

## PSYCHOPHARMAKOTHERAPIE BEI ANGSTERKRANKUNGEN

### PHARMACOTHERAPY OF ANXIETY DISORDERS

*Nikola Kern und Andreas Ströhle*

#### Zusammenfassung

Die moderne Psychopharmakotherapie von Angsterkrankungen begann mit der Beobachtung von Klein und Fink, dass Imipramin antipanisich wirksam ist. Darauf aufbauend wurden aus der homogenen diagnostischen Kategorie der "Angstneurosen" verschiedene Angstsyndrome auf der Grundlage ihres unterschiedlichen pharmakologischen Antwortverhaltens abgeleitet und führten zu einer eher am Symptom orientierten Pharmakotherapie. Da die Anwendung der bei Angststörungen gut wirksamen Benzodiazepine durch ihr hohes Missbrauchs- und Abhängigkeitspotenzial sowie die Toleranzentwicklung limitiert wird und der Verlauf der Angsterkrankungen eher chronisch ist, sollte eine Therapie mit Antidepressiva angestrebt werden. Die Wirksamkeit von Antidepressiva verschiedener Substanzklassen und Generationen konnte in zahlreichen kontrollierten Studien bei den jeweiligen Angsterkrankungen nachgewiesen werden. Zusammenfassend werden die selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRIs) aufgrund ihres günstigen Nebenwirkungsprofils und ihrer Wirksamkeit bei allen Angsterkrankungen neuerdings auch bei spezifischen Phobien als Medikament der ersten Wahl bei den meisten Angststörungen angesehen. Trotz verträglicher und nachweislich wirksamer Substanzen muss die Psychopharmakotherapie der Angststörungen in ein multimodales Behandlungskonzept mit psychoedukativen, psychotherapeutischen, psychopharmakologischen und soziotherapeutischen Bestandteilen eingebettet sein. Ob in der Zukunft partielle GABA-A-Rezeptor-Agonisten, spezifische Serotoninrezeptor-Agonisten, CCK-Antagonisten oder Neuropeptide eine Rolle in der pharmakologischen Behandlung der Angststörungen spielen, ist zur Zeit Gegenstand der Forschung.

#### Schlüsselwörter

Pharmakotherapie von Angsterkrankungen – Antidepressiva - zukünftige Anxiolytika

#### Summary

The modern pharmacotherapy of anxiety disorders originated from Klein and Fink's observation that the tricyclic antidepressant imipramine has antipanic properties. Subsequently, different anxiety syndromes were delineated out of the former diagnostic category "anxiety neurosis", according to their pharmacological responsiveness. As anxiety disorders tend to have a chronic course and with respect to the risk of dependence for benzodiazepines, a durable anxiolytic therapy with antidepressants should be performed. The anxiolytic activity of antidepressants from different substance classes and generations could be demonstrated in numerous controlled studies. Overall, the effectiveness and the favourable side-effect profile of the Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs) have elevated them to first-line treatment tools for the respective anxiety disorders, recently even for specific phobia. Although the pharmacotherapy of anxiety disorders has improved substantially during the last years, a combination of psychoeducative, pharmacological, psychotherapeutic and sociotherapeutic strategies still remains critically important to the therapeutic management of each individual patient. Whether new therapeutic approaches, for example, partial agonists of GABA A-receptor, specific agonists of the Serotoninreceptor, CCK-antagonists or Neuropeptides, will play a role in the future pharmacotherapy of anxiety disorders is currently under investigation.

#### Keywords

Pharmacotherapy of anxiety disorders – antidepressants - future anxiolytics

#### Einleitung

Die moderne Pharmakotherapie der Angststörungen hat ihren Ursprung in der Beobachtung von Klein und Fink Anfang der sechziger Jahre, wonach das Trizyklikum Imipramin auch unabhängig von seiner antidepressiven Eigenschaft antipanisich wirksam ist (Klein und Fink, 1962). Seither wurden entscheidende Fortschritte in der Differenzierung von Angst-

störungen gemacht. So konnte Klein 1964 nosologisch unterschiedliche Angstsyndrome auf der Grundlage ihres pharmakologischen Antwortverhalten ableiten (Klein, 1964). Die Aufteilung der vorher homogenen Kategorie der "Angstneurosen" in verschiedene Angststörungen hatte nicht nur ein Umdenken in der Diagnostik und Therapie der Angst zur Fol-

ge, sondern führte auch zu eher symptomorientierten Einteilungen in ICD und DSM sowie einer entsprechend ausgerichteten Psychopharmakotherapie.

Neben den trizyklischen Antidepressiva wurden zunächst Monoaminoxidase-Hemmer (MAOI) und in den vergangenen Jahren auch vermehrt selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (SSRIs) erfolgreich angewendet. Aufgrund der sehr guten Wirksamkeit der SSRIs ergaben sich Hinweise für eine Schlüsselrolle des serotonergen Systems in der Neurobiologie der Angst. Auch das noradrenerge System ist mit großer Wahrscheinlichkeit entscheidend an der Pathophysiologie der Angst beteiligt, da der Locus coeruleus, der die höchste Konzentration an Noradrenalin-haltigen Zellen im Gehirn hat, bekanntlich in die Vermittlung von Angst involviert ist. Neuere Antidepressiva mit noradrenerger Komponente wie Venlafaxin, Mirtazapin, Nefazodon oder der selektive Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer Reboxetin wurden bisher in explorativen Studien untersucht. Eine Pharmakotherapie bei Angststörungen sollte erwogen werden, wenn eine mittelschwere bis schwere Beeinträchtigung des Patienten vorliegt und eine erfolgreiche kognitive Verhaltenstherapie nicht realisierbar erscheint.

Die folgende Übersicht stützt sich vor allem auf Placebo-kontrollierte Studien. Die meisten Studien untersuchen die kurzzeitigen Therapieeffekte. Da der Verlauf der verschiedenen Angststörungen jedoch eher chronisch ist (Liebowitz, 1997), sollte abgewogen werden, ob die jeweilige Substanz auch für eine Mittel-/Langzeitgabe geeignet ist. In Anbetracht des Abhängigkeitspotenzials der Benzodiazepine favorisiert diese Übersicht eindeutig die Verwendung von Antidepressiva. Eine Zusammenstellung ausgewählter Antidepressiva unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus in Deutschland findet sich in Tabelle 1.

## Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie

In der Akuttherapie der Panikstörung sind Benzodiazepine wie Alprazolam, Clonazepam oder Lorazepam wirksam, wobei die klinischen Effekte mit den Plasmaspiegeln korrelieren (Andersch et al., 1991; Ballenger et al., 1988; Chouinard et al., 1983; Rickels und Schweizer, 1986). Der Vorteil dieser potenten Benzodiazepine gegenüber weniger potenten wie Diazepam ist ihre breite Marge zwischen klinisch effektiven Dosen und solchen, die unerwünschte Sedierung zur Folge haben (Nutt et al., 1995). Dem raschen Wirkungseintritt der Benzodiazepine stehen jedoch die unerwünschten Nebenwirkungen wie Ataxie, Tagesmüdigkeit, anterograde Amnesie, kognitive Einbußen und vor allem das hohe Abhängigkeitsrisiko, die Toleranzentwicklung sowie Rebound-Phänomene gegenüber. Dadurch wird die Anwendung von Benzodiazepinen auf eine kurz dauernde Gabe, die nur in Ausnahmefällen stattfinden sollte, limitiert. Vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) ist aufgrund groß angelegter Studien eine spezielle Zulassung für Alprazolam bei langfristiger Behandlung von Panikstörungen erteilt worden, allerdings mit folgenden Auflagen: "Panikstörungen mit und ohne Agoraphobie, sofern therapeutische Alternativen nicht erfolgreich waren oder geeignet sind". "Die längerfristige Behandlung und die Verordnung höherer Dosierungen (über 4mg/d hinaus) darf nur durch einen Psychiater erfolgen." (Benkert und Hippus, 2000). Der Gebrauch von Alprazolam über mehr als 4 Wochen geht bei Absetzen mit einem erhöhten Risiko an Entzugssymptomen und Rebound-Angst einher (Pecknold et al., 1988; Rickels et al., 1993)

Aufgrund der fehlenden Abhängigkeitsgefahr werden in der Pharmakotherapie von Panikstörungen primär Antidepressiva

Tabelle 1: Wirksamkeit und Zulassungsstatus ausgewählter Antidepressiva zur Behandlung von Angststörungen

Wirkstoff	Klinische Wirksamkeit	Zulassungsstatus
Imipramin	Panikstörung, GAD, PTSD	keine Zulassung
Clomipramin	Panikstörung	Panikstörung mit/ohne Agoraphobie
Paroxetin	Panikstörung, GAD, PTSD, Soziale Phobie, spezifische Phobien	Panikstörung mit/ohne Agoraphobie, GAD, PTSD, Soziale Phobie, noch nicht für spezifische Phobien zugelassen
Citalopram	Panikstörung, möglicherweise Soziale Phobie und PTSD	Panikstörung mit/ohne Agoraphobie
Fluoxetin	möglicherweise Panikstörung und Soziale Phobie, wahrscheinlich PTSD	Keine Zulassung
Sertralin	Panikstörung, wahrscheinlich Soziale Phobie und PTSD	Keine Zulassung
Fluvoxamin	Panikstörung, wahrscheinlich Soziale Phobie, möglicherweise PTSD	Keine Zulassung
Moclobemid	Soziale Phobie	Soziale Phobie
Venlafaxin	GAD, Panikstörung	GAD
Buspiron	GAD	GAD
Reboxetin	Panikstörung	Keine Zulassung
Opipramol	GAD	GAD
Nefazodon	Panikstörung, GAD, soziale Phobie, möglicherweise PTSD	Keine Zulassung

va verwendet, deren anxiolytische Wirksamkeit unabhängig von antidepressiven Effekten beschrieben ist. Antidepressiva wirken in Bezug auf die Anzahl der Panikattacken, die antizipatorische Angst sowie das Vermeidungsverhalten.

Eine große Zahl an Studien belegte, dass das Trizyklikum Imipramin als Standard- und Referenz-Substanz in der Pharmakotherapie der Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie gilt. Mindestens 13 doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studien wurden durchgeführt, welche die antipanische Wirksamkeit von Imipramin zeigen konnten (Matuzas und Jack, 1991). Die Mehrheit der Kombinationsstudien mit Verhaltenstherapie lassen einen Vorteil für eine Kombinationstherapie gegenüber einer Monotherapie erkennen. Die Wirksamkeit konnte jedoch auch im Vergleich zu Placebo nachgewiesen werden. Dabei sollten Plasmaspiegel zwischen 110 und 140 ng/ml angestrebt werden (Mavissakalian und Perel, 1992). Ein wichtiges Phänomen zu Beginn der Behandlung ist ein paradoxer Anstieg der Intensität und Frequenz der Panikattacken, das so genannte Jitteriness-Syndrom. Um dies zu vermeiden, empfiehlt sich eine Dosistitration in 10-25mg-Schritten. Der Patient sollte über den verzögerten Wirkungseintritt der Antidepressiva aufgeklärt werden, welcher 3-5 Wochen für Panikattacken respektive bis zu 3 Monaten für Agoraphobie betragen kann (Aronson, 1987). Verschiedene Studien ergaben, dass auch andere Trizyklika wie Amitriptylin, Doxepin, Nortriptylin oder Desipramin in der Behandlung von Panikstörungen wirksam sind (Liebowitz, 1989). Aufgrund der limitierten Anzahl von kontrollierten Studien oder direkten Vergleichen zwischen verschiedenen Trizyklika kann keines der oben genannten Substanzen speziell empfohlen werden. Jedoch hat Clomipramin (150–200mg/d) als potentes die Serotonin-Wiederaufnahme hemmendes Trizyklikum Vorteile gegenüber Imipramin, was den Eintritt der Wirksamkeit sowie diese insgesamt betrifft (Modigh et al., 1992). Darüber hinaus konnten in den letzten Jahren viele große randomisierte Multizenterstudien die Effektivität von SSRIs im Vergleich zu Clomipramin und/oder Placebo zeigen. Die effektivste Dosierung liegt im Durchschnitt etwas höher als die für Depression, z.B. Fluvoxamin (100-300mg/d) (De Beurs et al., 1995; Den Boer und Westenberg, 1990), Paroxetin (40-60mg/d) (Oehrenberg et al., 1995), Sertralin (50-100mg) (Pohl et al., 1998; Pollack et al., 1998), für Citalopram (20-30mg/d) etwas niedriger (Wade et al., 1997; Lepola et al., 1998). Fluoxetin ist als einziger SSRI noch nicht gut genug untersucht (Lee et al., 2002). Obwohl die SSRIs auch vorsichtig nach Wirkung titriert werden sollten (z.B. 10mg-Schritte für Paroxetin), werden sie viel besser toleriert als Trizyklika, deren anticholinerge Aktivität nicht für ihre antipanische Wirkung relevant zu sein scheint. Paroxetin hat wahrscheinlich auch im Vergleich zu Clomipramin einen schnelleren Wirkungseintritt (Lecrubier et al., 1997). In einer Metaanalyse von Boyer (1995) wird geschlussfolgert, dass SSRIs (inklusive Clomipramin) wirksamer sind als Imipramin und Alprazolam, welche beide Placebo überlegen sind. Eine aktuelle Metaanalyse von Bakker et al (2002) stellt Trizyklika und SSRIs als gleich effektiv dar, favorisiert jedoch aufgrund des günstigeren Nebenwirkungsprofils den Gebrauch von SSRIs. Venlafaxin ist ein neueres Antidepressivum, das sowohl die Noradrenalin- als auch die Serotonin-Wiederaufnahme hem-

men kann. Eine randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie konnte zeigen, dass Venlafaxin die Angstsymptome bei depressiven Patienten lindert (Feighner et al., 1998). Verschiedene kleinere Studien und Fallbeschreibungen schlugen daraufhin die Wirksamkeit von Venlafaxin XR in einer durchschnittlich geringeren Dosis als bei der Depressionsbehandlung vor und betonten besonders das möglicherweise schnellere Ansprechen auf dieses Präparat (Geriacioti, 1995; Papp et al., 1998; Pollack et al., 1996). Größere Placebo-kontrollierte Studien sind geplant, um diese Ergebnisse zu bestätigen. Papp et al (2000) beschrieben in einer offenen Studie die Wirksamkeit von Nefazodon. Allerdings gibt es diesbezüglich bisher noch keine randomisierten größeren Studien, und insbesondere sollte die mögliche Hepatotoxizität des Präparates beachtet werden (Stewart, 2002). Nefazodon hemmt auch sowohl die Serotonin- als auch die Noradrenalin-Wiederaufnahme, jedoch ist es hauptsächlich ein Antagonist des Serotonin-2A-Rezeptors. Die Hoffnung, mit Nefazodon ein Antidepressivum zur Verfügung zu haben, bei dem zu Therapiebeginn keine Verschlechterung der Panikstörung zu befürchten ist, hat sich leider nicht bestätigt (Ströhle und Ehrenthal, 2002). Kürzlich konnte in einer kontrollierten Studie die Wirksamkeit von Reboxetin, einem selektiven Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer, in einer Dosierung von 6-8mg/d bei Patienten mit Panikstörung demonstriert werden (Versiani et al., 2002). Die letztgenannten Präparate können besonders bei Patienten, die mit SSRIs unter sexuellen Funktionsstörungen leiden, als Alternative empfohlen werden - auch aufgrund ihres sonst günstigen Nebenwirkungsprofils.

Sargent und Dally (1962) demonstrierten als Erste, dass Phenelzin bei, was man heute als Panikstörung bezeichnen würde, wirksam ist. Seitdem ergaben viele Studien, dass irreversible MAO-Hemmer, vor allem Phenelzin, bei Panikstörung mindestens so wirksam wie Trizyklika sind (Lydiard, 1995). Die Nahrungseinschränkungen (unverzichtbares Einhalten einer speziellen Tyramin-armen Diät) und die unerwünschten Wirkungen im Sinne von Hypotension, Gewichtszunahme, Schlaflosigkeit, peripheren Ödemen, Neuropathie und das Risiko der hypertensiven Krise bei serotonerger Potenzierung limitieren den Gebrauch der irreversiblen MAO-Hemmer. Moclobemid, ein reversibler Monoaminoxidase-A-Hemmer (RIMA), der sicherer ist und besser toleriert wird, konnte keine überzeugende antipanische Eigenschaft zeigen (Loerch et al., 1999; Tiller et al., 1997).

Antikonvulsiva werden eher in Kombination mit SSRIs bei Therapieresistenz empfohlen, besonders bei zusätzlicher Schlaflosigkeit, Gereiztheit oder Hypomanie (Mathew et al., 2001).

Der 5HT<sub>1A</sub>-Agonist Buspiron ist nicht wirksam bei der Behandlung der Panikstörung; selbst in der Dosierung bis 60mg zeigte er sich viel weniger wirksam als Alprazolam und nicht besser als Placebo (Sheehan et al., 1993). Jedoch scheint er in Kombination mit kognitiver Veraltentherapie als eine Art Augmentator zu dienen (Bouvard et al., 1997).

Obwohl die Verschreibung von Beta-Blockern gegen Angstsymptome weit verbreitet ist, reduzieren diese nur die vegetativen, jedoch nicht die psychischen Symptome der Angst.

Da Nebenwirkungen schon bei niedrigen Dosierungen auftreten können, profitieren Panikpatienten selten von dieser Substanzklasse (Ananth und Lin, 1986). Die Patienten könnten die durch Beta-Blocker ausgelöste Bradykardie sogar als bedrohlich empfinden, so dass diese angstausslösend wirken. Jedoch gibt es eine erste klinische Evidenz, dass Pindolol eine Rolle in der Augmentation von SSRIs bei Patienten mit Panikstörungen spielen kann (Dannon et al., 1997).

### **Spezifische Phobie**

Pharmaka wurden bisher nicht als eine Standardtherapie bei spezifischen Phobien angesehen. Eine doppelblinde, Placebo-kontrollierte Pilotstudie konnte jedoch zeigen, dass Paroxetin in der Dosierung von 20mg wirksam bei verschiedenen spezifischen Phobien (Stürme, Dunkelheit, Tiere, Höhe, Autofahren) ist (Benjamin et al., 2000). Unklar ist jedoch noch die empfohlene Dauer der Pharmakotherapie; hier betrug die Studiendauer 4 Wochen. Mehrere Fallstudien legen die Effizienz auch von anderen SSRIs wie Fluvoxamin oder Fluoxetin nahe (Abene und Hamilton, 1998; Balon, 1999).

### **Soziale Phobie**

Wie oben schon bei der Panikstörung erläutert, können Benzodiazepine auch bei der sozialen Phobie zu einer raschen Besserung der Symptomatik führen, sind jedoch wegen der Nebenwirkungen, der Entwicklung von Toleranz und Abhängigkeit sowie der Rebound-Phänomene bei Absetzen, nicht zu empfehlen, da es sich bei der sozialen Phobie meist um eine chronische Störung handelt und somit eine längere Therapiedauer wahrscheinlich ist. Zu beachten ist in diesem Zusammenhang auch die Komorbidität von Substanzabusus, Depression und Angsterkrankungen.

Obwohl einige Trizyklika möglicherweise auch bei sozialer Phobie wirksam sein können, gibt es hierzu bislang noch keine größeren kontrollierten Studien. Irreversible MAO-Hemmer, vor allem Phenelzin, werden seit langem erfolgreich bei der Behandlung dieser Störung eingesetzt und haben sich in mehreren doppel-blinden, Placebo-kontrollierten Studien als wirksam erwiesen (Gelernter et al., 1991; Heimberg et al., 1998; Liebowitz et al., 1992; Versiani et al., 1992). Therapeutisch wirksam ist Phenelzin in der Dosierung von 45-90mg/d mit sehr guten Response-Raten. Tranylcypromin, ein anderer irreversibler MAO-Hemmer, wurde weniger untersucht, soll aber ebenso effektiv wie Phenelzin sein (Versiani et al., 1988). Tranylcypromin sollte mit 10mg/d begonnen und wöchentlich um 10mg gesteigert werden bis zu maximal 60mg/d. Aufgrund der schon beschriebenen zahlreichen und schweren unerwünschten Wirkungen der irreversiblen MAO-Hemmer werden diese trotz ihrer Wirksamkeit nicht als das Medikament der ersten Wahl, sondern nur bei vorheriger Therapieresistenz empfohlen. Reversible MAO-Hemmer haben, obwohl sie für diese Indikation in Deutschland zugelassen sind, bisher zu keiner konsistent überzeugenden Wirkung geführt (Noyes et al., 1997; Schneier et al., 1998; Versiani et al., 1992). Eine Multizenterstudie konnte zeigen, dass Brofaromin, ein experimentelles Medikament, das eine Kombination

aus reversiblen MAO-A-Hemmern und 5-HT-Wiederaufnahme-Hemmern darstellt, bei sozialer Phobie wirksam ist (Fahlen et al., 1995; Lott et al., 1997; Van Vliet et al., 1991). Trotz dieser guten Ergebnisse wurde Brofaromin 1994 nicht aus Gründen der Wirksamkeit oder Sicherheit vom Markt genommen (Van Ameringen und Mancini, 2001).

SSRIs werden wegen ihrer Effizienz auch bezüglich der häufig assoziierten Komorbidität mit Depressionen und der gleichzeitig guten Verträglichkeit als die Medikamente der ersten Wahl bei sozialer Phobie angesehen. Es gibt jedoch wenig Daten über die direkte Vergleichbarkeit mit irreversiblen MAO-Hemmern.

Paroxetin ist zur Zeit das meist untersuchte SSRI bei der sozialen Phobie. Es zeigte sich in mehreren Studien überlegen gegenüber Placebo in einer Dosierung zwischen 20 und 50mg/d bei der Reduktion der sozialen Phobie und insbesondere bei Vermeidungsverhalten. (Allgulander, 1999; Baldwin et al., 1999; Liebowitz et al., 2002; Stein et al., 1998). Sowohl Fluvoxamin (150mg/d) sowie Sertralin (bis 200mg/d) und weniger häufig dokumentiert auch Fluoxetin und Citalopram zeigten in verschiedenen Studien Wirksamkeit (Blanco et al., 2002). Da das bei Panikpatienten zu Beginn einer medikamentösen Behandlung auftretende Jitterness-Syndrom bei Soziophobikern bisher nicht beschrieben ist, entsprechen die Anfangsdosen eher denen der Depressionsbehandlung. Die maximale Dosis kann jedoch auch leicht über denen bei MDE wirksamen liegen.

Beta-Blocker sind wirksam bei nicht-generalisierter sozialer Phobie, so z.B. bei Vorträgen oder anderen öffentlichen Darbietungen (Künstler, vor allem Musiker, Prüfungen etc.), um vegetative Symptome wie Schwitzen, Erröten, Tremor, trockenen Mund und Palpitationen zu unterdrücken. Sie werden 30-60 Minuten vor dem spezifischen Ereignis eingenommen (z.B. Propranolol 20-60mg). Die tägliche Einnahme über längere Zeit bei Sozialphobie hat jedoch in verschiedenen kontrollierten Studien keine bessere Wirkung gegenüber Placebo zeigen können (Falloon et al., 1981; Liebowitz et al., 1992; Turner et al., 1994).

Pande et al (1999) zeigten in einer doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie, dass das Antikonvulsivum Gabapentin in einer Dosierung von 900-3600 mg/d signifikant bei Patienten mit sozialer Phobie wirksam war. Obwohl der Wirkmechanismus nicht klar ist, führt die Substanz auf unbekannt Weise zu dosisabhängigen intrazerebralen Spiegelerehöhungen von g-Aminobuttersäure (GABA) (Petroff et al., 1996). Auch das GABA-Analogen Pregabalin wirkte in einer Placebo-kontrollierten Studie von Feltner et al. (2000) besser als Placebo.

In einer Multizenterstudie war das Antiemetikum Ondansetron, ein Serotonin(5-HT<sub>3</sub>)-Antagonist, in einer Dosierung von 0,5mg/d nach 10 Tagen Behandlung wirksamer als Placebo, wobei der Effekt sehr gering ausgeprägt war (Tancer und Uhde, 1997).

Das Antidepressivum Nefazodon, das selektiv die 5-HT<sub>2</sub>-Rezeptoren postsynaptisch blockiert und sowohl Serotoninals auch Noradrenalin-Wiederaufnahme hemmt, wurde in

mehreren offenen Studien als wirksam beurteilt (Van Ameringen et al., 1999; Worthington et al., 1998). Mirtazapin und Bupropion-SR sowie der MAO-B-Hemmer Selegilin erwiesen sich in jeweils einer Pilotstudie als effektiv (Emmanuel et al., 2000; Simpson et al., 1998; Van Vliet et al., 2000).

## **Generalisierte Angststörung**

Die früher übliche Behandlung der generalisierten Angststörung (GAD) mit Benzodiazepinen und Neuroleptika wurde durch Studien in Frage gestellt, die die Wirksamkeit von Trizyklika zeigen konnten. Eine kleine Ausnahme stellt das in Deutschland von Hausärzten häufig verschriebene Opipramol dar. Der D2-, 5HT2- und H1-Blocker mit hoher Affinität zu den Sigmarezeptoren war in einer kontrollierten Studie bei einer finalen Dosis von 200mg/d Placebo überlegen und ebenso wirksam wie Alprazolam (Möller et al., 2001). Einer Studie von Barranco und Bridger (1977) zufolge soll Hydroxyzin, das antihistaminerge, adrenolytische sowie anticholinerge Eigenschaften hat, bei 60-90% der Patienten mit GAD wirken. Der stark sedierende Effekt, der mit höheren Dosierungen einhergeht, limitiert jedoch den Gebrauch. Eine etwas jüngere Studie von Ferreri und Hantouche (1998) konnte eine gute Wirksamkeit gegenüber Placebo auch bei niedrigeren, nicht sedierenden Dosierungen zeigen.

Vorteile im Nebenwirkungsprofil sowie bessere Wirksamkeit in Placebo-kontrollierten Studien mit Imipramin (125-150mg/d) (Rickels et al., 1993), Amitriptylin (30-150mg/d) (Johnstone et al., 1980) und Doxepin (75-200mg/d) (Fieldburg et al., 1969) favorisieren den Gebrauch von Trizyklika in der Pharmakotherapie der GAD. Die anxiolytische Wirkung von Amitriptylin und Doxepin kann schon in den ersten Stunden oder Tagen nach Einnahme beginnen und die Dosierung deutlich geringer sein als bei der Behandlung von Panikstörung oder Depression. Mehrere größere Studien haben gezeigt, dass Paroxetin (20-40mg/d) in der Behandlung der GAD Placebo überlegen ist (Bellew et al., 2000; McCafferty et al., 2000; Pollack et al., 2001; Rocca et al., 1997). Zahlreiche Studien belegen die Effektivität von Venlafaxin (durchschnittlich in der Dosierung von 175mg/d) mit und ohne die sehr häufige komorbide Depression (Gelenberg et al., 2000; Hackett, 2000; Harvey et al., 2000; Rudolph et al., 1998). Die initiale Verschlechterung der Symptomatik, die zu Anfang einer Behandlung mit Antidepressiva vor allem bei Panikstörung auftreten kann, wurde im Fall von GAD bei allen genannten Antidepressiva bisher nicht beobachtet.

Bis zu diesem Zeitpunkt sind noch keine Studien mit MAO-Hemmern publiziert worden

Es konnte gezeigt werden, dass der 5-HT1A-Agonist Buspiron, ein Azapiron, eine den Benzodiazepinen und Trizyklika vergleichbare anxiolytische Aktivität hat (Napoliello und Domantay, 1991). Aufgrund des fehlenden Missbrauchs- und Abhängigkeitspotenzials sowie des günstigen Nebenwirkungsprofils wird Buspiron in einer Dosierung von 15-30mg pro Tag als Medikament der ersten Wahl bei GAD angesehen. Ähnlich den Antidepressiva muss man bei der Behandlung mit Buspiron einen verspäteten Wirkungseintritt beachten. Darüber hinaus

gibt es einen positiven Effekt von Buspiron auf eine durch Absetzen von Benzodiazepinen induzierte Rebound-Angst sowie die Entzugssymptome (Delle Chiaie et al., 1995). Allerdings berichten Patienten, die mit Benzodiazepinen vorbehandelt wurden, häufig über eine subjektiv geringere Wirksamkeit von Buspiron. Ob Gepiron, ein potenter partieller 5HT1A-Agonist, eine Rolle in der Zukunft spielen wird, muss noch in weiteren Studien untersucht werden (Rickels et al., 1997).

Die Zulassung für alle Kava-Kava-haltigen Arzneimittel, welche rezeptfrei erhältlich waren und entsprechend häufig bei generalisierter Angststörung eingenommen wurden, ist im Juni 2002 vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte widerrufen worden. Zuvor war es bei mehreren Patienten, die diese Präparate über längere Zeit hinweg eingenommen hatten, zu schweren Hepatitiden gekommen.

## **Posttraumatische Belastungsstörung (PTSD)**

Die Hypothese, dass eine frühe Gabe von Benzodiazepinen bei Überlebenden von Traumen einer PTSD vorbeugen kann, war in einer prospektiven Studie von Gelpin et al. (1996) nicht zu verifizieren. Jedoch könnte eine noch frühere pharmakologische Intervention innerhalb von Stunden und nicht erst Tagen nach dem Ereignis notwendig sein. Ob eine frühe Hydrocortisongabe zum Ausgleich der bei PTSD-Patienten vermuteten Aktivierung des Stresshormonsystems eine Therapiemöglichkeit darstellt, ist bisher noch nicht nachgewiesen.

Aufgrund der Hypothese, dass traumatische Erlebnisse limbische Strukturen sensitivieren oder prägen (kindling), wurden Antikonvulsiva (Anti-kindling-Substanzen) auf ihre Wirksamkeit bei PTSD untersucht. Mehrere Kasuistiken sowie offene Studien legen die Wirksamkeit von Carbamazepin, Valproat und Lamotrigin nahe, jedoch nicht auf alle drei Symptomkomplexe (wiederholtes Erleben des Traumas, Vermeidungsverhalten sowie emotionaler Rückzug und der Zustand vegetativer Übererregtheit) (Clark et al., 1999; Fesler, 1991; Ford, 1996; Hertzberg et al., 1999; Keck et al., 1992; Lipper et al., 1986; Wolf et al., 1988). In einer kürzlich veröffentlichten offenen Studie führte Topiramamat unterhalb der anti-epileptisch wirksamen Dosierungen zu einer schnellen Therapiereponse in allen 3 Symptombereichen (Berlant et al., 2002).

In mehreren doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studien konnten die positiven Effekte von TCAs und MAOIs demonstriert werden, obwohl keine Behandlung zu einer Remission in allen Symptombereichen führte. Amitriptylin in einer Dosierung bis zu 300mg/d (Davidson et al., 1993) und Imipramin in ähnlicher Dosierung (Kosten et al., 1991) waren Placebo überlegen und führten zu einer globalen Besserung, jedoch war Amitriptylin, was die Intrusionen, und Imipramin, was Vermeidung und emotionalen Rückzug betrifft, nicht wirksam. Von den MAOIs wurde besonders Phenelzin in Dosierungen von 15-75 mg/d getestet. Zusammengefasst ergibt sich, dass MAOIs das klinische Bild einer PTSD verbessern, wobei eher die Intrusionen, Alpträume und Flashbacks und nicht der Zustand vegetativer Übererregbarkeit, der emotionale Rückzug und das Vermeidungsverhalten reduziert werden.

(Kosten et al, 1991; Friedman, 1998). Jedoch ist die Behandlung mit MAOIs nicht unproblematisch, einerseits wie schon beschrieben wegen der zahlreichen schweren Nebenwirkungen und andererseits aufgrund des bei der PTSD häufig komorbiden Substanzmissbrauchs und der sich daraus ergebenden gefährlichen Interaktionen.

Auch bei der Pharmakotherapie der PTSD sind SSRIs nicht nur wegen ihres günstigen Nebenwirkungsprofils den anderen Antidepressiva vorzuziehen. Sowohl bei Sertralin (50-200 mg/d) als auch bei Paroxetin (20-50 mg/d) konnte die Effektivität durch zahlreiche Placebo-kontrollierte Studien bewiesen werden, in einigen Studien sogar über alle Symptombereiche hinweg (Brady et al., 2000; Davidson et al., 2001; Marshall et al., 2001; Rapaport et al., 2002; Tucker et al., 2001). Die Wirksamkeit von Fluoxetin (60mg) über alle Symptomcluster konnte in verschiedenen doppelblinden Placebo-kontrollierten Studien gezeigt werden; die von Fluvoxamin und Citalopram wurde ebenso in verschiedenen Open-label-Studien vorgeschlagen (Connor et al., 1999; De Boer et al., 1992; Khouzam et al., 2001; Seedat et al., 2000). Studien, die Kriegsveteranen einbezogen, haben jedoch keine eindeutigen Effekte der SSRIs zeigen können, so dass wahrscheinlich auch die Art des Traumas oder das Geschlecht eine Rolle für das pharmakologische Antwortverhalten spielen (Kessler et al., 1995). Mehrere offene Studien mit Nefazodon (300-600mg/d) bei Kriegsveteranen konnten eine Wirksamkeit bei allen 3 Symptomclustern zeigen, jedoch hatten auch hier die zivilen PTSD-Patienten höhere Response-Raten (Garfield et al., 2001; Hildago et al., 1999). Generell ist zu beachten, dass der therapeutische Effekt erst deutlich später als in der Depressionsbehandlung einsetzen kann (u.U. 2-9 Monate).

### **Dauer der Therapie**

Obwohl effektive und gut verträgliche Behandlungsstrategien ohne Abhängigkeitsrisiko entwickelt wurden, sollte die Pharmakotherapie der Angststörungen im Allgemeinen in eine multimodale Therapie, die auch durch psychoedukative, psychotherapeutische und soziotherapeutische Aspekte gekennzeichnet ist, eingebettet sein. Für jeden Patienten sollte ein individueller Therapieplan erstellt werden, der auch Komorbiditäten, frühere Behandlungsversuche und den Schweregrad berücksichtigt.

Angststörungen tendieren generell zu einem chronischen Verlauf. Daher sollte die Behandlungsdauer über die Besserung der akuten Symptomatik hinausgehen. Es gibt jedoch wenig kontrollierte Studien über pharmakologische Behandlungen, die länger als 6 Monate dauern. Mavissakalian und Perel (1992) konnten zeigen, dass die Rückfallrate bei Patienten mit Panikstörung, die 18 Monate lang mit Imipramin behandelt wurden, im Vergleich zu 6 Monaten Behandlung signifikant geringer war. In einer aktuellen Studie (Mavissakalian und Perel, 2002) widerlegten sie jedoch den protektiven Effekt einer Erhaltungstherapie über 6 Monate hinaus. Die Rückfallrate nach 12 und 30 Monaten Behandlung unterschied sich nicht signifikant von der der 6-monatigen Behandlung. Ob die Dosierung während der Erhaltungstherapie schrittweise

reduziert werden kann, wie von Mavissakalian und Perel (1995) vorgeschlagen wurde, oder ob man die Dosis der akuten Behandlungsphase wie auch in der Erhaltungstherapie der Depression beibehält, muss noch weiter untersucht werden.

### **Empfehlung**

Empfohlen wird eine Mindestbehandlung von 6 Monaten bis zu einem Jahr nach Remission und ein vorsichtiges Ausschleichen bei Absetzversuchen.

Es gibt keine standardisierten Behandlungsstrategien im Fall von Non-Response unter einer etablierten Pharmakotherapie. Mögliche Ursachen für ein Nichtansprechen können in der Pharmakologie (Dosis, Dauer der Therapie, Plasmaspiegel), den psychosozialen Umständen sowie in den psychiatrischen oder somatischen Komorbiditäten gefunden werden. Falls eine Dosissteigerung des jeweiligen Präparates nicht toleriert wird und zu keinem befriedigendem Ergebnis führt, sollte zu einer anderen Substanzklasse gewechselt werden. Wenn dies auch zu keinem Erfolg führt, könnte eine Kombinationstherapie/Augmentation wirksam sein (Cave! Keine Kombination von MAO und SSRI). Insbesondere bei Nichtansprechen auf eine adäquate Psychopharmakotherapie sollte auch immer überlegt werden, ob nicht verhaltenstherapeutische Therapieansätze stärker genutzt werden können.

### **Zukunftsperspektiven**

Die sehr gute Effektivität der Benzodiazepine (BDZ) unterstreicht die Rolle des GABA-A Rezeptorkomplexes bei Angststörungen. Unterstützt durch tierexperimentelle Daten wurden spezifische Agonisten des Alpha-2-GABA-A-Rezeptorsubtyps entwickelt, die bei gleicher Wirksamkeit weniger Missbrauchs-, Toleranz- und Abhängigkeitspotenzial als die Benzodiazepine haben sollen (Mohler et al., 2002).

Vigabatrin wirkt GABA-erg durch irreversible Hemmung der GABA-Transaminase – bei Cholezystokinin-Tetrapeptid (CCK-4)-induzierten Panikattacken ist es antipanic wirksam (Zwanzger et al., 2001). In einer Placebo-kontrollierten Studie konnten positive Effekte des GABA-Analogons Gabapentin bei Panikstörung demonstriert werden (Pande et al., 2000). Inwiefern eine Modulation GABA-A-Rezeptor-modulierender neuroaktiver Steroide einen neuen Behandlungsansatz darstellt, wird intensiv untersucht werden, da es neue Befunde gibt, die eine zentrale Rolle dieser Steroide bei Panikattacken beschreiben (Ströhle et al., in press).

Zusätzlich zu einer GABA-ergen Komponente der Anxiolyse ergibt sich durch die Wirksamkeit der SSRIs eine serotonerge. Zur Zeit ist eine große Anzahl an speziellen 5-HT-Agonisten in der Entwicklung und klinischen Evaluation - so zeigt sich zum Beispiel Gepiron, ein partieller 5-HT<sub>1A</sub>-Agonist, effektiv bei GAD (Rickels et al., 1997; Kunovac und Stahl, 1995). Es wurden auch positive Effekte des 5HT<sub>3</sub>-Antagonisten Ondansetron bei Panikstörung beschrieben – bisher jedoch ohne Placebo-Kontrolle (Schneier et al., 1996).

In den letzten Jahren wurde die Bedeutsamkeit der Neuropeptide als Neurotransmitter und Neuromodulatoren der

Angstreaktion herausgearbeitet (Keck und Holsboer, 2001; Landgraf, 2001). Studien mit verschiedenen Liganden der spezifischen Neuropeptide sind mit unterschiedlichen Resultaten zunächst auf tierexperimenteller und in geringerem Umfang auch auf klinischer Ebene bereits durchgeführt worden. So enttäuschten zunächst Antagonisten des Cholezystokinin-B-Rezeptors in verschiedenen doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studien bei Panikstörung und GAD (Adams et al., 1995; Kramer et al., 1995). Allerdings bestand einerseits Unklarheit über die Bioverfügbarkeit der Substanzen, andererseits könnten die Dosierungen zu niedrig gewählt worden sein. Im Tiermodell zeigten sich sowohl nonpeptidgerge CRH-Antagonisten, Vasopressin-V1b-Antagonisten als auch Agonisten des Neuropeptids Y-1-Rezeptor anxiolytisch, jedoch gibt es hierzu noch keine klinischen Studien bei Angststörungen (Griebel, 1999; Griebel et al., 2002; Keck et al., 2001, in press; Silva et al., 2002). Der Substanz-P-Antagonist MK-869 und der CRH-Antagonist R121919 bewirkten eine deutliche Angstreduktion bei depressiven Patienten, in einer doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie bzw. in einer vorzeitig beendeten Studie (Kramer et al., 1998; Nutt et al., 1998; Zobel et al., 2000). Agonisten des atrial-natriuretischen Peptids zeigten sowohl in tierexperimentellen (Ströhle et al. 1997) Befunden als auch im Humanmodell bei CCK-4-Paradigma (Ströhle et al., 2001; Wiedemann et al., 2001) anxiolytische Effekte; sie sind jedoch bislang für eine längerfristige Gabe ungeeignet, da nonpeptidgerge Agonisten bislang nicht verfügbar sind. In der Zukunft werden möglicherweise Fortschritte auf dem Gebiet der Genetik neue Strategien im Sinne einer individuell auf den Patienten zugeschnittenen Pharmakotherapie oder einer spezifischen Rezeptormodulation auf molekulargenetischer Ebene ermöglichen (Holsboer, 2001; Müller et al., 2002).

## Literatur

- Abene MV, Hamilton JD: Resolution of fear of flying with fluoxetine treatment. *J Anxiety Disord* 1998;12:599-603
- Adams JB, Pyke RE, Costa J, Cutler NR, Schweizer E, Wilcox CS, Wisselink PG, Greiner M, Pierce MW, Pande AC: A double-blind, placebo-controlled study of a CCK-B receptor antagonist, CI-988, in patients with generalized anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1995;15:428-434
- Allgulander C: Paroxetine in social anxiety disorder: A randomized placebo-controlled study. *Acta Psychiatr Scand* 1999;100:193-198
- Ananth J, Lin KM: Propranolol in psychiatry. *Neuropsychobiology* 1986;15:20-27
- Andersch JC, Rosenberg NK, Kullingsjo H: Efficacy and safety of alprazolam, imipramine and placebo in the treatment of panic disorder. A Scandinavian multicenter study. *Acta Psychiatr Scand* 1991;365 (suppl.):18-27
- Aronson TA: A naturalistic study of imipramine in panic disorder and agoraphobia. *Am J Psychiatry* 1987;144:1014-1019
- Bakker A, van Balkom AJLM, Spinhoven P: SSRIs vs. TCAs in the treatment of panic disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2002;106:163-167
- Baldwin D, Bobes J, Stein DJ, Scharwachter I, Faure M: Paroxetine in social phobia/social anxiety disorder. Randomized, double-blind, placebo-controlled study. Paroxetine Study Group. *Br J Psychiatry* 1999;175:120-126
- Ballenger JC, Burrows, GD, Dupont RL Jr, Lesser IM, Noyes R Jr, Pecknold JC, Rifkin A, Swinson RP: Alprazolam in panic disorder and agoraphobia: results from a multicenter trial: I. Efficacy in short term treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45:413-422
- Balon R: Fluvoxamine for phobia of storms. *Acta Psychiatr Scand* 1999;100:244-246
- Barranco SF, Bridger W: Treatment of anxiety with oral hydroxyzine: an overview. *Curr Ther Res* 1977;22:217-227
- Bellew KM, McCafferty JP, Iyengar M: Paroxetine treatment of GAD: A double-blind, placebo-controlled trial. 153<sup>rd</sup> Annual Meeting of the American Psychiatric Association 2000
- Benjamin J, Ben-Zion TZ, Karbofsky E, Dannon P: Double-blind placebo-controlled pilot study of paroxetine for specific phobia. *Psychopharmacology* 2000;149:194-196
- Benkert O, Hippus H: *Kompendium der psychiatrischen Pharmakotherapie*. 2.Aufl. Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 2000, 229
- Berlant J, van Kammern DP: Open-label Topiramate as primary or adjunctive therapy in chronic civilian posttraumatic stress disorder: a preliminary report. *J Clin Psychiatry* 2002;63:15-20
- Blanco C, Antia SX, Liebowitz MR: Pharmacotherapy of social anxiety disorder. *Biol Psychiatry* 2002;51:109-120
- Bouvard M, Mollard E, Guerin J, Cottreaux J: Study and course of the psychological profile in 77 patients expressing panic disorder with agoraphobia after cognitive behaviour therapy with or without buspirone. *Psychother Psychosom* 1997;66:27-32
- Boyer W: Serotonin uptake inhibitors are superior to imipramine and alprazolam in alleviating panic attacks: a meta analysis. *Int Clin Psychopharm* 1995;10:45-49
- Brady K, Pearlstein T, Asnis GM, Baker D, Rothbaum B, Silkes CR, Farfel GM: Efficacy and safety of sertraline treatment of post-traumatic stress disorder: A randomized controlled trial. *JAMA* 2000;283:1837-1844
- Chouinard G, Labonte A, Fontaine R: New concepts in benzodiazepine therapy: rebound anxiety and new indications for the more potent benzodiazepines. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1983;7:669-673
- Clark RD, Canive JM, Calais LA, Qualls CR, Tuason VB: Divalproex in posttraumatic stress disorder: an open-label clinical trial. *J Trauma Stress* 1999;12:395-401
- Connor KM, Sutherland SM, Tupler LA, Malik ML, Davidson JR: Fluoxetine in post-traumatic stress disorder. Randomized, double-blind study. *Br J Psychiatry* 1999;175:17-22
- Dannon PN, Hirschmann S, Kindler S, Iancu T, Dolberg OT, Grunhaus LJ: Pindolol augmentation in the treatment of resistant panic disorder: A double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharm* 1997;7/suppl 2/:231
- Davidson J, Pearlstein T, Londeborg P, Brady KT, Rothbaum B, Bell J, Maddock R, Hegel MT, Farfel G: Efficacy of sertraline in preventing relapse of posttraumatic stress disorder: Results of a 28-week double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2001;158:1974-1981
- Davidson JR, Kudler HS, Saunders WB, Erickson L, Smith RD, Stein RM, Lipper S, Hammett EB, Mahoney SL, Cavenar JO Jr: Predicting response to Amitriptyline in post-traumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 1993;150:1024-1029
- De Beurs E, van Balkom AJLM, Lange A, Koele P, van Dyck R: Treatment of panic disorder with agoraphobia: Comparison of fluvoxamine, placebo, and psychological panic management combined with exposure and of exposure in vivo alone. *Am J Psychiatry* 1995;152:683-691
- De Boer M, Op den Velde W, Falger PJ, Hovens JF, De Groen JH, Van Duijn H: Fluvoxamine treatment of chronic PTSD: A pilot study. *Psychother Psychosom* 1992;57:158-163
- Delle Chiaie R, Pancheri P, Casacchio M, Stratta P, Kotzalidis GD, Zibellini M: Assessment of the efficacy of buspirone in patients affected by generalized anxiety disorder, shifting to buspirone

- from prior treatment with lorazepam: a placebo-controlled, double-blind study. *J Clin Psychopharmacol* 1995;15:12-19
- Den Boer JA, Westenberg HGM: Serotonin function in panic disorder: a double – blind controlled study with fluvoxamine and ritanserine. *Psychopharmacology* 1990; 105: 85-94
- Emmanuel NP, Brawman-Mintzer O, Morton WA, Book SW, Johnson MR, Lorberbaum JP, Ballenger JC, Lydiard RB: Bupropion-SR in the treatment of social phobia. *Depress Anxiety* 2000;12: 111-113
- Fahlen T, Nilsson HL, Borg K, Humble M, Pauli U: Social phobia: The clinical efficacy and tolerability of the monoamine oxidase-A and serotonin uptake inhibitor brofaromine. *Acta Psychiatr Scand* 1995;92:351-358
- Falloon IR, Lloyd GG, Harpin R: The treatment of social phobia: real-life rehearsal with non-professional therapists. *J Nerv Ment Dis* 1981;169:180-184
- Feighner JP, Entsuah AR, McPherson MK: Efficacy of once-daily venlafaxine extended release (XR) for symptoms of anxiety in depressed outpatients. *J Affect Disord* 1998;47:55-62
- Feltner DE, Pollack MH, Davidson JRT: A placebo-controlled study of pregabalin in the treatment of social phobia. *Programs and Abstracts of the Anxiety Disorders of America's 20<sup>th</sup> Annual Conference*. Washington 2000
- Ferreri M, Hantouche EG: Recent clinical trials of hydroxyzine in generalized anxiety disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1998; suppl 393: 102-108
- Fesler FA: Valproate in combat-related posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry* 1991;52:361-364
- Fieldburg JM, Mowbray RM, Davies B: Trial of an anti-anxiety compound doxepin (Sinequan). *Psychopharmacologia* 1969; 15:134-143
- Ford N: The use of anticonvulsants in posttraumatic stress disorder: case study and overview. *J Trauma Stress* 1996;9:857-863
- Friedman MJ: Current and future drug treatment for posttraumatic stress disorder patients. *Psychiatry Ann* 1998;28:461-468
- Garfield DAS, Fichtner CG, Leveroni C, Mahableshwarkar A: Open trial of Nefazodone for combat veterans with posttraumatic stress disorder. *Journal of Traumatic Stress* 2001;14:453-460
- Gelenberg AJ, Lydiard RB, Rudolph RL, Aguiar L, Haskins JT, Salinas E: Efficacy of venlafaxine extended-release capsules in nondepressed outpatient with generalized anxiety disorder: a 6-month randomized controlled trial. *JAMA* 2000;283:3082-3088
- Gelernter CS, Uhde TW, Cimboric P, Arnkoff DB, Vittone BJ, Tancer ME, Bartko JJ.: Cognitive behavioral and pharmacological treatment of social phobia: A controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:938-945
- Gelpin E, Bonne O, Peri T, Brandes D, Shalev AY: Treatment of recent trauma survivors with benzodiazepines: a prospective study. *J Clin Psychiatry* 1996;57:390-394
- Geriacioti TD: Venlafaxine treatment of panic disorder: a case series. *J Clin Psychiatry* 1995;56:408-410
- Griebel G: Is there a future for neuropeptide receptor ligands in the treatment of anxiety disorders? *Pharmacol Ther* 1999;82:1-61
- Griebel G, Simiand J, Serradeil-Le Gal C, Wagnon J, Pascal M, Scatton B, Maffrand JP, Soubrie P: Anxiolytic- and antidepressant-like effects of the non-peptide vasopressin V1b receptor antagonist, SSR149415, suggest an innovative approach for the treatment of stress-related disorders. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:6370-6375
- Hackett D: Venlafaxine XR in the treatment of anxiety. *Acta Psychiatr Scand* 2000;102:33-35
- Harvey AT, Rudolph RJ, Preskorn SH: Evidence of the dual mechanisms of action of venlafaxine. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:503-509
- Heimberg RG, Liebowitz MR, Hope DA, Schneier FR, Holt CS, Welkowitz LA, Juster HR, Campeas R, Bruch MA, Cloitre M, Fallon B, Klein DF: Cognitive-behavioral group therapy versus phenelzine in social phobia: 12-week outcome. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:1133-1141
- Hertzberg MA, Butterfield MI, Feldman ME, Beckham JC, Sutherland SM, Connor KM, Davidson JR: A preliminary study of lamotrigine for the treatment of posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 1999;45:1226-1229
- Hildago R, Hertzberg MA, Mellmann T, Petty F, Tucker P, Weisler R, Zisook S, Chen S, Churchill E, Davidson J: Nefazodone in post-traumatic stress disorder: results from six open-label trials. *Int Clin Psychopharmacol* 1999;14:61-68
- Holsboer F: Prospects for antidepressant drug discovery. *Biol Psychol* 2001;57:47-65
- Johnstone EC, Cubbingham Owens DG, Frith CD, McPherson K, Dowie C, Riley G, Gold A: Neurotic illness and its response to anxiolytic and antidepressant treatment. *Psychol Med* 1980;10: 321-328
- Keck ME, Holsboer F: Hyperactivity of CRH neuronal circuits as a target for therapeutic interventions in affective disorders. *Peptides* 2001;22:835-844
- Keck ME, Welt T, Müller MB, Uhr M, Ohl F, Wigger A, Toschi N, Holsboer F, Landgraf R: Reduction of hypothalamic vasopressinergic hyperdrive contributes to clinically relevant behavioral and neuroendocrine effects of chronic paroxetine treatment in a psychopathological rat model. *Neuropsychopharmacology* 2002 (in press)
- Keck ME, Welt T, Wigger A, Renner U, Engelmann M, Holsboer F, Landgraf R: The anxiolytic effect of the CRH(1) receptor antagonist R121919 depends on innate emotionality in rats. *Eur J Neurosci* 2001;3:373-380
- Keck PE Jr, McElroy SL, Friedman LM: Valproate and carbamazepine in the treatment of panic and posttraumatic stress disorders, withdrawal states and behavioural dyscontrol syndromes. *J Clin Psychopharmacol* 1992;12:36-41
- Kessler RC, Sonnega A, Bromet E, Hughes M, Nelson CB: Posttraumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52:1048-1060
- Khousam HR, el Gabalawi F, Donnelly NJ: The clinical experience of citalopram in the treatment of post-traumatic stress disorder: a report of two Persian Gulf War veterans. *Mil Med* 2001;166: 921-923
- Klein DF: Delineation of two drug-responsive anxiety syndromes. *Psychopharmacol* 1964;5:397-408
- Klein DF, Fink M: Psychiatric reaction patterns to imipramine. *Am J Psychiatry* 1962;119:432-438
- Kosten TR, Frank JB, Dan E, McDougale CJ, Giller EL Jr: Pharmacotherapy for post-traumatic stress disorder using phenelzine or imipramine. *J Nerv Ment Dis* 1991;179:366-370
- Kramer MS, Cutler NR, Ballenger JC, Patterson WM, Mendels A, Chenault A, Shrivastava R, Mattzura-Wolfe D, Lines C, Reines S: A placebo-controlled trial of L-365, 260, a CCK-B antagonist, in panic disorder. *Biol Psychiatry* 1995;37:462-466
- Kramer MS, Cutler N, Feighner J, Shrivastava R, Carman J, Sramek JJ, Reines SA, Liu G, Snively D, Wyatt-Knowles E, Hale JJ, Mills SG, MacCoss M, Swain CJ, Harrison T, Hill RG, Hefti F, Scolnick EM, Cascieri MA, Chicchi GG, Sadowski S, Williams AR, Hewson L, Smith D, Carlson E, Hargreaves RJ, Rupniak NM: Distinct mechanism for antidepressant activity by blockade of central substance P receptors. *Science* 1998;281:1640-1645
- Landgraf R: Neuropeptides and anxiety-like behavior. *Endocrine Journal* 2001;48:517-533



- Lecrubier Y, Bakker A, Dunbar G, Judge R und the Collaborative Paroxetine Panic Study Investigators: A comparison of paroxetine, clomipramine and placebo in the treatment of panic disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1997;95:145-152
- Lee KC, Feldman MD, Finley PR: Beyond depression: Evaluation of newer indications and off-label uses for SSRIs. *Formulary* 2002;37:240-251
- Lepola UM, Wade AG, Leinonen EV, Koponen HJ, Frazer J, Sjodin I, Penttinen JT, Pedersen T, Lehto HJ: A controlled, prospective, 1-year trial of citalopram in the treatment of panic disorder. *J Clin Psychiatry* 1998;59:528-534
- Liebowitz MR: Antidepressants in panic disorder. *Br J Psychiatry* 1989;155:46-52
- Liebowitz MR: Panic disorder as a chronic illness. *J Clin Psychiatry* 1997;58/suppl 13/5-8
- Liebowitz MR, Schneier F, Campeas R, Hollander E, Hatterer J, Fyer A, Gorman J, Papp L, Davies S, Gully R: Phenelzine versus atenolol in social phobia. A placebo controlled comparison. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:290-300
- Liebowitz MR, Stein MB, Tancer M, Carpenter D, Oakes R, Pitts CD: A randomized, double-blind, fixed-dose comparison of paroxetine and placebo in the treatment of generalized social anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 2002; 63:66-74
- Lipper S, Davidson JR, Grady TA, Edinger JD, Hammett EB, Mahorney SL, Cavenar JO Jr: Preliminary study of carbamazepine in posttraumatic stress disorder. *Psychodomatics* 1986;27:849-854
- Loerch B, Graf-Morgenstern M, Hautzinger M, Schlegel S, Hain C, Sandmann J, Benkert O: Randomized placebo-controlled trial of moclobemide, cognitive-behavioral therapy and their combination in panic disorder with agoraphobia. *Br J Psychiatry* 1999; 174: 205-212
- Lott M, Greist JH, Jefferson JW, Kobak KA, Katzelnick DJ, Katz RJ, Schaettle SC: Brofaromine in social phobia: A multicenter, placebo-controlled, double-blind study. *J Clin Psychopharmacol* 1997;17:255-260
- Lydiard RB: Drug treatment of panic disorder. Hypnotics and Anxiolytics. *Baillieres Clin Psychiatry* 1995;1:427-446
- Marshall RD, Beebe KL, Oldham M, Zaninelli R: Efficacy and safety of paroxetine treatment for chronic PTSD: A fixed-dose, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2001;158:1982-1988
- Martenyi F, Brown EB, Zhang H, Prakash A, Koke SC: Fluoxetine versus placebo in posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry* 2002;63:199-206 (kein Zitat im Text)
- Mathew SJ, Coplan JD, Gorman JM: Management of treatment refractory panic disorder. *Psychopharmacol Bull* 2001;35:97-110
- Matusz W, Jack E: The drug treatment of panic disorder. *Psychiatr Med* 1991;9:215-243
- Mavissakalian M, Perel JM: Protective effects of imipramine maintenance treatment in panic disorder with agoraphobia. *Am J Psychiatry* 1992;149:1053-1057
- Mavissakalian M, Perel JM: Imipramine treatment of panic disorder with agoraphobia: Dose ranging and plasma level-response relationships. *Am J Psychiatry* 1995;152:673-682
- Mavissakalian M, Perel JM: Duration of imipramine therapy and relapse in panic disorder with agoraphobia. *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22: 294-299
- McCafferty JP, Bellew KM, Zaninelli R: Paroxetine is effective in the treatment of generalized anxiety disorder: Results from a randomized placebo-controlled flexible dose study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2000;10:348
- Modigh K, Westberg P, Erikson E: Superiority of clomipramine over imipramine in the treatment of panic disorder: a placebo controlled trial. *J Clin Psychopharmacol* 1992;12:251-261
- Möller HJ, Volz HP, Reimann IW, Stoll KD: Opipramol for the treatment of generalized anxiety disorder: a placebo-controlled trial including an alprazolam-treated group. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21:59-65
- Mohler H, Fritschy JM, Rudolph U : A new benzodiazepine pharmacology. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;300:2-8
- Müller M, Holsboer F, Keck ME: Genetic modification of corticosteroid receptor signalling: novel insights into pathophysiology and treatment strategies of human affective disorders. *Neuropeptides* 2002;36:117-131
- Napoliello MJ, Domantay AG: Buspirone: a world-wide update. *Br J Psychiatry* 1991;159/suppl 12/40-44
- Noyes R Jr, Moroz G, Davidson JR, Liebowitz MR, Davidson A, Siegel J, Bell J, Cain JW, Curlik SM, Kent TA, Lydiard RB, Mallinger AG, Pollack MH, Rapaport M, Rasmussen SA, Hedges D, Schweizer E, Uhlenhuth EH : Moclobemide in social phobia: A controlled dose-response trial. *J Clin Psychopharmacol* 1997;17:247-254
- Nutt DJ: Substance P antagonist: a new treatment for depression? *Lancet* 1998;352:1644-1646
- Nutt DJ, Bell CJ, Potokar JP: Drug treatment of chronic anxiety. *Pharmacological Management of Chronic Psychiatric Disorders. Baillieres Clin Psychiatry* 1995;1:565-594
- Oehrenberg S, Christiansen PE, Behnke K, Borup AC, Severin B, Soegaard J, Calberg H, Judge R, Ohrstrom JK, Manniche PM: Paroxetine in the treatment of panic disorder. *Br J Psychiatry* 1995;167:374-379
- Pande AC, Davidson JR, Jefferson JW, Janney CA, Katzelnick DJ, Weisler RH, Greist JH, Sutherland SM: Treatment of social phobia with gabapentin: A placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 1999;19:341-348
- Pande AC, Pollack MH, Crockatt J, Greiner M, Chouinard G, Lydiard RB, Taylor CB, Dager SR, Shiovitz T: Placebo controlled study of gabapentin treatment of panic disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20:467-471
- Papp LA, Coplan JD, Martinez JM, de Jesus M, Gorman JM: Efficacy of open-label nefazodone treatment in patients with panic disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20:544-546
- Papp LA, Sinha SS, Martinez JM, Coplan JD, Amchin J, Gorman JM: Low-dose venlafaxine treatment in panic disorder. *Psychopharmacol Bull* 1998;34:207-209
- Pecknold JC, Swinson RP, Kuch K, Lewis CP: Alprazolam in panic disorder and agoraphobia: results from a multicenter trial. III. Discontinuation effects. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:429-436
- Petroff OA, Rothman DL, Behar KL, Lamoureaux D, Mattson RH: The effect of gabapentin on brain gamma-aminobutyric acid in patients with epilepsy. *Ann Neurol* 1996;39:59-99
- Pohl RB, Wolkow RM, Clary CM: Sertraline in the treatment of panic disorder: A double-blind multicenter trial. *Am J Psychiatry* 1998;155:1189-1195
- Pollack MH, Otto MW, Worthington JJ, Manfro GG, Wolkow R: Sertraline in the treatment of panic disorder: A flexible-dose multicenter trial. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 1010-1016
- Pollack MH, Worthington JJ 3rd, Otto MW, Maki KM, Smoller JW, Manfro GG, Rudolph R, Rosenbaum JF: Venlafaxine for panic disorder: results from a double-blind, placebo-controlled study. *Psychopharmacol Bull* 1996;32:667-670
- Pollack MH, Zaninelli R, Goddard A, McCafferty JP, Bellew KM, Burnham DB, Iyengar MK: Paroxetine in the treatment of generalized anxiety disorder: results of a placebo controlled flexible-dosage trial. *J Clin Psychiatry* 2001;62:350-357
- Rapaport MH, Endicott J, Clary CM: Posttraumatic stress disorder and quality of life: Results across 64 weeks of sertraline treatment. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 59-65

- Rickels K, Schweizer E: Benzodiazepines for the treatment of panic attacks: a new look. *Psychopharmacol Bull* 1986; 22: 93-99
- Rickels K, Drowning R, Schweizer E, Hassman H: Antidepressants for the treatment of generalized anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:884-895
- Rickels K, Schweizer E, DeMartinis N, Mandos I, Mercker C: Gepirone and diazepam in generalized anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1997;17:272-277
- Rickels K, Schweizer E, Weiss S, Zavodnick S: Maintenance drug treatment for panic disorder: II. Short- and long-term outcome after drug taper. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:61-68
- Rocca P, Fonzo V, Scotta M, Zanalda E, Ravizza L: Paroxetine efficacy in the treatment of generalized anxiety disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1997;95:444-450
- Rudolph RL, Entsuah R, Chitra R: A meta-analysis of the effects of venlafaxine on anxiety associated with depression. *J Clin Psychopharmacol* 1998;18:136-144
- Sargant W, Dally P: treatment of anxiety states by antidepressant drugs. *Br Med J* 1962;1:6-9
- Schneier FR, Garfinkel R, Kennedy B, Campeas R, Fallon B, Marshall R, O'Donnell L, Hogan T, Liebowitz MR: Ondansetron in the treatment of panic disorder. *Anxiety* 1996;2:199-202
- Schneier FR, Goetz D, Campeas R, Fallon B, Marshall R, Liebowitz MR: Placebo controlled trial of moclobemide in social phobia. *Br J Psychiatry* 1998;172:70-77
- Seedat S, Stein DJ, Emsley RA: Open trial of citalopram in adults with post-traumatic stress disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2000;3:135-140
- Sheehan DV, Raj AB, Harnett-Sheehan K, Soto S, Knapp E: The relative efficacy of high-dose buspirone and alprazolam in the treatment of panic disorder: a double-blind placebo-controlled study. *Acta Psychiatr Scand* 1993;88:1-11
- Silva AP, Cavadas C, Grouzmann E: Neuropeptide Y and its receptors as potential therapeutic drug targets. *Clin Chim Acta* 2002;326:3-25
- Simpson HB, Schneier FR, Marshall RD, Campeas RB, Vermes D, Silvestre J, Davies S, Liebowitz MR: Low-dose selegiline (L-Deprenyl) in social phobia. *Depress Anxiety* 1998;7:126-129
- Stein MB, Liebowitz MR, Lydiard RB, Pitts CD, Bushnell W, Gergel I: Paroxetine treatment of generalized social phobia (social anxiety disorder): a randomized, controlled trial. *JAMA* 1998; 280: 708-713
- Stewart DE: Hepatic adverse reactions associated with nefazodone. *Can J Psychiatry* 2002;47:375-377
- Ströhle A, Ehrenthal HD: Nefazodone may increase anxiety in panic disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22:95-96
- Ströhle A, Kellner M, Holsboer F, Wiedemann K: Anxiolytic activity of atrial natriuretic peptide in patients with panic disorder. *Am J Psychiatry* 2001;158:1514-1516
- Ströhle A, Jahn H, Montkowski A, Liebsch G, Boll E, Landgraf R, Holsboer F, Wiedemann K: Central and peripheral administration of atriopeptin is anxiolytic in rats. *Neuroendocrinology* 1997; 65:210-215
- Ströhle A, Romeo E, di Michele F, Pasini A, Hermann B, Gajewsky G, Holsboer F, Rupprecht R: Induced panic attacks shift GABA<sub>A</sub> receptor modulatory neuroactive steroid composition in patients with panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* (in press)
- Tancer ME, Uhde TW: Role of serotonin drugs in the treatment of social phobia. *J Clin Psychiatry* 1997;58:50-4
- Tiller JW, Bouwer C, Behnke K: Moclobemide for anxiety disorders: a focus on moclobemide for panic disorders. *Intern Clin Psychopharmacol* 1997;12:27-30
- Tucker P, Zaninelli R, Yehuda R, Ruggiero L, Dillingham K, Pitts CD: Paroxetine in the treatment of chronic posttraumatic stress disorder: Results of a placebo-controlled, flexible-dosage trial. *J Clin Psychiatry* 2001;62:860-868
- Turner SM, Beidel DC, Jacob RG: Social phobia: A comparison of behavior therapy and atenolol. *J Consult Clin Psychol* 1994; 62:350-358
- Van Ameringen M, Mancini C: Pharmacotherapy of social anxiety disorder at the turn of the millenium. *Psychiatr Clin North Am* 2001;24:783-803
- Van Ameringen M, Mancini C, Oakman J: Nefazodone in the treatment of social phobia. *J Clin Psychiatry* 1999;60:96-100
- Van Vliet IM, Den Boer JA, Westenberg HGM: Psychopharmacological treatments of social phobia: clinical and biochemical effects of brofaromine, a selective MAO-A inhibitor. *Eur Neuropharmacol* 1991;2:21-29
- Van Vliet IM, van Veen JF, Westenberg HGM: Mirtazapine in social phobia: An open pilot study. *Programs and Abstracts of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP) Brussels 2000*
- Versiani M, Cassano G, Perugi G, Benedetti A, Mastalli L, Nardi A, Savino M: Reboxetine, a selective norepinephrine reuptake inhibitor, is an effective and well-tolerated treatment for panic disorder. *J Clin Psychiatry* 2002;63:31-37
- Versiani M, Mundim FD, Nardi AE, Alves AB: Tranylcypromine in social phobia. *J Clin Psychopharmacol* 1988;8:279-283
- Versiani M, Nardi AE, Mundim FD, Alves AB, Liebowitz MR, Amrein R: Pharmacotherapy of social phobia: A controlled study with moclobemide and phenelzine. *Br J Psychiatry* 1992; 161:353-360
- Wade AG, Lepola U, Koponen HJ, Pedersen V, Pedersen T: The effect of citalopram in panic disorder. *Br J Psychiatry* 1997;170:549-553
- Wiedemann K, Jahn H, Yassouridis A, Kellner M: Anxiolytic like effects of atrial natriuretic peptide on cholecystokinin tetrapeptide-induced panic attacks: preliminary findings. *Arch Gen Psychiatry* 2001;5:371-377
- Wolf ME, Alavi A, Mosnaim AD: Posttraumatic stress disorder in Vietnam veterans: clinical and EEG findings. Possible therapeutic effects of carbamazepine. *Biol Psychiatry* 1988;23 642-644
- Worthington JJ 3rd, Zucker BG, Fones CS, Otto MW, Pollack MH: Nefazodone for social phobia: a clinical case series. *Depress Anxiety* 1998;8:131-133
- Zobel AW, Nickel T, Kunzel HE, Ackl N, Sonntag A, Ising M, Holsboer F: Effects of the high-affinity corticotropin-releasing hormone receptor 1 antagonist R121919 in major depression: the first 20 patients treated. *J Psychiatr Res* 2000;34:171-181
- Zwanzger P, Baghai TC, Schuele C, Stroehle A, Padberg F, Kathmann N, Schwarz M, Moller HJ, Rupprecht R: Vigabatrin decreases cholecystokinin-tetrapeptide (CCK-4) induced panic in healthy volunteers. *Neuropsychopharmacology* 2001;25:699-703

**Dr. med. Andreas Ströhle**

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
 Universitätsklinikum Charité  
 Humboldt-Universität zu Berlin  
 Schumannstr. 20/21 • 10117 Berlin  
 Tel.: 030 450 517034 oder -517062  
 FAX: 030 450 517934  
 E-Mail: andreas.stroehle@charite.de