

Jens Plag, André Wittmann und Andreas Ströhle

Neurobiologie der Angststörungen

Neurobiology of anxiety disorders

Zusammenfassung

Neben den klassischen und bereits umfassend untersuchten serotonergen und noradrenergen Neurotransmittersystemen stehen Neuropeptide, die glutamaterge sowie die GABAerge Übertragung im Mittelpunkt der aktuellen Forschung zu den neurobiologischen Grundlagen von Angststörungen. Ausgehend von präklinischen Ergebnissen konnten vor allem im Bereich der Neuropeptide und der glutamatergen Transmission mögliche neue anxiolytische Behandlungsansätze entwickelt und teilweise bereits in klinischen Studien untersucht werden. Die Verbindung von genetischen Befunden und Ergebnissen der funktionellen Bildgebung im Rahmen der sog. imaging genetics sowie das Konzept des „intermediären Phänotyps“ erlauben einen differenzierteren Einblick in die neurobiologischen Grundlagen von Angststörungen. Vor dem Hintergrund der multifaktoriellen Ursache pathologischen Angsterlebens im Rahmen des „Vulnerabilitäts-Stress-Modells“ kann dies dazu beitragen, die Bedeutung verschiedener krankheitsbegünstigender Faktoren besser zu verstehen und therapeutische Interventionen weiter zu individualisieren.

Schlüsselwörter

Angststörungen – Monoamine – Glutamat – GABA – Neuropeptide – Genetik – Bildgebung

Summary

With regard to the research on the neurobiology of anxiety disorders, the extensive characterization of monoaminergic transmission performed during the last decades has been followed by investigating neuropeptides, glutamate and GABA as targets. Based on positive preclinical studies especially the glutamatergic system and the heterogeneous family of neuropeptides represent promising areas for developing innovative pharmacological approaches. Results connecting genetic research with findings in functional and structural brain imaging (“imaging genetics”) as well as the concept of “intermediate phenotypes” provide a more sophisticated insight into the pathogenesis of anxiety disorders. Against the background of the model of vulnerability and stress in the etiology of pathological fear, new neurobiological findings may have a share in improving current therapeutic methods.

Keywords

anxiety disorders – monoamines – glutamate – GABA – neuropeptides – genetics – brain imaging

■ Einleitung

Ausgehend von der klinischen Symptomatik erlebt die Erforschung neurobiologischer Grundlagen der einzelnen Angststörungen in den letzten Jahren einen stetigen Progress. Vor dem Hintergrund sich ändernder Möglichkeiten und Priorisierungen sind aktuell genetische Fragestellungen, die funktionelle Bildgebung sowie deren Verbindung (sog. imaging genetics) Schwerpunkte wissenschaftlichen Arbeitens. Darüber hinaus erlauben tierexperimentelle und bildgebende Verfahren eine immer differenziertere Beurteilung der Rolle monoaminerg, inhibitorischer und exzitatorischer Neurotransmittersysteme in der Genese pathologischen Angsterlebens. Auch die Familie der Neuropeptide gewährt Einblicke in ein komplexes und auf Homöostase ausgelegtes System, das Perspektiven auf neue pharmakotherapeutische Behandlungsmöglichkeiten eröffnet.

■ Monoamine

Die Annahme einer Beteiligung zentralnervöser monoaminerg Neurotransmittersysteme in der Genese von Angststörungen beruhte zunächst teilweise auf der anxiolytischen Wirksamkeit von antidepressiven Substanzen, die die präsynaptische Wiederaufnahme von Serotonin und Noradrenalin hemmen und dadurch die entsprechende Neurotransmission modulieren. Im Laufe der Zeit wurden jedoch auch Studien mit dem Ziel durchgeführt, sich der Ursache der dysfunktionalen Informationsübertragung zu nähern

Serotonin

Nahezu alle Strukturen des limbischen Systems zeichnen sich durch zahlreiche serotonerge Projektionen aus, wobei es bereits Hinweise auf einen „angstprophylaktischen“ Effekt von

Serotonin (5HT-2) während der Entwicklung des zentralen Nervensystems gibt (z.B. Noorlander, 2008). Bisherige Daten bezüglich Angststörungen deuten im entdifferenzierten Gehirn auf eine duale Rolle von Serotonin (5-HT) in der Salutogenese hin. Hierbei führt dieses in Strukturen des Vorderhirns (z. B. Hippocampus, Amygdala) bzw. im Bereich des periaquäduktalen Graus zu einer Reduktion stimulusinduzierter Vermeidung bzw. Flucht. Tierexperimentelle Untersuchungen, die eine gezielte pharmakologische Beeinflussung der serotonergen Transmission in diesen Bereichen durchführten, konnten mit einer Agonisierung bzw. Antagonisierung serotonerger Rezeptoren wiederholt einen anxiolytischen bzw. anxiogenen Effekt hervorrufen (z. B. de Paula Soares & Zangrossi, 2004). „Knock-out-Modelle“ und andere Maßnahmen der selektiv-funktionellen Ausschaltung von verschiedenen Serotoninrezeptoren konnten zeigen, dass von den bisher identifizierten 20 Rezeptorsubtypen (subsumiert unter insgesamt sieben Rezeptorklassen) besonders *5-HT_{1A}*, *5-HT_{1B}*, *5-HT_{2A}*, *5-HT_{2B}*, *5-HT_{2C}*, *5-HT₃*, *5-HT₄*, *5HT₆* und *5HT₇* an der psychovegetativen Angstreaktion beteiligt sind (z. B. Buhot, 1997; Kennett, Trail & Bright, 1998; Klemenhagen, Gordon, David, Hue & Gross, 2006). Nachdem die Wirkung serotonerger Substanzen in der Behandlung der Angststörungen bereits lange evident ist, wurde bei verschiedenen Angststörungen nach zerebralen Korrelaten einer defizitären serotonergen Funktion gesucht. Unter Einsatz der Positronenemissionstomographie (PET) konnte bei Patienten mit einer sozialen Phobie im Vergleich zu gesunden Kontrollen eine verminderte amygdaläre *5HT-1-Rezeptor-Bindungskapazität* und bei Patienten mit einer Panikstörung darüber hinaus im Bereich des ACC, des orbitofrontalen Kortex und des Raphekerns beobachtet werden (Lanzenberger et al., 2007; Nash et al., 2008).

Noradrenalin

Vor dem Hintergrund der Wirksamkeit des selektiven Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmers Reboxetin bei der Panikstörung sowie der sozialen Phobie (Atmaca, Tezcan & Kuloglu, 2003; Versiani et al., 2002) wurden Untersuchungen auf verschiedenen (prä-)klinischen Gebieten mit dem Ziel durchgeführt, sich einer möglichen noradrenergen Genese von Angststörungen zu nähern.

Arbeiten, die genetische Polymorphismen im Noradrenalin-Transportergen bezüglich ihres Vorkommens bei Patienten mit einer Panikstörung sowie bei jenen mit einer spezifischen Phobie untersuchten, konnten keine Assoziation zu dem jeweiligen klinischen Phänotyp finden (Sand et al., 2002; Hohoff et al., 2008). Seit Anfang der 1980er Jahre besteht das (umstrittene) Theorem, dass aufgrund ihrer vergleichbaren pharmakologischen Eigenschaften die Bindungskapazität membranständiger thrombozytärer α_2 -Rezeptoren direkt mit der von zentralen α_2 -Adrenozeptoren korreliert (Campbell, Johnson, Callahan & Graham, 1981). Vor diesem Hintergrund wurden unter Verwendung der α_2 -Adrenozeptor-Agonisten bzw. Antagonisten Clonidin bzw. Yohimbin eine Anzahl von Studien durchgeführt, die die periphere thrombozytäre α_2 -Rezeptorexpression bei verschiedenen Angststörungen untersuchten. Während diesbezüglich die Ergebnisse bei der GAS uneinheitlich blieben, wurde bei Patienten mit einer

Panikstörung wiederholt eine *verminderte Rezeptordichte* gefunden (z. B. Cameron, Smith, Hollingsworth, Nesse & Curtis, 1984; Cameron et al., 1990; Piletz, Hilaris, Nelson, Qu & Bari, 1996). Dies wurde durch die Autoren als kompensatorische „down regulation“ einer Hypernoradrenergität diskutiert, die auf die störungsimmanent erhöhte Aktivität des sympathischen Nervensystems in dieser Patientengruppe zurückzuführen sein könnte. Eine weitere Methode, die zentralnervöse noradrenerge Funktion zu beurteilen, ist die Bestimmung von Noradrenalin bzw. dessen Metaboliten *3-Methoxy-4-Hydroxyphenylglykol (MHPG)* im Liquor, im Blutplasma oder im Urin. Analog zu den Untersuchungen bezüglich der α_2 -Rezeptorexpression ist auch hier die Datenlage inkonsistent und variiert in Abhängigkeit von der Untersuchungsmethode und der untersuchten Angststörung. Während bei Patienten mit Panikstörung und/oder Agoraphobie wiederholt eine erhöhte nächtliche Noradrenalin-Konzentration im Urin gefunden wurde, blieben die Ergebnisse bezüglich der Ausscheidung am Tage divergent (Bandelow et al., 1997; Stein, Tancer & Uhde, 1992; Wilkinson et al., 1998). Darüber hinaus wurde bei Patienten mit verschiedenen Angststörungen wiederholt durch Antagonisierung bzw. Agonisierung zentraler α_2 -Adrenozeptoren eine Symptomprovokation durchgeführt und sowohl die psychovegetative Response beurteilt als auch die eine Veränderung noradrenerger Metaboliten bestimmt. Nach der Gabe von Yohimbin unterschieden sich Patienten mit einer GAS gegenüber gesunden Kontrollen in keinem der Parameter; bei Patienten mit einer Panikstörung konnte jedoch ein Anstieg der subjektiven Angst bzw. der Attackenfrequenz, ein Anstieg des Blutdrucks sowie, in Abhängigkeit der Symptomschwere, eine erhöhte Exkretion von MHPG beobachtet werden (Charney, Heninger & Breier, 1984; Charney, Woods, Goodman & Heninger, 1987). Die zentrale α_2 -Adrenozeptor-Antagonisierung durch Clonidin bewirkte sowohl bei der sozialen Phobie als auch bei Patienten mit einer Panikstörung wiederholt eine reduzierte zentrale Freisetzung des Wachstumshormons (GH), wobei Patienten zusätzlich gegenüber einer gesunden Kontrollgruppe eine ausgeprägtere Reduktion der Angst sowie eine Abnahme der MPHG zeigten (z. B. Cameron, Abelson & Young, 2004; Nutt, 1989; Uhde et al., 1989).

■ γ -Aminobuttersäure (GABA)

Es gilt als gesichert, dass die GABAerge Transmission via Modulation zugrunde liegender *thalamoamygdalärer Langzeitpotenzierungsvorgänge* sowohl an der *Angstakquisition* als auch der -extinktion beteiligt ist (z. B. Likhtik, Popa, Apergis-Schoute, Fidacaro & Paré, 2008; Marowsky, Yanagawa, Obata & Vogt, 2005). Im Tiermodell konnte wiederholt gezeigt werden, dass die genetische Ausschaltung der γ_2 -Untereinheit zu einem funktionellen Defizit des GABA_A-Rezeptors in limbischen und kortikalen Strukturen führt und so mittelbar die Entwicklung ängstlicher Verhaltensweisen zur Folge hat (z. B. Earnhart et al., 2007). Nachdem bei Patienten mit einer Panikstörung aufgrund der angstauslösenden Wirkung des GABA-Rezeptor-Antagonisten Flumazenil eine Veränderung des GABA_A-Rezeptors „Sollwertes“ postuliert wurde, konnte dieses Ergebnis aber nicht reproduziert werden (Nutt, Glue,

Lawson & Wilson, 1990; Ströhle, Kellner, Holsboer & Wiedemann, 1999). In dieser Patientengruppe konnte jedoch mit Hilfe der Single-Positronenemissionscomputertomographie (SPECT) und der Positronenemissionstomographie (PET) wiederholt eine *verminderte Bindungskapazität des GABA_A-Rezeptors* in (para-)limbischen Strukturen (z. B. orbitofrontaler Kortex, Insula, anteriorer cingulärer Kortex) gefunden werden. Das Ausmaß dieses funktionellen gabaergen Defizits korrelierte hierbei mit der Stärke der Paniksymptomatik (z. B. Malizia et al., 1998; Hasler et al., 2008). Mit dem Wissen, dass insbesondere die α_2 - und α_3 -Untereinheiten des GABA_A-Rezeptors für die anxiolytische Wirkung und die α_1 -Untereinheit für das Suchtpotential von Benzodiazepinen verantwortlich sind, wurden spezifische α_2 -/ α_2 -Agonisten (z. B. L-838 417 oder TPA023) entwickelt. Nachdem deren Einsatz in präklinischen Untersuchungen wiederholt mit einer signifikanten Anxiolyse verbunden war (ohne dass Anzeichen eines Abhängigkeitssyndroms beobachtet werden konnten), wurde TPA023 als erste Substanz in einer klinischen Population untersucht (z. B. Atack, 2009; Mc Kernan et al., 2000). Bei Patienten mit einer GAS zeigte sich TPA023 gegenüber Placebo signifikant besser anxiolytisch wirksam, und bei gesunden Probanden konnten keine negativen Auswirkungen der Substanz auf Vigilanz oder kognitive Funktionen beobachtet werden. Die klinische Weiterentwicklung wurde jedoch gestoppt, als im Tiermodell unter höheren Dosen die Entwicklung eines Katarakts beobachtet wurde. Auch zunächst vielversprechende Ergebnisse bezüglich der anxiolytischen Wirkung des α_2 -Agonisten *Ocinaplon* in einer Population von GAS-Patienten (Czobor, Skolnick, Beer & Lippa, 2010) konnten aufgrund einer ausgeprägten substanzinduzierten hepatischen Belastung nicht weiterverfolgt werden. Demgegenüber legen (prä-)klinische Daten nahe, dass Eszopiclon, das S-Enantiomer des Hypnotikums Zopiclon, durch seine relative α_2 -/ α_2 -Selektivität perspektivisch zur anxiolytischen Therapie geeignet sein könnte. Sowohl bei gesunden Probanden als auch bei Patienten mit einer GAS konnte durch den (additiven) Einsatz von Eszopiclon gegenüber einer jeweiligen Kontrollintervention ein ausgeprägter angstlösender Effekt beobachtet werden. Neueste Untersuchungen weisen zusätzlich darauf hin, dass über die direkte Beteiligung der inhibitorischen Transmission in der Pathogenese von Angststörungen hinaus das gabaerge System auch an der anxiolytischen Wirkung serotonerger Behandlung beteiligt ist. Eine Langzeittherapie mit serotonerg wirksamen Antidepressiva, die die Medikation der ersten Wahl bei Angststörungen darstellen, führte über die Induktion einer Genexpression mittelbar zu der Inhibition der *Glykogen-Synthase-Kinase 3 β* . Die Inhibition der GSK3 β wiederum verstärkte über postsynaptische Mechanismen (u. a. durch die Erhöhung der GABA_A-Rezeptor-Anzahl) die inhibitorische Transmission (Okamoto et al., 2010; Tyagarajan et al., 2011).

■ Glutamat

Hinweise auf die Beteiligung des glutamatergen Systems in der Pathogenese von Angststörungen ergeben sich aus verschiede-

nen Bereichen. Zunächst bestehen Evidenzen dahingehend, dass die *ionotropen und metabotropen Glutamatrezeptoren* limbischer Strukturen in diejenigen synaptischen Prozesse involviert sind, die der assoziativen Furchtkonditionierung sowie der Bildung hemmend-vermeidender Gedächtnisinhalte unterliegen. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass akuter Stress die Freisetzung von amygdalärem Glutamat begünstigt, diejenige des *Corticotropin-Releasing-Faktors* (CRF; s. a. Abschnitt „Neuropeptide“) der zentralen Amygdala durch *N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptoren* (NMDA-R) moduliert wird und NMDA-R die Aktivität der zentralen monoaminergen Transmission beeinflusst (z. B. Milan, 2002; Shepard, Barron & Myers, 2000). NMDA-R sind über eine Ca²⁺-Kanal-vermittelte neuronale Langzeitpotentierung in limbischen Strukturen (z. B. der Amygdala) in die Bildung des „Furchtgedächtnisses“ involviert. So konnte in diesem Zusammenhang durch eine pharmakologische NMDA-Rezeptorantagonisierung im Tierexperiment die Furchtakquisition erfolgreich blockiert werden (z. B. Rogan, Weisskopf, Huang, Kandel & Lee, 2001; Zhao et al., 2005). Darüber hinaus war in präklinischen Untersuchungen eine Herabsetzung der Aktivität exzitatorischer Neuronenverbände in verschiedenen limbischen Strukturen (vor allem Amygdala und ventraler Hippocampus) via verschiedene NMDA-Rezeptorantagonisten sowie die molekulargenetische Ausschaltung der NR2B-Untereinheit des NMDA-R mit einem direkten anxiolytischen Effekt verbunden (z. B. Barbus et al., 2010; Nascrimento Häckl & Carobrez, 2007). Die umfangreichsten Evidenzen für die Beteiligung des glutamatergen Systems in der Entstehung von pathologischer Angst liefern jedoch Studien, die die Wirkung verschiedener pharmakologischer Interventionen in der glutamatergen Transmission untersuchten. Nach entsprechend positiven Ergebnissen aus tierexperimentellen Untersuchungen war der Einsatz des partiellen NMDA-Rezeptor-Agonisten *D-Cycloserin* (DCS) im Rahmen einer störungsspezifischen Expositionstherapie auch bei Patienten mit verschiedenen Angststörungen (z. B. Akrophobie, Panikstörung, sozialer Phobie) mit einer Beschleunigung bzw. nachhaltigen Verstärkung des psychotherapeutischen Effektes verbunden (z. B. Guastella et al., 2008; Siegmund et al., 2011). Neben dieser Augmentation eines psychotherapeutischen Effektes durch die pharmakologische Intervention an ionotropen Glutamatrezeptoren konnte die Beeinflussung *metabotroper Glutamatrezeptoren* (mGlu-R) einen direkt anxiolytischen Effekt zeigen. Liganden verschiedener Subtypen des mGlu-R (besonders *mGlu-R₁*- bzw. *mGlu-R_{2/3}*-Antagonisten sowie *negative allosterische Modulatoren des mGlu-R₅* und *positive allosterische Modulatoren des mGlu-R₇*) konnten im Maus- und Rattenmodell wiederholt eine Reduktion angstassoziierter Verhaltensweisen herbeiführen (z. B. Wieronska & Pilc, 2009). Nachdem klinische Arbeiten gezeigt hatten, dass sowohl mGlu-R₅-Antagonisten als auch allosterische Modulatoren des mGlu-R_{2/3} bei gesunden Probanden zu einer signifikanten Reduktion von durch Provokationsverfahren ausgelöster Angst führten (z. B. Kellner et al., 2005), wurden entsprechende Untersuchungen auch an Patienten mit verschiedenen Angststörungen durchgeführt. Während durch den allosterischen Modulator des mGlu-R_{2/3} LY544340 im direkten Vergleich in einer placebokontrollierten

Studie keine Reduktion der Attackenfrequenz und -qualität bei Patienten mit einer Panikstörung erzielt werden konnte, war der Einsatz von dessen Derivat LY544344 bei Patienten mit einer GAS im Vergleich zu Placebo mit einer signifikant stärkeren Anxiolyse sowie einer höheren Remissionsrate verbunden (Bergnik & Westenberg, 2005; Dunayevich, 2008).

■ Neuropeptide

Die Familie der Neuropeptide stellt eine heterogene Gruppe von Substanzen dar, denen verschiedenste Aufgaben in der zentralnervösen interzellulären Informationsübertragung zukommen. Nach einer Definition von Holmgren und Jensen ist ein Neuropeptid „ein Peptid, das durch ein Neuron als Signalüberträgerstoff freigesetzt wird. Dieser Signalüberträgerstoff fungiert als Transmitter oder wirkt modulierend auf andere erregbare Zellen ein“ (Holmgren & Jensen, 2001). Innerhalb dieser großen Substanzgruppe wird *Substanz P*, *Galanin*, dem *Corticotropin-Releasing-Faktor (CRF)*, *Neuropeptid S*, *Vasopressin*, *Neuropeptid Y (NPY)* und *Oxytocin* eine Rolle in der Ätiologie von Angststörungen zugeschrieben, und die meisten dieser Systeme sind Ziel von in verschiedensten Phasen der (prä-)klinischen Entwicklung befindlichen pharmakologischen Therapieversuchen.

Substanz P, ein Substrat der Tachykinin-Rezeptorfamilie (NK-1 bis NK-3), ist neben zahlreichen vegetativen Funktionen auch an der Entstehung eines (pathologischen) Angsterlebens beteiligt. Die höchste Affinität von Substanz P besteht zum NK-1, der wiederum in (para-)limbischen Regionen hoch exprimiert ist. Es gibt Hinweise darauf, dass Substanz P via NK-1 an der neuroendokrinen Stressantwort sowie an der Modulation monoaminerger Signalübertragung beteiligt ist. So war in präklinischen Untersuchungen die funktionelle Ausschaltung des NK-1-Rezeptors durch verschiedene molekulargenetische und pharmakologische Interventionen wiederholt mit einem signifikanten anxiolytischen Effekt sowie mit einer Verstärkung der noradrenergen Transmission verbunden (z. B. Ma & Bleasdale, 2002). In einer Population von Patienten mit einer sozialen Phobie konnte durch den Einsatz eines NK-1-Rezeptorantagonisten eine mit Citalopram vergleichbare Reduktion soziophober Ängste erreicht werden, was wiederum mit einer signifikanten Aktivitätsänderung serotonerger Regelkreise verbunden war (Furmark et al., 2005). Die drei **Galanin**-Rezeptorsubtypen GAL-R1 bis -R3 sind bei Nagetieren und beim Menschen in zahlreichen Regionen des limbischen Systems lokalisiert (z. B. Amygdala, Raphekern, Hippocampus). Ähnlich wie Substanz P wird deren Substrat eine modulierende Rolle vor allem der serotonergen und noradrenergen Transmission zugeschrieben. In präklinischen Untersuchungen waren medikamentöse anxiolytische Maßnahmen unmittelbar mit einer Zunahme der Galaninkonzentration und von GAL-R2 in paralimbischen Strukturen sowie mittelbar mit einer Verbesserung der serotonergen Informationsübertragung verbunden (Lu et al., 2005; Ogren, Razani, Elvander-Tottie & Kehr, 2007). Durch den Einsatz von GAL-R3-Antagonisten bzw. durch die genetische Depletion von GAL-R2 konnte im Tierversuch wiederholt ängstliches Verhalten hervorgerufen bzw. verstärkt werden (z. B. Swanson

et al., 2005; Bailey, Pavlova, Rohde, Hohmann & Crawley, 2007). Die Beteiligung von **CRF** an der physiologischen Stressantwort sowie dessen Rolle bei psychiatrischen Erkrankungen, die mit einem verstärkten Stresserleben einhergehen (z. B. Angststörungen, affektive Störungen), konnte bis heute in zahlreichen (prä-)klinischen Untersuchungen gesichert werden. Durch die Bindung an den CRF-Rezeptor-Typ 1 (CRF₁), der überwiegend in limbischen Regionen exprimiert wird, werden sowohl entsprechende neuroendokrinologische als auch autonome Prozesse vermittelt (s. a. z. B. Kehne, 2007). Eine besondere Bedeutung kommt CRF hierbei in der Regulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-(HPA-)Achse zu. Wiederum konnte im CRF₁-„Knock-out“-Mausmodell sowie durch pharmakologische Antagonisierung des CRF₁ in präklinischen Untersuchungen eine signifikante Abnahme angstassoziierter Verhaltensweisen bei Versuchstieren beobachtet werden. In entsprechenden Arbeiten korrelierte das Ausmaß der anxiolytischen Wirkung entsprechender Substanzen jedoch positiv mit dem „Stresslevel“ der Versuchstiere (z. B. Heinrichs, De Souza, Schulteis, Lapsanski & Grigoriadis, 2002). Bisher existieren zwei offene Studien, die den Effekt des CRF₁-Antagonisten R121919 bei Patienten mit einer majoren Depression untersuchten. In beiden konnte ein signifikanter Rückgang sowohl der depressiven als auch einer komorbiden ängstlichen Symptomatik beobachtet werden (Gutman, Owens, Skelton, Thirvikraman & Nemeroff, 2003; Zobel et al., 2000). **Neuropeptid S** ist ein erst in jüngerer Zeit entdecktes, aus 20 Aminosäuren bestehendes Peptid. Dessen zentralnervöse Applikation war im Tierversuch mit einer signifikanten Anxiolyse verbunden, die wiederholt vergleichbar war mit einer anxiolytischen Vergleichssubstanz (z. B. Leonard et al., 2008). Entsprechend der bisherigen Datenlage entfaltet es seine angstlösende Wirkung wahrscheinlich hauptsächlich über eine Modulation der serotonergen und noradrenergen Transmission in limbischen (vor allem Amygdala) und kortikalen Strukturen. Darüber hinaus gibt es jedoch auch Hinweise darauf, dass ein Teil der therapeutischen Wirkung von Neuropeptid S durch die Förderung der Extinktion klassisch-konditionierter ängstlicher Reize erfolgt (Jüngling, 2008). Bei Patienten mit einer Panikstörung konnte gegenüber anderen Gruppen psychiatrisch Erkrankter ein relativer Mangel einer Isoform des Neuropeptid-S-Rezeptors festgestellt werden (Okamura et al., 2007). **Vasopressin** ist eines der bestuntersuchten Neuropeptide, vor allem hinsichtlich seiner Rolle in der Regulation des Wasserhaushaltes und der Regulation der HPA-Achse. Die Funktion von Vasopressin innerhalb der Pathogenese von Angststörungen liegt höchstwahrscheinlich in einer Verstärkung der Wirkung von CRF auf die hypophysäre Freisetzung des adrenokortikotropen Hormons (ACTH) und die Aufrechterhaltung der kortikotropen „Stressantwort“ (z. B. Volpi, Rabadan-Diehl & Aguilera, 2004). Die differentielle Wirkung von Vasopressin wird über drei verschiedene Rezeptorsubtypen vermittelt (V_{1A}, V_{1B}, V₂), von denen vermutlich der V_{1B}-Subtyp für die im Tiermodell beobachtete anxiolytische Wirkung verantwortlich ist. Wiederholt konnte in präklinischen Studien durch die Gabe von V_{1B}-Antagonisten eine Angstreduktion auf Ebene des Verhaltens und der neuroendokrinen Stressreaktion sowie

ein vergleichbar ausgeprägter anxiolytischer Effekt wie bei der Behandlung mit einem Antidepressivum erzielt werden (Geibel, Stemmlin, Sarradeil-Le Gal & Soubrie, 2005; Louis, Cohen, Depoortère & Griebel, 2006). **Neuropeptid Y** wird vornehmlich im Locus coeruleus, im Hypothalamus, in der Amygdala, im Hippocampus, im Nucleus accumbens sowie im Neokortex synthetisiert. Von den bisher insgesamt fünf identifizierten ligandenspezifischen Rezeptoren werden drei (Y_{R1} , Y_{R2} und Y_{R5}) vorwiegend im zentralen Nervensystem exprimiert. Die Aktivierung von Y_{R1} oder Y_{R5} durch entsprechende Rezeptoragonisten war in präklinischen Arbeiten mit einem dosisabhängigen anxiolytischen Effekt verbunden, wohingegen durch den Verlust von Neuropeptid Y im transgenen Tiermodell eine Aggravation ängstlicher Verhaltensweisen zu beobachten war (z. B. Palmiter, Erickson, Hollopeter, Baraban & Schwartz, 1998). Als Grundlage der anxiolytischen Wirkung von Neuropeptid Y wird ein Zusammenspiel einer Hemmung der exzitatorisch-glutamatergen sowie einer Stärkung der inhibitorisch-GABAergen Neurotransmission diskutiert (Vezzani, Sperk & Colmers, 1999). Neben seinen Aufgaben in der Laktation und seiner Rolle während des Geburtsvorgangs besitzt das primär hypothalamisch vorkommende **Oxytocin** ebenfalls anxiolytische Eigenschaften. Über einen substratspezifischen Rezeptor, der auch in (para-)limbischen Regionen exprimiert ist, scheint ein im Tiermodell reproduzierter angstreduzierender Effekt via Regulation der autonomen Stressresponse vermittelt zu werden (z. B. Huber, Veinante & Stoop, 2005; Ring et al., 2009). Ähnlich wie bei Arbeiten über andere Neuropeptide war auch hier die funktionelle Inaktivierung Oxytocin-kodierender Genabschnitte bei Versuchstieren mit einer Zunahme ängstlicher Verhaltensweisen sowie einer Erhöhung der Kortikosteroidfreisetzung unter Stresskonditionen verbunden (z. B. Amico, Cai & Vollmer, 2008).

Genetik

Bereits seit geraumer Zeit wird bei der Ätiologie von Angststörungen von einer genetischen Disposition ausgegangen, die eine erhöhte Vulnerabilität bezüglich der Krankheitsentstehung bedingt. Im Rahmen von Zwillingsstudien konnten für alle Angststörungen hohe Konkordanz- bzw. Heritabilitätsraten beobachtet werden, wobei die Agoraphobie diesbezüglich die höchsten Werte (Konkordanz: 0,36; Heritabilität: 67%) aufweist (Hettema, Prescott, Myers, Neale & Kendler, 2005; Kendler, Karkowski & Prescott, 1999). Durch genetische Kopplungs- und molekulare Assoziationsstudien konnten wiederholt chromosomale Veränderungen bzw. Kandidatengene identifiziert werden, die mit einem Auftreten von Angststörungen signifikant assoziiert waren (s. Tab. 1). Bis heute liegen die meisten diesbezüglichen Daten für die Panikstörung vor, wobei Veränderungen auf den *Chromosomen 7 und 13* sowie in Genen, die für den *CCK_B-Rezeptor*, die *MAO-A* und den *5-HT_{1A}-Rezeptor* kodieren, repliziert werden konnten. Andere positive Befunde konnten in Folgestudien nicht repliziert werden, oder entsprechende Untersuchungen stehen bis heute aus. Als mögliche Gründe für diese relativ hohe Inkonsistenz werden eine zu geringe Anzahl der jeweils einbezogenen

Patienten, Interaktionen mit anderen relevanten Polymorphismen sowie eine ätiologische Heterogenität der jeweiligen Stichproben diskutiert (Domschke & Dannlowski, 2010). Ein möglicher Schritt hin zu einer stärkeren Aufklärung der genetischen Grundlage von Angststörungen könnte das Modell des „intermediären Phänotyps“ darstellen, durch das es möglicherweise unmittelbarer gelingt, (neuro-)biologische bzw. psychopathologische Charakteristika und einen Genotyp miteinander in Verbindung zu bringen (s. a. Abschnitt „imaging genetics“).

Bildgebung

Innerhalb der Studien, die mit Hilfe bildgebender Verfahren nach zerebralen Korrelaten für Angststörungen suchten, nimmt die funktionelle Magnetresonanztomographie nummerisch eine hervorgehobene Stellung ein. Bei Patienten, die unter einer Panikstörung, einer GAS, einer sozialen Phobie oder unter einer isolierten Phobie (bei Letzterer wurden überwiegend Spinnenphobiker untersucht) litten, wurden in zahlreichen Arbeiten zentrale Aktivierungsmuster in Reaktion auf direkte, emotional besetzte visuelle, akustische und olfaktorische Stimuli oder

Tabelle 1: Genetik der Angststörungen

Verfahren	Entität	Chromosom	Referenzen (Auswahl)
Kopplungsuntersuchungen	Panikstörung	1 p 4q 7p 9q 11p 15q 20p 18 13 22	Crowe et al. (1987) Fyer et al. (2006) Gelernter et al. (2001) Hamilton et al. (2003) Kaabi et al. (2006) Knowles et al. (1998) MacKinnon et al. (1998) Thorgeirsson et al. (2003)
		Soziale Phobie	16 q Gelernter et al. (2004) Stein et al. (1998)
		Spezifische Phobie	14 p Gelernter et al. (2003)
		Gen	
Assoziationsanalysen	Panikstörung	CCKB-R MAO-A COM-T 5-HT _{1A} -R 5-HTT A2A-R Rgs2 NPY	Hösing et al. (2004) Deckert et al. (1999) Domschke et al. (2007) Huang et al. (2004) Maron et al. (2005) Hamilton et al. (2004) Smoller et al. (2008) Domschke et al. (2008b)

CCKB-R: Cholezystokinin-B-Rezeptor
 5-HTT: Serotonin-Transporter
 MAO-A: Monoaminoxidase A
 A2A-R: Adenosin A2A-Rezeptor
 COM-T: Catechol-O-Methyltransferase
 Rgs2: Regulator der G-Protein-Signalübertragung 2
 5-HT_{1A}-R: Serotoninrezeptor 1A
 NPY: Neuropeptid Y

auf die Antizipation negativer Reize untersucht. Im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden zeigten sich sowohl bei allen Angststörungen als auch wiederholt innerhalb der gleichen Krankheitsentität Minder- und/oder Mehraktivierungen in verschiedenen limbischen und paralimbischen Regionen (s. a. Tab. 1). Bei allen Angststörungen stellte eine Hyperreagibilität der *Amygdala* und im Bereich des *anterioren cingulären Kortex (ACC)* die stabilste und reproduzierbarste Beobachtung dar.

Zusätzlich zeigte sich im Vergleich zu gesunden Kontrollen wiederholt eine erhöhte Aktivität des Hirnstamms (Panikstörung), im Bereich des insulären Kortex (spezifische Phobie) sowie des medialen präfrontalen Kortex (GAS). Daten zu strukturellen Veränderungen bei Patienten mit Angststörungen liegen bisher in ungleich geringerer Menge vor, wobei die Panikstörung die in diesem Zusammenhang am umfangreichsten untersuchte Entität ist. Für einen Überblick s. Tabellen 2 und 3.

Tabelle 2: Funktionelle Magnetresonanztomographie

Angststörung	Paradigmen	Aktivität Hirnstruktur		Referenzen (Auswahl)
		(↑)	(↓)	
Panikstörung	Paradigmen mit emotional besetzten visuellen und akustischen Stimuli Antizipation störungs-spezifischer Stimuli	Amygdala (r) ACC (d) ACC Hippocampus Hirnstamm	OFC, vmPFC Amygdala Hippocampus Insula	Domschke et al. (2008) v. den Heuvel et al. (2005) Pillay et al. (2006) Pillay et al. (2007) Boshuisen et al. (2002)
GAS	Antizipation neutraler und negativer spezifischer Stimuli Paradigmen mit emotional besetzten Gesichtern Test zur Entscheidungsfindung	Amygdala frontaler Gyrus (r) ACC (s) ACC (d) ACC	Amygdala	Nitschke et al. (2009) McClure et al. (2007) Blair et al. (2008) Krain et al. (2008) Monk et al. (2008) Whalen et al. (2008)
Soziale Phobie	Antizipation neutraler und negativer spezifischer Stimuli Paradigmen mit emotional besetzten visuellen, auditor-ischen und olfaktorischen Stimuli	Amygdala OFC Hippocampus Insula (vl) PFC (m) PFC STK ACC Parahipp. Gyrus	(r) + (d) ACC (dl)PFC Precuneus	Quadflieg et al. (2008) Schneider et al. (1999) Lorbeerbaum et al. (2004) Straube t al. (2005) Gentili et al. (2008) Guyer (2008) Blair et al. (2008) Goldin et al. (2009) Gentili et al. (2009)
Spezifische Phobie	Antizipation neutraler und negativer spezifischer Stimuli Paradigmen mit emotionalen visuellen Stimuli	Amygdala (d) ACC Insula Thalamus Visueller Kortex BNST	ACC Insulärer Kortex MAK	Goossens et al. (2007) Goossens t al. (2007b) Straube et al. (2007) Wendt et al. (2008)

(r) ACC: rostraler anteriorer cingulärer Kortex
(d) ACC: dorsaler anteriorer cingulärer Kortex
(s) ACC: subgenualer anteriorer cingulärer Kortex
STC: superiorer temporaler Kortex
MAC: motorischer Assoziationskortex
BNST: Bed nucleus stria terminalis

OFC: orbitofrontaler Kortex
vmPFC: ventromedialer präfrontaler Kortex
(dl)PFC: dorsolateraler präfrontaler Kortex
(vl)PFC: ventrolateraler präfrontaler Kortex
(m) PFC: medialer präfrontaler Kortex
(↑): gesteigerte Aktivität vs. Kontrollgruppe
(↓): verminderte Aktivität vs. Kontrollgruppe

Tabelle 3: Volumetrische Magnetresonanztomographie

Angststörung	Volumen Hirnstruktur		Referenzen
	(↑)	(↓)	
Panikstörung	Insula Hirnstamm Pons	Amygdala (r) ACC (d) ACC	Massana et al. (2003) Asami et al. (2008) Protopopescu et al. (2006) Uchida et al. (2008)
GAS	Amygdala		De Bellis et al. (2000)
Spezifische Phobie	(r) ACC Insula		Rauch et al. (2004)

(r) ACC: rostraler anteriorer cingulärer Kortex
(d) ACC: dorsaler anteriorer cingulärer Kortex

(↑): gesteigertes Volumen vs. Kontrollgruppe
(↓): reduziertes Volumen vs. Kontrollgruppe

■ „Imaging Genetics“

Eine relativ neue Forschungsrichtung ist das Gebiet der sog. imaging genetics. Hierbei wird versucht, Genetik und Befunde bildgebender Untersuchungsmethoden kausal miteinander zu verknüpfen und genetische Veränderungen mit hirnstrukturellen sowie funktionalen Abweichungen in störungsspezifischen zerebralen Netzwerken in Verbindung zu bringen. Vor diesem Hintergrund wurden im Bereich der Angststörungen bisher die soziale Phobie und die Panikstörung entsprechend untersucht. Bei sozialphobischen Patienten, die mindestens ein *s-(short)-Allel* auf dem für den *Serotonin-Transporter* kodierenden Genabschnitt aufwiesen, konnte im Vergleich zu Homozygoten mit einem *l-(long)-Allel* während einer Expositionsaufgabe ein erhöhter regionaler Blutfluss im Bereich der rechten Amygdala gefunden werden. Dieser korrelierte darüber hinaus mit einer stärkeren depressiven Symptomatik und erhöhten Werten in der State- und Trait-Angst (Furmark et al., 2004). Weiterhin war das Vorhandensein des *l-Allels* sowie das einer Variante in dem für die *Tryptophan-Hydroxylase-II* kodierenden Genabschnitt in dieser Patientengruppe mit einer signifikant stärkeren Amygdalaaktivierung sowie deren ausgeprägteren Abschwächung nach Placebobehandlung verbunden (Furmark et al., 2008, 2009). Bei Patienten mit einer Panikstörung wurden Assoziationen zwischen zerebralen Aktivierungen und Polymorphismen des die *Catechol-O-Methyltransferase (COMT)* kodierenden Gens *val158met* sowie des *Serotonin-Transporters (5-HTTLPR)* und *Serotonin 5-HT1A C-1019G*-Polymorphismus untersucht. Hierbei wurde unter Verwendung von Paradigmen mit emotional besetzten Bildern eine signifikant stärkere Aktivierung der rechten Amygdala und des rechten Gyrus fusiformis (Träger des *val158met*) sowie eine abgeschwächte Aktivierung des ventromedialen präfrontalen Kortex, des orbitofrontalen Kortex und des anterioren Cingulums (Träger des *5-HT1A C-1019G*) beobachtet (Domschke et al., 2006, 2008).

In der Vergangenheit hat sich gezeigt, dass die kategoriale Einteilung der Angststörungen zwar eine weitgehend exakte klinische Zuordnung der einzelnen Syndrome erlaubt, in anderen Bereichen jedoch mit Schwierigkeiten verbunden ist. Wie bereits weiter oben dargestellt, konnten von den identifizierten Kandidatengen für Angststörungen bisher nur eine Minderheit repliziert werden. Dies wird unter anderem darauf zurückgeführt, dass im Rahmen einer multifaktoriellen Genese Umwelteinflüsse und genetische Faktoren bei dem einzelnen Patienten wahrscheinlich in unterschiedlicher Gewichtung zur Krankheitsentstehung beitragen. Um diesem auch bei andern psychiatrischen Erkrankungen relevanten Problem zu begegnen, wurde das Modell der sog. *intermediären Phänotypen* entwickelt. Diese stellen neurobiologische und bzw. -psychologische Charakteristika bestimmter Erkrankungen dar, die unmittelbarer als der klinische Phänotyp (da unabhängig von Umwelteinflüssen) auf einen zugrunde liegenden Genotyp zurückgeführt werden können. Vor diesem Hintergrund bieten sich im Bereich der Angststörungen als „intermediärer Phänotyp“ neuronale Netzwerke an, die gesichert mit emotionaler Verarbeitung im Allgemeinen und mit

der von Furcht im Speziellen assoziiert sind. Hierbei nimmt die Amygdala eine zentrale Position als eine Struktur ein, die für die frühe Wahrnehmung und Priorisierung emotionaler Information und der Generierung einer entsprechenden Antwort durch zahlreiche Projektionen in andere Hirnbereiche eine wichtige Rolle spielt. Wiederholt konnte bis heute bei gesunden Probanden eine Assoziation zwischen genetischen *Varianten im 5-HTTLPR- und im COMT-Gen* sowie in anderen für die monoaminerge Transmission relevanten Genabschnitten und einer stärkeren Aktivierung der Amygdala auf emotional negativ besetzte Stimuli beobachtet werden (z.B. Kempton et al., 2009; Williams et al., 2009). Die Tatsache, dass es hierbei eine große Überschneidung mit Polymorphismen gibt, die auch bei kategorial diagnostizierten Angststörungen gefunden wurde, unterstreicht die Bedeutung des Genotyps in deren Pathogenese.

■ Literatur

- Amico, J.A., Cai, H.M. & Vollmer, R.R. (2008). Corticosterone release in oxytocin gene deletion mice following exposure to psychogenic versus non-psychogenic stress. *Neuroscience Letters*, 442, 262-266.
- Asami, T., Hayano, F., Nakamura, M., Yamasue, H., Uehara, K., Otsuka, T., Roppongi, T., Nihashi, N., Inoue, T. & Hirayasu, Y. (2008). Anterior cingulate cortex volume reduction in patients with panic disorder. *Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 62, 322-330.
- Atack, J.R. (2009). Subtype-selective GABA(A) receptor modulation yields a novel pharmacological profile: the design and development of TPA023. *Advances in Pharmacology*, 57, 137-185.
- Atmaca, M., Tezcan, E. & Kuloglu, M. (2003). An open clinical trial of reboxetine in the treatment of social phobia. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 23, 417-419.
- Bailey, K.R., Pavlova, M.N., Rohde, A.D., Hohmann, J.G. & Crawley, J.N. (2007). Galanin receptor subtype 2 (GalR2) null mutant mice display an anxiogenic-like phenotype specific to the elevated plus-maze. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 86, 8-20.
- Bandelow, B., Sengos, G., Wedekind, D., Huether, G., Pilz, J., Broocks, A., Hajak, G. & Rüther, E. (1997). Urinary excretion of cortisol, norepinephrine, testosterone, and melatonin in panic disorder. *Pharmacopsychiatry*, 30, 113-117.
- Barkus, C., McHugh, S.B., Sprengel, R., Seeburg, P.H., Rawlins, J.N. & Bannerman, D.M. (2010). Hippocampal NMDA receptors and anxiety: at the interface between cognition and emotion. *European Journal of Pharmacology*, 626, 49-56.
- Bergink, V. & Westenberg, H.G. (2005). Metabotropic glutamate II receptor agonists in panic disorder: a double blind clinical trial with LY354740. *International Clinical Psychopharmacology*, 20, 291-293.
- Blair, K., Shaywitz, J., Smith, B.W., Rhodes, R., Geraci, M., Jones, M., McCaffrey, D., Vythilingam, M., Finger, E., Mondillo, K., Jacobs, M., Charney, D.S., Blair, R.J., Drevets, W.C., Pine, D.S. (2008). Response to emotional expressions in generalized social phobia and generalized anxiety disorder: evidence for separate disorders. *The American Journal of Psychiatry*, 165, 1193-1202.
- Boshuisen, M.L., Ter Horst, G.J., Paans, A.M., Reinders, A.A. & den Boer, J.A. (2002). rCBF differences between panic disorder patients and control subjects during anticipatory anxiety and rest. *Biological Psychiatry*, 52, 126-135.

- Buhot, M.C. (1997). Serotonin receptors in cognitive behaviors. *Current Opinion in Neurobiology*, 7, 243-254.
- Cameron, O.G., Smith, C.B., Hollingsworth, P.J., Nesse, R.M. & Curtis, G.C. (1984). Platelet alpha 2-adrenergic receptor binding and plasma catecholamines. Before and during imipramine treatment in patients with panic anxiety. *Archives of General Psychiatry*, 41, 1144-1148.
- Cameron, O.G., Smith, C.B., Lee, M.A., Hollingsworth, P.J., Hill, E.M. & Curtis, G.C. (1990). Adrenergic status in anxiety disorders: platelet alpha 2-adrenergic receptor binding, blood pressure, pulse, and plasma catecholamines in panic and generalized anxiety disorder patients and in normal subjects. *Biological Psychiatry*, 28, 3-20.
- Cameron, O.G., Abelson, J.L. & Young, E.A. (2004). Anxious and depressive disorders and their comorbidity: effect on central nervous system noradrenergic function. *Biological Psychiatry*, 56, 875-883.
- Campbell, W.B., Johnson, A.R., Callahan, K.S. & Graham, R.M. (1981). Anti-platelet activity of beta-adrenergic antagonists: inhibition of thromboxane synthesis and platelet aggregation in patients receiving long-term propranolol treatment. *Lancet*, 2, 1382-1384.
- Charney, D.S., Heninger, G.R. & Breier, A. (1984). Noradrenergic function in panic anxiety. Effects of yohimbine in healthy subjects and patients with agoraphobia and panic disorder. *Archives of General Psychiatry*, 4, 751-763.
- Charney, D.S., Woods, S.W., Goodman, W.K. & Heninger, G.R. (1987). Neurobiological mechanisms of panic anxiety: biochemical and behavioral correlates of yohimbine-induced panic attacks. *The American Journal of Psychiatry*, 144, 1030-1036.
- Crowe, R.R., Noyes, R. Jr, Wilson, A.F., Elston, R.C. & Ward, L.J. (1987). A linkage study of panic disorder. *Archives of General Psychiatry*, 44, 933-937.
- Czobor, P., Skolnick, P., Beer, B. & Lippa, A. (2010). A multicenter, placebo-controlled, double-blind, randomized study of efficacy and safety of ocinaplon (DOV 273,547) in generalized anxiety disorder. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 16, 63-75.
- De Bellis, M.D., Casey, B.J., Dahl, R.E., Birmaher, B., Williamson, D.E., Thomas, K.M., Axelson, D.A., Frustaci, K., Boring, A.M., Hall, J. & Ryan, N.D. (2000). A pilot study of amygdala volumes in pediatric generalized anxiety disorder. *Biological Psychiatry*, 48, 51-57.
- Deckert, J., Catalano, M., Syagailo, Y.V., Bosi, M., Okladnova, O., Di Bella, D., Nöthen, M.M., Maffei, P., Franke, P., Fritze, J., Maier, W., Propping, P., Beckmann, H., Bellodi, L. & Lesch, K.P. (1999). Excess of high activity monoamine oxidase A gene promoter alleles in female patients with panic disorder. *Human Molecular Genetics*, 8, 621-624.
- de Paula Soares, V. & Zangrossi, H. Jr (2004). Involvement of 5-HT_{1A} and 5-HT₂ receptors of the dorsal periaqueductal gray in the regulation of the defensive behaviors generated by the elevated T-maze. *Brain Research Bulletin*, 64, 181-188.
- Domschke, K., Braun, M., Ohrmann, P., Suslow, T., Kugel, H., Bauer, J., Hohoff, C., Kersting, A., Engelien, A., Arolt, V., Heindel, W. & Deckert, J. (2006). Association of the functional -1019C/G 5-HT_{1A} polymorphism with prefrontal cortex and amygdala activation measured with 3 T fMRI in panic disorder. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 9, 349-355.
- Domschke, K., Deckert, J., O'donovan, M.C. & Glatt, S.J. (2007). Meta-analysis of COMT val158met in panic disorder: ethnic heterogeneity and gender specificity. *American Journal of Medical Genetics. Part B Neuropsychiatric Genetics*, 144B, 667-673.
- Domschke, K., Ohrmann, P., Braun, M., Suslow, T., Bauer, J., Hohoff, C., Kersting, A., Engelien, A., Arolt, V., Heindel, W., Deckert, J. & Kugel, H. (2008). Influence of the catechol-O-methyltransferase val158met genotype on amygdala and prefrontal cortex emotional processing in panic disorder. *Psychiatric Research* 30,163, 13-20.
- Domschke, K., Hohoff, C., Jacob, C., Maier, W., Fritze, J., Bandelow, B., Krakowitzky, P., Kästner, F., Rothermundt, M., Arolt, V., Deckert, J. (2008b). Chromosome 4q31-34 panic disorder risk locus: association of neuropeptide YY5 receptor variants. *American Journal of Medical Genetics. Part B Neuropsychiatric Genetics*, 147B, 510-516.
- Domschke, K. & Dannlowski, U. (2010). Imaging genetics of anxiety disorders. *NeuroImage*, 53, 822-831.
- Dunayevich, E., Erickson, J., Levine, L., Landbloom, R., Schoepp, D.D. & Tollefson, G.D. (2008). Efficacy and tolerability of an mGlu2/3 agonist in the treatment of generalized anxiety disorder. *Neuropsychopharmacology*, 33, 1603-1610.
- Earnheart, J.C., Schweizer, C., Crestani, F., Iwasato, T., Itoharu, S., Mohler, H. & Lüscher, B. (2007). GABAergic control of adult hippocampal neurogenesis in relation to behavior indicative of trait anxiety and depression states. *Journal of Neuroscience*, 27, 3845-3854.
- Furmark, T., Tillfors, M., Garpenstrand, H., Marteinsdottir, I., Långström, B., Oreland, L. & Fredrikson, M. (2004). Serotonin transporter polymorphism related to amygdala excitability and symptom severity in patients with social phobia. *Neuroscience Letters*, 362, 189-192.
- Furmark, T., Appel, L., Michelgård, A., Wahlstedt, K., Ahs, F., Zancan, S., Jacobsson, E., Flyckt, K., Grohp, M., Bergström, M., Pich, E.M., Nilsson, L.G., Bani, M., Långström, B. & Fredrikson, M. (2005). Cerebral blood flow changes after treatment of social phobia with the neurokinin-1 antagonist GR205171, citalopram, or placebo. *Biological Psychiatry*, 58, 132-142.
- Furmark, T., Appel, L., Henningsson, S., Ahs, F., Faria, V., Linnman, C., Pissioti, A., Frans, O., Bani, M., Bettica, P., Pich, E.M., Jacobsson, E., Wahlstedt, K., Oreland, L., Långström, B., Eriksson, E. & Fredrikson, M. (2008). A link between serotonin-related gene polymorphisms, amygdala activity, and placebo-induced relief from social anxiety. *Journal of Neuroscience*, 28, 13066-13074.
- Furmark, T., Henningsson, S., Appel, L., Ahs, F., Linnman, C., Pissioti, A., Faria, V., Oreland, L., Bani, M., Pich, E.M., Eriksson, E. & Fredrikson, M. (2009). Genotype over-diagnosis in amygdala responsiveness: affective processing in social anxiety disorder. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 34, 30-40.
- Fyer, A.J., Hamilton, S.P., Durner, M., Haghighi, F., Heiman, G.A., Costa, R., Evgrafov, O., Adams, P., de Leon, A.B., Taveras, N., Klein, D.F., Hodge, S.E., Weissman, M.M. & Knowles, J.A. (2006). A third-pass genome scan in panic disorder: evidence for multiple susceptibility loci. *Biological Psychiatry*, 60, 388-401.
- Geibel, G., Stemmlin, J., Sarradeil-Le Gal, C. & Soubrie, P. (2005). Non-peptide vasopressin V1b receptor antagonists as potential drugs for the treatment of stress-related disorders. *Current Pharmaceutical Design*, 11, 1549-1559.
- Gelernter, J., Bonvicini, K., Page, G., Woods, S.W., Goddard, A.W., Kruger, S., Pauls, D.L. & Goodson, S. (2001). Linkage genome scan for loci predisposing to panic disorder or agoraphobia. *American Journal of Medical Genetics*, 105, 548-557.
- Gelernter, J., Page, G.P., Bonvicini, K., Woods, S.W., Pauls, D.L. & Kruger, S. (2003). A chromosome 14 risk locus for simple phobia: results from a genomewide linkage scan. *Molecular Psychiatry*, 8, 71-82.

- Gelernter, J., Page, G.P., Stein, M.B. & Woods, S.W. (2004). Genome-wide linkage scan for loci predisposing to social phobia: evidence for a chromosome 16 risk locus. *The American Journal of Psychiatry*, 161, 59-66.
- Gentili, C., Gobbini, M.I., Ricciardi, E., Vanello, N., Pietrini, P., Haxby, J.V. & Guazzelli, M. (2008). Differential modulation of neural activity throughout the distributed neural system for face perception in patients with social phobia and healthy subjects. *Brain Research Bulletin*, 77, 286-292.
- Gentili, C., Ricciardi, E., Gobbini, M.I., Santarelli, M.F., Haxby, J.V., Pietrini, P. & Guazzelli, M. (2009). Beyond amygdala: Default Mode Network activity differs between patients with social phobia and healthy controls. *Brain Research Bulletin*, 79, 409-413.
- Goldin, P.R., Manber, T., Hakimi, S., Canli, T. & Gross, J.J. (2009). Neural bases of social anxiety disorder: emotional reactivity and cognitive regulation during social and physical threat. *Archives of General Psychiatry*, 66, 170-180.
- Goossens, L., Sunaert, S., Peeters, R., Griez, E.J. & Schruers, K.R. (2007). Amygdala hyperfunction in phobic fear normalizes after exposure. *Biological Psychiatry*, 62, 1119-1125.
- Goossens, L., Schruers, K., Peeters, R., Griez, E. & Sunaert, S. (2007b). Visual presentation of phobic stimuli: amygdala activation via an extrageniculostriate pathway. *Psychiatry Research*, 155, 113-120.
- Guastella, A.J., Richardson, R., Lovibond, P.F., Rapee, R.M., Gaston, J.E., Mitchell, P. & Dadds, M.R. (2008). A randomized controlled trial of D-cycloserine enhancement of exposure therapy for social anxiety disorder. *Biological Psychiatry*, 63, 544-549.
- Gutman, D.A., Owens, M.J., Skelton, K.H., Thirivikraman, K.V. & Nemeroff, C.B. (2003). The corticotropin-releasing factor1 receptor antagonist R121919 attenuates the behavioral and endocrine responses to stress. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 304, 874-880.
- Guyer, A.E., Lau, J.Y., McClure-Tone, E.B., Parrish, J., Shiffrin, N.D., Reynolds, R.C., Chen, G., Blair, R.J., Leibenluft, E., Fox, N.A., Ernst, M., Pine, D.S. & Nelson, E.E. (2008). Amygdala and ventrolateral prefrontal cortex function during anticipated peer evaluation in pediatric social anxiety. *Archives of General Psychiatry*, 65, 1303-1312.
- Hamilton, S.P., Fyer, A.J., Durner, M., Heiman, G.A., Baisre de Leon, A., Hodge, S.E., Knowles, J.A. & Weissman, M.M. (2003). Further genetic evidence for a panic disorder syndrome mapping to chromosome 13q. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America*, 100, 2550-2555.
- Hamilton, S.P., Slager, S.L., De Leon, A.B., Heiman, G.A., Klein, D.F., Hodge, S.E., Weissman M.M., Fyer, A.J. & Knowles, J.A. (2004). Evidence for genetic linkage between a polymorphism in the adenosine 2A receptor and panic disorder. *Neuropsychopharmacology*, 29, 558-565.
- Hasler, G., Nugent, A.C., Carlson, P.J., Carson, R.E., Geraci, M. & Drevets, W.C. (2008). Altered cerebral gamma-aminobutyric acid type A-benzodiazepine receptor binding in panic disorder determined by [¹¹C]flumazenil positron emission tomography. *Archives of General Psychiatry*, 65, 1166-1175.
- Heinrichs, S.C., De Souza, E.B., Schulteis, G., Lapsansky, J.L. & Grigoriadis, D.E. (2002). Brain penetrance, receptor occupancy and antistress in vivo efficacy of a small molecule corticotropin releasing factor type I receptor selective antagonist. *Neuropsychopharmacology*, 27, 194-202.
- Hettema, J.M., Prescott, C.A., Myers, J.M., Neale, M.C. & Kendler, K.S. (2005). The structure of genetic and environmental risk factors for anxiety disorders in men and women. *Archives of General Psychiatry*, 62, 182-189.
- Hösing, V.G., Schirmacher, A., Kühlenbäumer, G., Freitag, C., Sand, P., Schlesiger, C., Jacob, C., Fritze, J., Franke, P., Rietschel, M., Garritsen, H., Nöthen, M.M., Fimmers, R., Stögbauer, F. & Deckert, J. (2004). Cholecystokinin- and cholecystokinin-B-receptor gene polymorphisms in panic disorder. *Journal of Neural Transmission. Supplementum*, 68, 147-156.
- Hohoff, C., Domschke, K., Schwarte, K., Spellmeyer, G., Vögele, C., Hetzel, G., Deckert, J. & Gerlach, A.L. (2008). Sympathetic activity relates to adenosine A(2A) receptor gene variation in blood-injury phobia. *Journal of Neural Transmission*, 116, 659-662.
- Holmgren, S. & Jensen, J. (2001). Evolution of vertebrate neuropeptides. *Brain Research Bulletin*, 55, 723-735.
- Huang, Y.Y., Battistuzzi, C., Oquendo, M.A., Harkavy-Friedman, J., Greenhill, L., Zalsman, G., Brodsky, B., Arango, V., Brent, D.A. & Mann, J.J. (2004). Human 5-HT1A receptor C(-1019)G polymorphism and psychopathology. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 7, 441-451.
- Huber, D., Veinante, P. & Stoop, R. (2005). Vasopressin and oxytocin excite distinct neuronal populations in the central amygdala. *Science*, 308, 245-248.
- Jüngling, K., Seidenbecher, T., Sosulina, L., Lesting, J., Sangha, S., Clark, S.D., Okamura, N., Duangdao, D.M., Xu, Y.L., Reinscheid, R.K. & Pape, H.C. (2008). Neuropeptide S-mediated control of fear expression and extinction: role of intercalated GABAergic neurons in the amygdala. *Neuron*, 59, 298-310.
- Kaabi, B., Gelernter, J., Woods, S.W., Goddard, A., Page, G.P. & Elston, R.C. (2006). Genome scan for loci predisposing to anxiety disorders using a novel multivariate approach: strong evidence for a chromosome 4 risk locus. *The American Journal of Human Genetics*, 78, 543-553.
- Kellner, M., Muhtz, C., Stark, K., Yassouridis, A., Arlt, J. & Wiedemann, K. (2005). Effects of a metabotropic glutamate(2/3) receptor agonist (LY544344/LY354740) on panic anxiety induced by cholecystokinin tetrapeptide in healthy humans: preliminary results. *Psychopharmacology (Berl)*, 179, 310-315.
- Kehne, J.H. (2007). The CRF1 receptor, a novel target for the treatment of depression, anxiety, and stress-related disorders. *CNS & Neurological Disorders Drug Targets*, 6, 163-182.
- Kempton, M.J., Haldane, M., Jogia, J., Christodoulou, T., Powell, J., Collier, D., Williams S.C. & Frangou, S. (2009). The effects of gender and COMT Val158Met polymorphism on fearful facial affect recognition: a fMRI study. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 12, 371-381.
- Kendler, K.S., Karkowski, L.M. & Prescott, C.A. (1999). Fears and phobias: reliability and heritability. *Psychological Medicine*, 29, 539-553.
- Kennett, G.A., Trail, B. & Bright, F. (1998). Anxiolytic-like actions of BW 723C86 in the rat Vogel conflict test are 5-HT2B receptor mediated. *Neuropharmacology*, 37, 1603-1610.
- Klemenhagen, K.C., Gordon, J.A., David, D.J., Hen, R. & Gross, C.T. (2006). Increased fear response to contextual cues in mice lacking the 5-HT1A receptor. *Neuropsychopharmacology*, 31, 101-111.
- Knowles, J.A., Fyer, A.J., Vieland, V.J., Weissman, M.M., Hodge, S.E., Heiman, G.A., Haghighi, F., de Jesus, G.M., Rassnick, H., Preud'homme-Rivelli, X., Austin, T., Cunjak, J., Mick, S., Fine, L.D., Woodley, K.A., Das, K., Maier, W., Adams, P.B., Freimer, N.B., Klein, D.F. & Gilliam, T.C. (1998). Results of a genome-wide genetic screen for panic disorder. *American Journal of Medical Genetics*, 8, 139-147.

- Krain, A.L., Gotimer, K., Hefton, S., Ernst, M., Castellanos, F.X., Pine, D.S. & Milham, M.P. (2008). A functional magnetic resonance imaging investigation of uncertainty in adolescents with anxiety disorders. *Biological Psychiatry*, 63, 563-568.
- Lanzenberger, R.R., Mitterhauser, M., Spindelegger, C., Wadsak, W., Klein, N., Mien, L.K., Holik, A., Attarbaschi, T., Mossaheb, N., Sacher, J., Geiss-Granadia, T., Kletter, K., Kasper, S. & Tauscher, J. (2007). Reduced serotonin-1A receptor binding in social anxiety disorder. *Biological Psychiatry*, 6, 1081-1089.
- Leonard, S.K., Dwyer, J.M., Sukoff Rizzo, S.J., Platt, B., Logue, S.F., Neal, S.J., Malberg, J.E., Beyer, C.E., Schechter, L.E., Rosenzweig-Lipson, S. & Ring, R.H. (2008). Pharmacology of neuropeptide S in mice: therapeutic relevance to anxiety disorders. *Psychopharmacology (Berl)*, 197, 601-611.
- Likhtik, E., Popa, D., Apergis-Schoute, J., Fidacaro, G.A. & Paré, D. (2008). Amygdala intercalated neurons are required for expression of fear extinction. *Nature*, 454, 642-645.
- Lorberbaum, J.P., Kose, S., Johnson, M.R., Arana, G.W., Sullivan, L.K., Hamner, M.B., Ballenger, J.C., Lydiard, R.B., Brodrick, P.S., Bohning, D.E. & George, M.S. (2004). Neural correlates of speech anticipatory anxiety in generalized social phobia. *Neuroreport*, 2, 2701-2705.
- Louis, C., Cohen, C., Depoortère, R. & Griebel, G. (2006). Antidepressant-like effects of the corticotropin-releasing factor 1 receptor antagonist, SSR125543, and the vasopressin 1b receptor antagonist, SSR149415, in a DRL-72 s schedule in the rat. *Neuropsychopharmacology*, 31, 2180-2187.
- Lu, X., Barr, A.M., Kinney, J.W., Sanna, P., Conti, B., Behrens, M.M. & Bartfai, T. (2005). A role for galanin in antidepressant actions with a focus on the dorsal raphe nucleus. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America*, 102, 874-879.
- Ma, Q.P. & Bleasdale, C. (2002). Modulation of brain stem monoamines and gamma-aminobutyric acid by NK1 receptors in rats. *Neuroreport*, 13, 1809-1812.
- MacKinnon, D.F., Xu, J., McMahon, F.J., Simpson, S.G., Stine, O.C., McInnis, M.G. & DePaulo, J.R. (1998). Bipolar disorder and panic disorder in families: an analysis of chromosome 18 data. *The American Journal of Psychiatry*, 155, 829-831.
- Maron, E., Lang, A., Tasa, G., Liivlaid, L., Tõru, I., Must, A., Vasar, V. & Shlik, J. (2005). Associations between serotonin-related gene polymorphisms and panic disorder. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 8, 261-266.
- Milan, M.J. (2002): N-methyl-D-aspartate receptor coupled glycin-B receptors in the pathogenesis and treatment of schizophrenia: a critical review. *Current Drug Targets. CNS and Neurological Disorders*, 1, 191-213.
- Malizia, A.L., Cunningham, V.J., Bell, C.J., Liddle, P.F., Jones, T. & Nutt, D.J. (1998). Decreased brain GABA(A)-benzodiazepine receptor binding in panic disorder: preliminary results from a quantitative PET study. *Archives of General Psychiatry*, 55, 715-720.
- Marowsky, A., Yanagawa, Y., Obata, K. & Vogt, K.E. (2005). A specialized subclass of interneurons mediates dopaminergic facilitation of amygdala function. *Neuron*, 48, 1025-1037.
- Massana, G., Serra-Grabulosa, J.M., Salgado-Pineda, P., Gastó, C., Junqué, C., Massana, J., Mercader, J.M., Gómez, B., Tobeña, A. & Salamero, M. (2003). Amygdalar atrophy in panic disorder patients detected by volumetric magnetic resonance imaging. *Neuroimage*, 19, 80-90.
- McClure, E.B., Adler, A., Monk, C.S., Cameron, J., Smith, S., Nelson, E.E., Leibenluft, E., Ernst, M. & Pine, D.S. (2007). fMRI predictors of treatment outcome in pediatric anxiety disorders. *Psychopharmacology (Berl)*, 191, 97-105.
- McKernan, R.M., Rosahl, T.W., Reynolds, D.S., Sur, C., Wafford, K.A., Atack, J.R., Farrar, S., Myers, J., Cook, G., Ferris, P., Garrett, L., Bristow, L., Marshall, G., Macaulay, A., Brown, N., Howell, O., Moore, K.W., Carling, R.W., Street, L.J., Castro, J.L., Ragan, C.I., Dawson, G.R. & Whiting, P.J. (2000). Sedative but not anxiolytic properties of benzodiazepines are mediated by the GABA(A) receptor alpha1 subtype. *Nature Neuroscience*, 3, 587-592.
- Monk, C.S., Telzer, E.H., Mogg, K., Bradley, B.P., Mai, X., Louro, H.M., Chen, G., McClure-Tone, E.B., Ernst, M. & Pine, D.S. (2008). Amygdala and ventrolateral prefrontal cortex activation to masked angry faces in children and adolescents with generalized anxiety disorder. *Archives of General Psychiatry*, 65, 568-576.
- Nascimento Häckl, L.P. & Carobrez, A.P. (2007). Distinct ventral and dorsal hippocampus AP5 anxiolytic effects revealed in the elevated plus-maze task in rats. *Neurobiology of Learning and Memory*, 88, 177-185.
- Nash, J.R., Sargent, P.A., Rabiner, E.A., Hood, S.D., Argyropoulos, S.V., Potokar, J.P., Grasby, P.M. & Nutt, D.J. (2008). Serotonin 5-HT1A receptor binding in people with panic disorder: positron emission tomography study. *The British Journal of Psychiatry*, 193, 229-234.
- Nitschke, J.B., Sarinopoulos, I., Oathes, D.J., Johnstone, T., Whalen, P.J., Davidson, R.J. & Kalin, N.H. (2009). Anticipatory activation in the amygdala and anterior cingulate in generalized anxiety disorder and prediction of treatment response. *The American Journal of Psychiatry*, 166, 302-310.
- Noorlander, C.W., Ververs, F.F., Nikkels, P.G., van Echten, C.J., Visser, G.H. & Schmidt, M.P. (2008). Modulation of serotonin transporter function during fetal development causes dilated heart cardiomyopathy and lifelong behavioral abnormalities. *PLoS One*, 3, e2782.
- Nutt, D.J. (1989). Altered central alpha 2-adrenoceptor sensitivity in panic disorder. *Archives of General Psychiatry*, 46, 165-169.
- Nutt, D.J., Glue, P., Lawson, C. & Wilson, S. (1990). Flumazenil provocation of panic attacks. Evidence for altered benzodiazepine receptor sensitivity in panic disorder. *Archives of General Psychiatry*, 47, 917-925.
- Ogren, S.O., Razani, H., Elvander-Tottie, E. & Kehr, J. (2007). The neuropeptide galanin as an in vivo modulator of brain 5-HT1A receptors: possible relevance for affective disorders. *Physiology & Behavior*, 92, 172-179.
- Okamoto, H., Voleti, B., Banasr, M., Sarhan, M., Duric, V., Girgenti, M.J., Dileone, R.J., Newton, S.S. & Duman, R.S. (2010). Wnt2 expression and signaling is increased by different classes of antidepressant treatments. *Biological Psychiatry*, 68, 521-527.
- Okamura, N., Hashimoto, K., Iyo, M., Shimizu, E., Dempfle, A., Friedel, S. & Reinscheid, R.K. (2007). Gender-specific association of a functional coding polymorphism in the Neuropeptide S receptor gene with panic disorder but not with schizophrenia or attention-deficit/hyperactivity disorder. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 31, 1444-1448.
- Palmiter, R.D., Erickson, J.C., Hollopeter, G., Baraban, S.C. & Schwartz, M.W. (1998). Life without neuropeptide Y. *Recent Progress in Hormone Research*, 53, 163-199.

- Piletz, J.E., Halaris, A., Nelson, J., Qu, Y. & Bari, M. (1996). Platelet 11-imidazoline binding sites are elevated in depression but not generalized anxiety disorder. *Journal of Psychiatric Research*, 30, 147-168.
- Pillay, S.S., Rogowska, J., Gruber, S.A., Simpson, N. & Yurgelun-Todd, D.A. (2006). Recognition of happy facial affect in panic disorder: an fMRI study. *Journal of Anxiety Disorders*, 21, 381-393.
- Pillay, S.S., Gruber, S.A., Rogowska, J., Simpson, N. & Yurgelun-Todd, D.A. (2007). fMRI of fearful facial affect recognition in panic disorder: the cingulate gyrus-amygdala connection. *Journal of Affective Disorders*, 94, 173-181.
- Protopopescu, X., Pan, H., Tuescher, O., Cloitre, M., Goldstein, M., Engeli, A., Yang, Y., Gorman, J., LeDoux, J., Stern, E. & Silbersweig, D. (2006). Increased brainstem volume in panic disorder: a voxel-based morphometric study. *Neuroreport*, 1, 361-363.
- Quadflieg, S., Mohr, A., Mentzel, H.J., Miltner, W.H. & Straube, T. (2008). Modulation of the neural network involved in the processing of anger prosody: the role of task-relevance and social phobia. *Biological Psychology*, 78, 129-137.
- Rauch, S.L., Wright, C.I., Martis, B., Busa, E., McMullin, K.G., Shin, L.M., Dale, A.M. & Fischl, B. (2004). A magnetic resonance imaging study of cortical thickness in animal phobia. *Biological Psychiatry*, 55, 946-952.
- Ring, R.H., Schechter, L.E., Leonard, S.K., Dwyer, J.M., Platt, B.J., Graf, R., Grauer, S., Pulicicchio, C., Resnick, L., Rahman, Z., Sukoff Rizzo, S.J., Luo, B., Beyer, C.E., Logue, S.F., Marquis, K.L., Hughes, Z.A. & Rosenzweig-Lipson, S. (2009). Receptor and behavioral pharmacology of WAY-267464, a non-peptide oxytocin receptor agonist. *Neuropharmacology*, 58, 69-77.
- Rogan, M.T., Weisskopf, M.F., Huang, Y.Y., Kandel, E.R. & Lee, D. (2001). Long-term potentiation in the amygdala: implications for memory. Cambridge, Cambridge University Press.
- Sand, P.G., Mori, T., Godau, C., Stöber, G., Flachenecker, P., Franke, P., Nöthen, M.M., Fritze, J., Maier, W., Lesch, K.P., Riederer, P., Beckmann, H. & Deckert, J. (2002). Norepinephrine transporter gene (NET) variants in patients with panic disorder. *Neuroscience Letters*, 333, 41-44.
- Schneider F., Weiss, U., Kessler, C., Müller-Gärtner, H.W., Posse, S., Salloum, J.B., Grodd, W., Himmelmann, F., Gaebel, W. & Birbaumer, N. (1999). Subcortical correlates of differential classical conditioning of aversive emotional reactions in social phobia. *Biological Psychiatry*, 45, 863-871.
- Shepard, J.D., Barron, K.W. & Myers, D.A. (2000). Corticosterone delivery to the amygdala increases corticotropin-releasing factor mRNA in the central amygdaloid nucleus and anxiety-like behavior. *Brain Research*, 861, 288-95.
- Siegmund, A., Golfels, F., Finck, C., Halisch, A., Räh, D., Plag, J. & Ströhle, A. (2011). D-cycloserine does not improve but might slightly speed up the outcome of in-vivo exposure therapy in patients with severe agoraphobia and panic disorder in a randomized double blind clinical trial. *Journal of Psychiatric Research*, 45, 1042-1047.
- Smoller, J.W., Gardner-Schuster, E. & Covino, J. (2008). The genetic basis of panic and phobic anxiety disorders. *Am Journal of Medical Genetics. Part C, Seminars in Medical Genetics*, 148C, 118-126.
- Stein, M.B., Tancer, M.E. & Uhde, T.W. (1992). Heart rate and plasma norepinephrine responsivity to orthostatic challenge in anxiety disorders. Comparison of patients with panic disorder and social phobia and normal control subjects. *Archives of General Psychiatry*, 49, 311-317.
- Stein, M.B., Chartier, M.J., Kozak, M.V., King, N. & Kennedy, J.L. (1998). Genetic linkage to the serotonin transporter protein and 5HT2A receptor genes excluded in generalized social phobia. *Psychiatry Research*, 81, 283-291.
- Straube, T., Mentzel, H.J. & Miltner, W.H. (2005). Common and distinct brain activation to threat and safety signals in social phobia. *Neuropsychobiology*, 52, 163-168.
- Straube, T., Mentzel, H.J., Miltner, W.H. (2007). Waiting for spiders: brain activation during anticipatory anxiety in spider phobics. *Neuroimage*, 37, 1427-1436.
- Ströhle, A., Kellner, M., Holsboer, F. & Wiedemann, K. (1999): Behavioral, neuroendocrine, and cardiovascular response to flumazenil: no evidence for an altered benzodiazepine receptor sensitivity in panic disorder. *Biological Psychiatry*, 45, 321-326.
- Swanson, C.J., Blackburn, T.P., Zhang, X., Zheng, K., Xu, Z.Q., Hökfelt, T., Wolinsky, T.D., Konkel, M.J., Chen, H., Zhong, H., Walker, M.W., Craig, D.A., Gerald, C.P. & Branchek, T.A. (2005). Anxiolytic- and antidepressant-like profiles of the galanin-3 receptor (Gal3) antagonists SNAP 37889 and SNAP 398299. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America*, 102, 17489-17494.
- Thorgeirsson, T.E., Oskarsson, H., Desnica, N., Kostic, J.P., Stefansson, J.G., Kolbeinsson, H., Lindal, E., Gagunashvili, N., Frigge, M.L., Kong, A., Stefansson, K. & Gulcher, J.R. (2003). Anxiety with panic disorder linked to chromosome 9q in Iceland. *American Journal of Human Genetics*, 72, 1221-1230.
- Tyagarajan, S.K., Ghosh, H., Yévenes, G.E., Nikonenko, I., Ebeling, C., Schwerdel, C., Sidler, C., Zeilhofer, H.U., Gerrits, B., Müller, D., Fritschy & J.M. (2001). Regulation of GABAergic synapse formation and plasticity by GSK3beta-dependent phosphorylation of gephyrin. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America*, 108, 379-384.
- Uchida, R.R., Del-Ben, C.M., Busatto, G.F., Duran, F.L., Guimarães, F.S., Crippa, J.A., Araújo, D., Santos, A.C. & Graeff, F.G. (2008). Regional gray matter abnormalities in panic disorder: a voxel-based morphometry study. *Psychiatry Research*, 16, 21-29.
- Uhde, T.W., Stein, M.B., Vittone, B.J., Siever, L.J., Boulenger, J.P., Klein, E. & Mellman, T.A. (1989). Behavioral and physiologic effects of short-term and long-term administration of clonidine in panic disorder. *Archives of General Psychiatry*, 46, 170-177.
- van den Heuvel, O.A., Veltman, D.J., Groenewegen, H.J., Witter, M.P., Merkelbach, J., Cath, D.C., van Balkom, A.J., van Oppen, P. & van Dyck, R. (2005). Disorder-specific neuroanatomical correlates of attentional bias in obsessive-compulsive disorder, panic disorder, and hypochondriasis. *Archives of General Psychiatry*, 62, 922-933.
- Versiani, M., Cassano, G., Perugi, G., Benedetti, A., Mastalli, L., Nardi, A. & Savino, M. (2002). Reboxetine, a selective norepinephrine reuptake inhibitor, is an effective and well-tolerated treatment for panic disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 63, 31-37.
- Vezzani, A., Sperk, G. & Colmers, W.F. (1999). Neuropeptide Y: emerging evidence for a functional role in seizure modulation. *Trends in Neuroscience*, 22, 25-30.
- Volpi, S., Rabadan-Diehl, C. & Aguilera, G. (2004). Vasopressinergic regulation of the hypothalamic pituitary adrenal axis and stress adaptation. *Stress*, 7, 75-83.
- Wendt, J., Lotze, M., Weike, A.I., Hosten, N. & Hamm, A.O. (2008). Brain activation and defensive response mobilization during sustained exposure to phobia-related and other affective pictures in spider phobia. *Psychophysiology*, 45, 205-215.

- Whalen, P.J., Johnstone, T., Somerville, L.H., Nitschke, J.B., Polis, S., Alexander, A.L., Davidson, R.J. & Kalin, N.H. (2008). A functional magnetic resonance imaging predictor of treatment response to venlafaxine in generalized anxiety disorder. *Biological Psychiatry*, 63, 858-863.
- Williams, L.M., Gatt, J.M., Schofield, P.R., Olivieri, G., Peduto, A. & Gordon, E. (2009). Negativity bias' in risk for depression and anxiety: brain-body fear circuitry correlates, 5-HTT-LPR and early life stress. *Neuroimage*, 47, 804-814.
- Wilkinson, D.J., Thompson, J.M., Lambert, G.W., Jennings, G.L., Schwarz, R.G., Jefferys, D., Turner, A.G. & Esler, M.D. (1998). Sympathetic activity in patients with panic disorder at rest, under laboratory mental stress, and during panic attacks. *Archives of General Psychiatry*, 55, 511-520.
- Wieroska, J.M. & Pilc, A. (2009). Metabotropic glutamate receptors in the tripartite synapse as a target for new psychotropic drugs. *Neurochemistry International*, 55, 85-97.
- Zhao, M.G., Toyoda, H., Lee, Y.S., Wu, L.J., Ko, S.W., Zhang, X.H., Jia, Y., Shum, F., Xu, H., Li, B.M., Kaang, B.K. & Zhuo, M. (2005). Roles of NMDA NR2B subtype receptor in prefrontal long-term potentiation and contextual fear memory. *Neuron*, 47, 859-872.
- Zobel, A.W., Nickel, T., Künzel, H.E., Ackl, N., Sonntag, A., Ising, M. & Holsboer, F. (2000). Effects of the high-affinity corticotropin-releasing hormone receptor 1 antagonist R121919 in major depression: the first 20 patients treated. *Journal of Psychiatric Research*, 34, 171-181.

■ Korrespondenzadresse

Dr. med. Jens Plag
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Charité Campus Mitte | Universitätsmedizin Berlin
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin
jens.plag@charite.de