A., Pfüller, H., Beckmann, H. (1988). *Growth hormone (GH) responses to GH-releasing hormone in depression: Correlation with GH release following clonidine*. *Psychiatry Res.*, 25(3): 301-10
- Leung, K.-C., Howe, C., Gui, L. Y.-Y., Trout, G., Veldhuis, J. D., Ho, K. K. (2002). *Physiological and pharmacological regulation of 20-kDa growth hormone*. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 283(4): 836-43
- Mahajan, T., Crown, A., Checkley, S., Farmer, A., Lightman, S. (2004). *Atypical depression in growth hormone deficient adults, and the beneficial effects of growth hormone treatment on depression and quality of life*. *Eur. J. Endocrinol.*, 151(3): 325-32
- McElvaine, A. T., Mayo, K. E. (2006). *A dominant-negative human growth hormone-releasing hormone (GHRH) receptor splice variant inhibits GHRH binding*. *Endocrinology*, 147(4): 1884-94
- Melmed, S. (2009). *Acromegaly pathogenesis and treatment*. *J. Clin. Invest.*, 119(11): 3189-202
- Melmed, S. (2011). *The Pituitary*. Third Edition. Elsevier, Amsterdam, NL
- Mendelson, S. D., McEwen, B. S. (1992). *Autoradiographic analyses of the effects of adrenalectomy and corticosterone on 5-HT<sub>1A</sub> and 5-HT<sub>1B</sub> receptors in the dorsal hippocampus and cortex of the rat*. *Neuroendocrinology*, 55(4): 444-50
- Mercado, C. P., Kilic, F. (2010). *Molecular mechanisms of SERT in platelets: regulation of plasma serotonin levels*. *Mol. Interv.*, 10(4): 231-41
- Milos, N. C. (1992). *Mesoderm and jaw development in vertebrates: the role of growth factors*. *Crit. Rev. Oral Biol. Med.*, 4(1): 73-91
- Miyabo, S., Asato, T., & Mizushima, N. (1979). *Psychological correlates of stress-induced cortisol and growth hormone releases in neurotic patients*. *Psychosom. Med.*, 41(7): 515-23
- Mondelli, V., Gianotti, L., Picu, A., Abbate Daga, G., Giordano, R., Berardelli, R., Pariante, C. M., Fassino, S., Ghigo, E., Arvat, E. (2006). *Neuroendocrine effects of citalopram infusion in anorexia nervosa*. *Psychoneuroendocrinology*, 31(10): 1139-48
- Mongeau, R., Blier, P., de Montigny, C. (1997). *The serotonergic and noradrenergic systems of the hippocampus: Their interactions and the effects of antidepressant treatments*. *Brain Res. Brain Res. Rev.*, 23(3): 145-95
- Morris, P., Hopwood, M., Maguire, K., Norman, T., Schweitzer, I. (2004). *Blunted growth hormone response to clonidine in post-traumatic stress disorder*. *Psychoneuroendocrinology*, 29(2): 269-78
- Mullis, E. P. (2005). *Genetic control of growth*. *Eur. J. Endocrinol.*, 152(1): 11-31
- Mullis, E. P. (2010). *Genetics of isolated growth hormone deficiency*. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.*, 2(2): 52-62
- Müller, E. E., Locatelli, V., Cocchi, D. (1999). *Neuroendocrine Control of Growth Hormone Secretion*. *Physiol. Rev.*, 79(2): 511-607
- Müller, W. E., Eckert, A. (1997). *Pharmakodynamische Grundlagen der Therapie mit spezifischen Serotonin-Wiederaufnahmehemmern*. *Psychopharmakotherapie*, 4(7): 2-8
- Nelson, J. C., Mazure, C. M., Bowers, M. B., Jatlow, P. I. (1991). *A preliminary, open study of the combination of fluoxetine and desipramine for rapid treatment of major depression*. *Arch. Gen. Psychiatry*, 48(4): 303-7

- Niessen, K.-H. (2001). *Pädiatrie*. Georg Thieme Verlag, Leipzig.
- Nishina, Y., Takano, K., Yasufuku-Takano, J., Teramoto, A., Fujita, T. (2005). *Mechanism of D(2) agonist-induced inhibition of GH secretion from human GH-secreting adenoma cells*. *Endocr. J.*, 52(6): 775-9
- Ohlsson, C., Bengtsson, B.-A., Isaksson, O. G., Andreassen, T. T., Słotweg, M. C. (1998). *Growth hormone und bone*. *Endocr. Rev.*, 19(1): 55-79
- Oliveira, C. R., Pereira, R. M., Barreto-Filho, J. A., Aguiar-Oliveira, M. H. (2008). *Long time consequences of the growth hormone deficiency*. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.*, 52(5): 745-9
- Opmeer, E. M., Kortekaas, R., Alemann, A. (2010). *Depression and the role of genes involved in dopamine metabolism and signalling*. *Prog. Neurobiol.*, 92(2): 112-33
- Ortmann, R., Martin, S., Radeke, E., Delini-Stula, A. (1981). *Interaction of beta-adrenoceptor agonists with the serotonergic system in rat brain. A behavioral study using the L-5-HTP syndrome*. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 316(3): 225-30
- Pallanti, S., Bernardi, S., Allen, A., Chaplin, W., Watner, D., DeCaria, C. M., Hollander, E. (2010). *Noradrenergic function in pathological gambling: blunted growth hormone response to clonidine*. *J. Psychopharmacol.*, 24(6): 847-53
- Papageorgiou, A., Danef, C. (2007). *Stimulation of growth hormone release by 5-hydroxytryptamine (5-HT) in cultured rat anterior pituitary cell aggregates: evidence for mediation by 5-HT<sub>2B</sub>, 5-HT<sub>7</sub>, 5-HT<sub>1B</sub>, and ketanserin-sensitive receptors*. *Endocrinology*, 148(9): 4509-22
- Pickel, V. M., Joh, T. H., Reis, D. J. (1977). *A serotonergic innervation of noradrenergic neurons in nucleus locus coeruleus: Demonstration by immunocytochemical localization of the transmitter specific enzymes tyrosine und tryptophan hydroxylase*. *Brain Res.*, 131(2): 197-214
- Prader, A., Budlinger, A. (1977). *Körpermasse, Wachstumsgeschwindigkeit und Knochenalter gesunder Kinder in den ersten zwölf Jahren (longitudinale Wachstumsstudie Zurich)*. *Helv. Paediatr. Acta*, 37: 1-44
- Pytliak, M., Vargová, V., Mechírová, V., Felšöci, M. (2011). *Serotonin receptors – from molecular biology to clinical applications*. *Physiol. Res.*, 60(1): 15-25
- Rainbow, T. C., Parsons, B., Wolfe, B. B. (1984). *Quantitative autoradiography of beta 1- and beta 2-adrenergic receptors in rat brain*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 81(5): 1585-9
- Rammsayer, T. (1998). *Extraversion and dopamine: Individual differences in response to changes in dopaminergic activity as a possible biological basis of extraversion*. *European Psychologist*, 3(1): 37-50
- Reichlin, S. (1989). *Neuroendocrinology of the pituitary gland*. *Toxicol. Pathol.*, 17(2): 250-5
- Roelands, B., Goekint, M., Heyman, E., Piacentini, M. F., Watson, P., Hasegawa, H., Buyse, L., Pauwels, F., DeSchutter, G., Meeusen, R. (2008). *Acute norepinephrine reuptake inhibition decreases performance in normal and high ambient temperature*. *J. Appl. Physiol.*, 105(1): 206-12
- Rosenbloom, A. L. (2007). *Die Physiologie des Wachstums*. *Ann. Nestlé*, 65(3): 99-110
- Ross, R. J., Buchanan, C. R. (1990). *Growth hormone secretion: its regulation and the influence of nutritional factors*. *Nutr. Res. Rev.*, 3(1): 143-62

- Rueter, L. E., De Montigny, C., Blier, P. (1998). *Electrophysiological characterization of the effect of long-term duloxetine administration on the rat serotonergic and noradrenergic systems*. J. Pharmacol. Exp. Ther., 285(2): 404-12
- Schildkraut, J. J. (1965). *The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence*. Am. J. Psychiatry, 122(5): 509-22
- Schindler, M., Humphrey, P. P. A., Emson, P. C. (1996). *Somatostatin receptors in the central nervous system*. Prog. Neurobiol., 50(1): 9-47
- Scheibner, J., Trendelenburg, A. U., Hein, L., Starke, K. (2001). *Alpha 2-adrenoceptors modulating neuronal serotonin release: a study in alpha 2-adrenoceptor subtype-deficient mice*. Br. J. Pharmacol., 132(4): 925-33
- Seifritz, E., Baumann, P., Müller, M. J., Annen, O., Hemmeter, U., Hatzinger, M., Chardon, F., Holsboer-Trachsler, E. (1996). *Neuroendocrine effects of a 20-mg citalopram infusion in healthy males. A placebo-controlled evaluation of citalopram as 5-HT function probe*. Neuropsychopharmacology, 14 (4): 253-63
- Serhal, D., Weil, R. J., Hamrahian, A. H. (2008). *Evaluation and management of pituitary incidentalomas*. Cleve. Clin. J. Med., 75(11): 793-801
- Shah, P. J., Ogilvie, A. D., Goodwin, G. M., Ebmeier, K. P. (1997). *Clinical and psychometric correlates of dopamine D2 binding in depression*. Psychol. Med., 27(6): 1247-56
- Shopsin, B., Friedmann, E., Gershon, S. (1976). *Parachlorophenylalanine reversal of tranylcypromine effects in depressed patients*. Arch. Gen. Psychiatry, 33(7): 811-9
- Siever, L., Insel, T., Uhde, T. (1981). *Noradrenergic challenges in the affective disorders*. J. Clin. Psychopharmacol., 1(4): 193-206
- Speckmann, E.-J., Hescheler, J., Köhling, R. (2008). *Physiologie*. In Elsevier GmbH, Urban und Fischer-Verlag (S. 728-729 und 739-740)
- Steiner, M., Steinberg, S., Stewart, D., Carter, D., Berger, C., Reid, R., Grover, D., Streiner, D. (1995). *Fluoxetine in the treatment of premenstrual dysphoria. Canadian Fluoxetine/Premenstrual Dysphoria Collaborative Study Group*. N. Engl. J. Med., 332(23): 1529-34
- Strowski, M. Z., Parmar, R. M., Blake, A. D., Schaeffer, J. M. (2000). *Somatostatin inhibits insulin and glucagon secretion via two receptors subtypes: an in vitro study of pancreatic islets from somatostatin receptor 2 knockout mice*. Endocrinology, 141(1): 111-7
- Takeda, E., Terao, J., Nakaya, Y., Miyamoto, K., Baba, Y., Chuman, H., Kaji, R., Ohmori, T., Rokutan, K. (2004). *Stress control and human nutrition*. J. Med. Invest., 51(3-4): 139-45
- Tonella, P., Flück, C. E., Mullis, P. E. (2010). *Insulin-like growth factor-I treatment in primary growth hormone insensitivity: effect of recombinant human IGF-I (rhIGF-I) and rhIGF-I/rhIGF-binding protein-3 complex*. Horm. Res. Paediatr., 73(2): 140-7
- Trepel, M. (1995). *Neuroanatomie: Struktur und Funktion*. Urban und Schwarzenberg, München.
- Veldhuis, J. D., Roemmich, J. N., Richmond, E. J., Bowers, C. Y. (2006). *Somatotropic and gonadotropic axes linkages in infancy, childhood, and the puberty-adult transition*. Endocr. Rev., 27(2): 101-40
- Veldhuis, J. D., Anderson, S. M., Shah, N., Bray, M., Vick, T., Gentili, A., Mulligan, T., Johnson, M. L., Weltmann, A., Evans, W. S., Iranmanesh, A. (2001). *Neurophysiological re-*

- gulation and target-tissue impact of the pulsatile mode of growth hormone secretion in the human.* Growth Horm. IGF Res., 11: 25-37
- Vigas, M. (1989). *Central regulation of adenohipophyseal function.* Vnitr. Lek., 35(3): 242-8
- Vizi, E. S., Zsilla, G., Caron, M. G., Kiss, J. P. (2004). *Uptake und release of norepinephrine by serotonergic terminals in norepinephrine transporter knock-out mice: implications for the action of selective serotonin reuptake inhibitors.* J. Neurosci., 24(36): 7888-94
- Walker, J. J., Terry, J. R., Lightman, S. L. (2010). *Origin of ultradian pulsatility in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis.* Proc. Biol. Sci., 277(1688): 1627-33
- Werder von, K. (2005). *Klinische Neuroendokrinologie.* 2. Auflage. Springer Medizin Verlag, Berlin.
- Wit, J. M., Kiess, W., Mullis, P. (2011). *Genetic evaluation of short stature.* Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab., 25(1): 1-17
- Yatham, L. N., Steiner, M. (1993). *Neuroendocrine probes of serotonergic function: a critical review.* Life Sci., 53(6): 447-63
- Young, E. A., Akana, S., Dallmann, M. F. (1990). *Decreased sensitivity to glucocorticoid fast feedback in chronically stressed rats.* Neuroendocrinology, 51(5): 536-42
- Yu, B.-N., Chen, G.-L., He, N., Ouyang, D.-S., Chen, X.-P., Liu, Z.-Q., Zhou, H.-H. (2003). *Pharmacokinetics of citalopram in relation to genetic polymorphism of CYP2C19.* Drug Metab. Dispos., 31(10): 1255-9
- Ziolkowski, N., Grover, A. K. (2010). *Functional linkage as a direction for studies in oxidative stress: alpha-adrenergic receptors.* Can. J. Physiol. Pharmacol., 88(3): 220-32

## **Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich die Gelegenheit nutzen, und mich bei all denjenigen bedanken, die mich bei der Erarbeitung und Fertigstellung dieser Dissertation unterstützt haben. Ein ganz besonderes Wort des Dankes gilt meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. Dr. Jürgen Hennig, der mir mit seiner konstruktiven Kritik, geduldigen Betreuung und wiederholten Ermutigungen hilfreich zur Seite stand. Des Weiteren möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, die mir meinen beruflichen Werdegang ermöglichten und mir mit Ideen und Rat halfen, knifflige Situation zu meistern. Ein ausdrückliches Dankeschön gebührt meiner Ehefrau, die mich in meiner Arbeit bestärkte, für die notwendige Abschilderung sorgte und mich oft von meinen Haushaltspflichten befreite. Liebevoll umarme ich meine kleine Tochter Annemarie Veronika, die öfters auf das gemeinsame Spiel mit ihrem Vater und auch auf gemeinsame Freizeitaktivitäten bereitwillig verzichtete. Diese Arbeit widme ich meiner Ehefrau und meiner Tochter.

**Der Lebenslauf wurde aus der elektronischen  
Version der Arbeit entfernt.**

**The curriculum vitae was removed from the  
electronic version of the paper.**

## **Erklärung**

Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbstständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.

Lauterbach, 05.05.2011

Axel Bernhard Knechtel