

Jens Plag, Claudia Hägele und Andreas Ströhle

## Pharmakotherapie der Angststörungen

### Pharmacological approaches in anxiety disorders

#### Zusammenfassung

Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) und selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI) stellen zurzeit die Substanzklassen der ersten Wahl in der pharmakologischen Behandlung von Angststörungen dar. Der anxiolytische Effekt und eine gute Verträglichkeit sind für Präparate dieser Wirkstoffgruppen in der Akut- und Erhaltungstherapie sowie beim Einsatz bei speziellen Patientengruppen (Ältere, Kinder und Jugendliche) evident. Darüber hinaus ist Pregabalin eine erstrangige Behandlungsoption bei Patienten mit generalisierter Angststörung, die sich besonders bei ausgeprägten störungsimmanenten Schlafstörungen anbietet. Bei Nonresponse oder Kontraindikationen gegenüber diesen Substanzen können Wirkstoffe der weiteren Wahl wie Hemmer der Monoaminoxidase (MAOI) oder trizyklische Antidepressiva evidenzbasiert zur Anwendung kommen, die jedoch aufgrund ihres oft umfangreichen Nebenwirkungsprofils nachrangig bleiben sollten. Der Einsatz von Benzodiazepinen in der Therapie von Angststörungen ist vor allem wegen des Abhängigkeitspotentials und anderer unerwünschter Arzneimittelwirkungen in der Dauerbehandlung nahezu obsolet und sollte auch im akuten Einsatz kritisch abgewogen werden. Bei (Partial-)Response wird eine Weiterführung der Therapie über 12 bis 24 Monate empfohlen, um die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs signifikant zu verringern. Mit Silexan steht eine phytotherapeutische Behandlungsmöglichkeit für Patienten mit einer subsyndromalen Angstsymptomatik zur Verfügung, die sich vor allem durch ein schmales Spektrum an unerwünschten Arzneimittelwirkungen auszeichnet. Wissenschaftliche Untersuchungen zu neuen Behandlungsmöglichkeiten konzentrieren sich überwiegend auf die Gruppen der Neuropeptide und der Neurosteroiden sowie auf das glutamaterge System. Neben direkten anxiolytischen Effekten einzelner Wirkstoffe wurde in diesem Zusammenhang bisher auch die pharmakologische Augmentation von kognitiv-behavioralen Psychotherapieeffekten erfolgreich untersucht.

#### Schlüsselwörter

Angststörungen – Pharmakotherapie – Panikstörung – generalisierte Angststörung – soziale Phobie – spezifische Phobie

#### Summary

Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) and selective serotonin norepinephrine reuptake inhibitors (SSNRI) represent the current first-line medication in anxiety disorders. Both their efficacy and safety are evident for acute and maintenance treatment, and these classes of antidepressants are well-proven in different groups of patients (e.g. adolescents and the elderly). Moreover, pregabalin is another front-ranking pharmacological option in the treatment of generalized anxiety disorder (GAD) regarding its anxiolytic and sleep-inducing properties. Because of their broad range of side effects monoaminoxidase inhibitors (MAOI) and tricyclic antidepressants are substances of second choice, and benzodiazepines should not be used in the permanent treatment of anxiety disorders. To reduce the risk of recurrence the maintenance treatment has to be continued up to 12 to 24 months. Silexan, a novel phytotherapeutic substance, was effective and well-tolerated in patients with 'subsyndromal' anxiety but not superior to low-dose lorazepam as an active comparator in GAD. Pharmacological modifications of neurosteroids, neuropeptides and the glutamatergic system are novel and promising goals in developing new anxiolytics.

#### Keywords

anxiety disorders – pharmacotherapy – panic disorder – agoraphobia – generalized anxiety disorder – social anxiety disorder – social phobia – specific phobia

## ■ Einleitung

Bis in die 1950er Jahre wurde die Behandlung von Angststörungen von psychoanalytischen Ansätzen dominiert, die auf dem Neurosenkonzept Sigmund Freuds beruhten. Aufgrund wiederholt pessimistischer und negativer Beurteilungen der dadurch erzielten Therapieerfolge (Wheeler, White, Reed & Cohen, 1950; Eysenck, 1952) rückten sowohl das lernpsychologische Theorem der Konditionierung und die daraus abgeleiteten therapeutischen Elemente der systematischen Desensibilisierung bzw. der „massierten Exposition“ als auch mögliche pharmakologische Perspektiven in den Fokus wissenschaftlichen und klinischen Interesses. Nachdem der Einsatz des klassischen Antipsychotikums Chlorpromazin wiederholt ohne anxiolytische Wirkung blieb, konnte 1959 durch eine Behandlung mit dem trizyklischen Antidepressivum Imipramin bei Patienten mit einer Panikstörung erstmals ein störungsspezifischer pharmakotherapeutischer Effekt erzielt werden. Vergleichbar mit dessen zwei Jahre zuvor entdeckten antidepressiven Wirkung, konnte nach einer Zeitlatenz von ca. drei Wochen eine Abnahme der Paniksymptomatik in Frequenz und psychovegetativer Qualität sowie eine deutliche Verbesserung des sozialen Aktionsradius der Patienten beobachtet werden (Klein & Fink, 1962).

Im Laufe der Zeit konnte das Theorem einer zentralnervösen monoaminergen Dysfunktion als biologischer Vulnerabilitätsfaktor in der Ätiopathogenese von Angststörungen in präklinischen und klinischen Arbeiten (insbesondere durch bildgebende Untersuchungsmethoden) objektiviert und verifiziert werden. Vor diesem Hintergrund sind auch heute Substanzen, die die synaptische Verfügbarkeit von Serotonin und/oder Noradrenalin erhöhen, die Medikation der ersten Wahl bei Angsterkrankungen. In dem Bemühen, Nebenwirkungen in ihrer Auftretenswahrscheinlichkeit, ihrem Umfang und ihrer Ausprägung bestmöglichst zu reduzieren, treten trizyklische Antidepressiva als auch *Hemmer der Monoaminoxidase (MAOI)* hinter die neueren Substanzklassen der *selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)* und der *selektiven Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI)* in der klinischen Anwendung zurück. Dadurch gelingt es in der Regel nicht nur, eine höhere Behandlungcompliance beim einzelnen Patienten herzustellen, sondern auch ältere Menschen sowie Patienten mit somatischen (insbesondere kardiovaskulären) Komorbiditäten eine suffiziente Behandlung zu ermöglichen. In der jüngeren Vergangenheit ist neben diesen bereits mittelfristig etablierten Therapiemöglichkeiten mit Pregabalin auch eine Substanz aus dem Bereich der Antikonvulsiva zur Behandlung der generalisierten Angststörung durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) zugelassen worden. Zusätzlich zu seiner anxiolytischen Indikation wird Pregabalin auch zur Analgesie bei neuropathischen Schmerzen eingesetzt, wodurch monotherapeutisch einer hohen Komorbiditätsrate zwischen Angststörungen und Schmerzsyndromen Rechnung getragen werden kann.

Im Folgenden werden zunächst die pharmakotherapeutischen Behandlungsmöglichkeiten der einzelnen Angststörungen erörtert. Daran anschließend soll ein Überblick über das Nebenwirkungsprofil der einzelnen Substanzen, die Darstellung eines Behandlungsalgorithmus sowie die von Studienergebnissen zu besonderen Patientengruppen eine individualisierte Therapie erleichtern. Den Abschluss wird ein Ausblick auf mögliche zukünftige Behandlungsansätze von Angsterkrankungen bilden, die sich aktuell überwiegend noch in präklinischen Stadien befinden.

Die Angaben zu Dosierungen der einzelnen Substanzen sowie zu Therapiedauer bei der Angststörungen beruhen überwiegend auf den Empfehlungen der *Task Force on treatment guidelines for anxiety obsessive-compulsive posttraumatic-stress disorders (1<sup>st</sup> revision)* der *World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP; Bandelow, Zohar, Hollander, Kasper & Möller, 2008)*. Die WFSBP-Guidelines wurden darüber hinaus um Substanzen ergänzt, die über mindestens zwei positive Wirksamkeitsnachweise aus doppelblinden, placebokontrollierten Studien verfügen. Entsprechende Wirkstoffe sowie deren Dosierungsempfehlungen, die sich aus in diesen Arbeiten eingesetzten Dosierungen ableiten, sind jeweils mit (\*) gekennzeichnet. Eine Ausnahme bildet hierbei die Therapie der spezifischen (isolierten) Phobien, bei der die bisher einzige existierende Studie in entsprechendem Design tabellarisch dargestellt wird. Vor dem Hintergrund einer fehlenden konsensuellen Definition der einzelnen Therapiephasen in der Behandlung von Angststörung wird im Folgenden unter der *Akuttherapie* ein Zeitraum von *bis zu 12 Wochen* und unter einer *Erhaltungstherapie* eine darüber hinausgehende Behandlungsdauer verstanden. Substanzen, die für den deutschen Markt durch das Bundesinstitut für Arzneimittelsicherheit (BfArM) für die Therapie der einzelnen Angststörungen zugelassen wurden, sind im Text bzw. in den Tabellen **fett und kursiv** hervorgehoben.

## ■ Panikstörung und/oder Agoraphobie

Bei der Panikstörung mit/ohne Agoraphobie waren Behandlungen mit allen auf dem Markt befindlichen SSRI und der Retardformulierung des SSNRI Venlafaxin mit einer signifikanten Reduktion der störungsspezifischen Symptomatik verbunden, und diese ist mit Ausnahme von Escitalopram und Fluoxetin im Rahmen beider Therapiephasen für alle Substanzen evident (s.a. Tab. 1). Für die beiden trizyklischen Antidepressiva Imipramin und Clomipramin sowie für den irreversiblen MAOI Phenelzin liegen zu ihrer antipanicen Wirkung wiederholt positive Studienergebnisse vor, die Behandlungszeiträume von bis zu 52 Wochen beinhalten (Mavissakalian & Perel, 1999). Die anxiolytische Wirkung zahlreicher Benzodiazepine bei Patienten mit einer Panikstörung und/oder Agoraphobie konnte ebenfalls in zahlreichen Arbeiten repliziert werden, wobei jedoch deren Nebenwirkungsprofil den Einsatz dieser Substanzklasse in der Dauerbehandlung obsolet werden lassen.

**Tabelle 1:** Panikstörung mit/ohne Agoraphobie

Substanzgruppe	Therapiephasen		Substanz	Dosisbereich	Evidenzen (Auswahl)
	Akut	Erhaltung			
<b>Antidepressiva</b>					
<b>SSRI</b>	(x)	(x)	<i>Citalopram</i>	20-40 mg <sup>1</sup>	Bandelow et al. (2007), Amore et al. (1999) Bandelow et al. (2007), Stahl et al. (2003) Michelson et al. (2001), Tiller et al. (1999) Asnis et al. (2001), van Vliet et al. (1996) Lecrubier & Judge (1997), Pollack et al. (2007) Lepola et al. (2003), Londborg et al. (1998)
	(x)	(-)	<i>Escitalopram</i>	10-20 mg	
	(x)	(x)	Fluoxetin	20-40 mg	
	(x)	(-)	Fluvoxamin	100-300 mg	
	(x)	(x)	<i>Paroxetin</i>	20-60 mg	
	(x)	(x)	<i>Sertralin</i>	50-150 mg	
SSNRI	(x)	(x)	<i>Venlafaxin</i>	75-225 mg	Ferguson et al. (2007), Liebowitz et al. (2009)
Trizyklische Antidepressiva	(x)	(x)	Imipramin	75-250 mg	Mavissakalian & Perel (1999) und (1995) Bakker et al. (1999), Lecrubier Judge (1997)
	(x)	(x)	<i>Clomipramin</i>	75-250 mg	
MAOI	(x)	(x)	Phenelzin	45-90 mg	Sheehan et al. (1980), Buigues & Vallejo (1987)
Benzodiazepine	(x)	(x)	Alprazolam	1,5-8 mg	Andersch et al. (1991), Pollack et al. (1993), Moroz (1999) et al., Pollack et al. (1993) Dunner et al. (1986), Noyes et al. (1996) Charney et al. (1989), Schweizer et al. (1990)
	(x)	(x)	Clonazepam	1-4 mg	
	(x)	(-)	Diazepam	5-20 mg	
	(x)	(-)	Lorazepam	2-8 mg	

<sup>1</sup> neu: Beschränkung der maximalen Tagesdosis auf 40 mg durch den Hersteller (s. a. Aktuelles in der psychopharmakologischen Behandlung)

**■ Generalisierte Angststörung (GAS)**

Durch den Einsatz der SSRI *Escitalopram*, *Paroxetin* und *Sertralin* konnte mehrfach eine signifikante (und dauerhafte) Reduktion des „Sichsorgens“ und des begleitenden psychovegetativen Syndroms als Kerncharakteristika der GAS erreicht werden (s.a. Tab. 2). Für Fluoxetin und Fluvoxamin liegt jeweils eine positive Evidenz aus pädiatrischen bzw. jugendlichen Patientenpopulationen vor (Birmaher et al., 2003; RUPPASG, 2001). Neben *Venlafaxin ret.* hat sich auch der SSNRI *Duloxetin* in der Akut- und Erhaltungstherapie als gut wirksam und verträglich erwiesen. Mittelfristig hat

sich darüber hinaus der Ca<sup>2+</sup>-Inhibitor *Pregabalin* in der Behandlung der GAS etabliert. Besonders bei Patienten, bei denen störungsimmanente Schlafprobleme und eine psychomotorische Unruhe das klinische Bild prägen, hat sich dessen Einsatz mit Akzentuierung der Tagesdosis am Abend in beiden Therapiephasen bewährt. Im Rahmen der Akutbehandlung der GAS zeigten sich auch der selektive Serotoninagonist *Buspiron* und das Antihistaminikum *Hydroxyzin* wiederholt wirksam, wobei jedoch Daten zu Langzeiteffekten bisher fehlen. Darüber hinaus konnte in jeweils einer Arbeit in Behandlungszeiträumen von zehn bzw. 52 Wochen durch den Einsatz des atypischen Antipsychotikums Quetiapin

**Tabelle 2:** Generalisierte Angststörung

Substanzgruppe	Therapiephasen		Substanz	Dosisbereich	Evidenzen (Auswahl)
	Akut	Erhaltung			
<b>Antidepressiva</b>					
<b>SSRI</b>	(x)	(x)	<i>Escitalopram</i>	10-20 mg	Allgulander et al. (2006), Bose et al. (2008) Baldwin et al. (2006), Bielski et al. (2005), Dahl et al. (2005), Steiner et al. (2005)
	(x)	(x)	<i>Paroxetin</i>	20-50 mg	
	(x)	(-)	<i>Sertralin</i>	50-150 mg	
<b>SSNRI</b>	(x)	(x)	<i>Venlafaxin</i>	75-225 mg	Nicolini et al. (2009), Rickels et al. (2010), Davidson et al. (2008), Nicolini et al. (2009)
	(x)	(x)	<i>Duloxetin</i>	60-120 mg	
<b>Trizyklische Antidepressiva</b>	(x)	(-)	Imipamin	75-200 mg	Hoehn-Saric et al. (1988), Rickels et al. (1993)
<b>Antikonvulsiva</b>					
<b>Ca<sup>2+</sup> Kanal-Inhibitoren</b>	(x)	(x)	<b>Pregabalin</b>	150-600 mg	Pohl et al. (2005), Feltner et al. (2008)
<b>Andere Substanzgruppen</b>					
<b>Azaprione</b>	(x)	(-)	Buspiron	15-60 mg	Davidson et al. (1999), Strand et al. (1990)
<b>Antihistaminika</b>	(x)	(-)	Hydroxyzin	37,5-75 mg	Ferreri et al. (1994), Ilorca et al. (2002)
<b>Atypische Antipsychotika</b>	(x)	(x)	Quetiapin*	50-300 mg*	Bandelow et al. (2010), Katzman et al. (2011)
<b>Benzodiazepine</b>	(x)	(-)	Alprazolam*	1,9-2,6 mg*	Hoehn-Saric et al. (1988), Möller et al. (2001) Fontaine et al. (1984), Llorca et al. (2002) Boyer et al. (1993), Rickels et al. (2000)
	(x)	(-)	Bromazepam*	6-18 mg*	
	(x)	(-)	Diazepam	5-15 mg	

gegenüber Placebo eine signifikant bessere Wirkung auf die generalisiert-ängstliche Symptomatik beobachtet werden. Auch für die GAS liegen positive Ergebnisse für eine Reihe von Benzodiazepinen vor, die jedoch auch hier vor allem wegen des Abhängigkeitspotentials dieser Substanzklasse keine Grundlage für eine Dauerbehandlung darstellen sollten.

### ■ Soziale Phobie

Analog zur Panikstörung und/oder Agoraphobie und der GAS sind auch in der Behandlung der sozialen Phobie SSRI und die retardierte Form des SSNRI *Venlafaxin* die am umfangreichsten untersuchten und wirkungsvollsten Substanzen (s.a. Tab. 3). Mit Ausnahme von *Citalopram*, für das bisher nur die Arbeit von Furmark et al. (2005) einen Akuteffekt zeigen konnte, wurden für diese Wirkstoffe in beiden Therapiephasen wiederholt eine störungsspezifische Wirkung und gute Verträglichkeit repliziert. Darüber hinaus bestehen sowohl für den bisher in Deutschland nicht zugelassenen irreversiblen MAOI Phenelzin als auch für den reversiblen MAOI Moclobemid jeweils mehrfach Wirkungsnachweise, wobei Letzterer eine Zulassung durch das BfArM für den deutschen Markt besitzt. Trotz sehr guter Verträglichkeit hat sich Moclobemid

im klinischen Alltag jedoch bisher nicht etablieren können. Innerhalb der Substanzklasse der Benzodiazepine wurde bisher nur Clonazepam in einem entsprechenden Studiendesign untersucht. Obwohl analog zur Panikstörung und/oder Agoraphobie auch hier eine Wirksamkeit für beide Therapiephasen beobachtet werden konnte, müssen auch in der Behandlung der sozialen Phobie die bereits erwähnten Einschränkungen beim Einsatz von Benzodiazepinen in der Anxiolyse gelten.

### ■ Spezifische (isolierte) Phobien

In der Vergangenheit wurde in einer einzigen doppelblinden, placebokontrollierten, randomisierten Arbeit die Wirkung eines Psychopharmakons auf spezifische Phobien untersucht, was die Bedeutung der kognitiv-behavioralen Psychotherapie als Mittel der Wahl in der Behandlung dieser Krankheitsentität unterstreicht. Durch den Einsatz von Paroxetin konnten in einer Patientengruppe mit unterschiedlichen isoliert-phobischen Ängsten über einen Behandlungszeitraum von vier Wochen eine signifikante Reduktion der störungsspezifischen Symptomatik sowie eine Verbesserung des psychosozialen Funktionsniveaus der Betroffenen erreicht werden (s.a. Tab. 4).

**Tabelle 3: Soziale Phobie**

Substanzgruppe	Therapiephasen		Substanz	Dosisbereich	Evidenzen (Auswahl)
	Akut	Erhaltung			
<b>Antidepressiva</b>					
<b>SSRI</b>	(x)	(x)	<i>Escitalopram</i>	10-20 mg	Kasper et al. (2005), Lader et al. (2004) Davidson et al. (2004), Birmaher et al. (2003) Asakura et al. (2007), Stein et al. (2003) Allgulander et al. (1999), Stein et al. (2002) Blomhoff et al. (2001), Walker et al. (2000)
	(x)	(x)	Fluoxetin	20-40 mg	
	(x)	(x)	Fluvoxamin	100-300 mg	
	(x)	(x)	<i>Paroxetin</i>	20-50 mg	
	(x)	(x)	Sertralin	50-150 mg	
<b>SSNRI</b>	(x)	(x)	<i>Venlafaxin ret.</i>	75-225 mg	Liebowitz et al. (2005), Stein et al. (2005)
<b>MAOI</b>	(x)	(x)	<i>Moclobemid</i>	300-600 mg	Schneier et al. (1998), Stein et al. (2002) Blanco et al. (2010), Heimberg et al. (1998)
	(x)	(x)	Phenelzin	45-90 mg	
<b>Andere Substanzgruppen</b>					
<b>Benzodiazepine</b>	(x)	(x)	Clonazepam	1,5-8 mg	Connor et al. (1998), Davidson et al. (1993)

**Tabelle 4: Spezifische (isolierte) Phobien**

Substanzgruppe	Therapiephasen		Substanz	Dosisbereich	Evidenzen
	Akut	Erhaltung			
<b>Antidepressiva</b>					
<b>SSRI</b>	(x)	(-)	Paroxetin*	10-20 mg*	Benjamin et al. (2000)

### ■ Behandlungsalgorithmus

Evidenzbasiert sind SSRI und SSNRI Substanzen der ersten Wahl in der Behandlung der Panikstörung und/oder Agoraphobie, der generalisierten Angststörung und der sozialen Phobie. Beide Antidepressivaklassen sind neben ihrer nachgewiesenen Wirkung in der Regel gut verträglich und werden auch von Älteren sowie von Patienten mit somatischen Komorbiditäten gut toleriert. Als weitere erstrangige psychopharmakologische Therapieoption in der Behandlung

der GAS steht Pregabalin zur Verfügung, dessen rascher Wirkungseintritt und schlaffördernde Wirkung von vielen Patienten als entlastend wahrgenommen wird. Bei Patienten, die auf den Einsatz verschiedener Substanzen der ersten Wahl nicht respondieren oder bei denen Kontraindikationen bezüglich deren Einsatzes vorliegen, können mit trizyklischen Antidepressiva (Panikstörungen und/oder Agoraphobie), MAOI (soziale Phobie, Panikstörungen und/oder Agoraphobie) sowie Buspiron bzw. Hydroxyzin (generalisierte Angststörung) Behandlungsoptionen der weiteren Wahl zum Einsatz kommen.

Die Nachrangigkeit dieser Substanzen, die sich vor allem aus deren Nebenwirkungsprofil bzw. fehlenden Evidenzen bezüglich Effekten in der Langzeitbehandlung ergibt, soll an dieser Stelle jedoch noch einmal betont werden. Obwohl entsprechende Wirkungsnachweise vorliegen, sollte eine Therapie der GAS mit Quetiapin aufgrund möglicher metabolischer und kardiotoxischer Nebenwirkungen kritisch abgewogen werden. Dieses Nebenwirkungsprofil soll hauptsächlich für die fehlende Zulassung von Quetiapin im Rahmen der Behandlung der GAS durch die European Medicines Agency (EMA) verantwortlich sein.

In jedem Fall ist in der Behandlung von Angststörungen ein sehr langsames Aufdosieren wichtig, um die Auftretenswahrscheinlichkeit und Ausprägung von initialen Nebenwirkungen (s.a. Tab. 5) so gut wie möglich zu reduzieren. Vor dem Hintergrund einer erwiesenen anxiolytischen Wirksamkeit in Behandlungszeiträumen von bis zu 78 Wochen (Schweizer, Rickels, Weiss & Zavodnick, 1993) ist der Einsatz von Benzodiazepinen im Rahmen einer Dauerbehandlung jedoch obsolet. Neben der Entwicklung eines Substanzmissbrauchs bzw. einer -abhängigkeit, die bereits ab einer Therapiedauer von wenigen Wochen möglich ist, limitieren auch andere Nebenwirkungen wie Muskelrelaxation die Möglichkeit einer Atemdepression sowie kognitive Störungen vor allem bei älteren Menschen den Einsatz dieser Substanzgruppe. So erscheint auch der oft postulierte kontinuierliche, jedoch passagere Einsatz von Benzodiazepinen bis zum Wirkungseintritt einer parallel initiierten anxiolytischen Therapie mit Antidepressiva in diesem Kontext kritisch.

Angelehnt an Bandelow et al. (2008), sollte nach der Diagnosesicherung und Einschätzung des Schweregrades (vorzugsweise mit störungsspezifischen Eigen- und Fremdbeurteilungsinstrumenten) die Therapie mit einer Substanz der ersten Wahl begonnen und innerhalb von ca. zwei Wochen die jeweilige Erhaltungsdosis erreicht werden. Nach einem Behandlungszeitraum von weiteren zwei bis vier Wochen kann unter erneutem Einsatz psychometrischer Instrumente das Ansprechen der Symptomatik auf die Therapie überprüft werden. Kann hierdurch eine Besserung des Ausgangswertes um 50% oder mehr (überwiegender Konsens bezüglich der Definition einer „Response“) objektiviert werden, wird, gegebenenfalls nach erneuter Dosisanpassung zur weiteren Besserung der Zielsymptomatik, die Erhaltungstherapie über 12 bis 24 Monaten in stabiler Dosierung durchgeführt. Wenn der Patient über diesen Zeitraum stabil remittiert ist und nach Beendigung dieses Zeitraumes keine (ausgeprägten) psychosozialen Stressoren auf ihn einwirken, kann mit einem fraktionierten Auslassversuch begonnen werden. Führt die Reduktion jedoch zu einer erneuten Aggravation bzw. zu einem Rezidiv der Indexsymptomatik, sollte erneut bis zu einem Ansprechen des klinischen Bildes aufdosiert und das beschriebene Vorgehen wiederholt werden.

Kommt es unter Erreichen der empfohlenen Erhaltungsdosis und nach einem adäquaten Behandlungszeitraum nicht zu einer signifikanten Symptomreduktion der Angstsymptomatik, sind „typische“ Ursachen der „Nonresponse“ in Betracht zu ziehen. Neben einer erneuten Überprüfung von Diagnose und aktueller Dosierung kann in diesem Zusammenhang die me-

**Tabelle 5:** Nebenwirkungen anxiolytischer Substanzen der I. und II. Wahl

Nebenwirkung	SSRI		SSNRI		Pregabalin		MAOI		Trizyklika	
	(v)	(p)	(v)	(p)	(v)	(p)	(v)	(p)	(v)	(p)
<b>systemisch-somatisch</b>										
Schweißneigung	(x)	(x)	(x)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Schwindel	(x)	(-)	(x)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Hypertonie	(-)	(-)	(x)	(x)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(x)
Hypotonie	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(x)	(-)	(-)	(-)
Übelkeit	(x)	(-)	(x)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(x)
Miktionsstörungen	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(x)
Gewichtszunahme	(-)	(-)	(-)	(-)	(x)	(x)	(-)	(-)	(-)	(x)
Kardiotoxizität	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(x) <sup>1</sup>
Delir	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(x)
Hypertone Krise	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(x) <sup>2</sup>	(-)	(-)
Zentrales serotonerges Syndrom	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(x) <sup>3</sup>	(-)	(-)
Mundtrockenheit	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(x)
<b>psychogen</b>										
Schlafstörungen	(x)	(-)	(x)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Appetitstörungen	(x)	(-)	(x)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Psychomotorische Unruhe	(x)	(-)	(x)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Sexuelle Funktionsstörungen	(-)	(x)	(-)	(x)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Sedierung	(-)	(-)	(-)	(-)	(x)	(x)	(-)	(-)	(-)	(-)
Kognitionseinschränkungen	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(x)

- (v): meist vorübergehende (passagere) Nebenwirkung
- (p): oft persistierende Nebenwirkung
- (x): häufig vorkommend
- (-): selten/nicht vorkommend

- (1): Vornehmlich QT-Zeit-Verlängerung
- (2): Bei Aufnahme thiaminhaltiger Nahrungsmittel
- (3): Bei Kombination mit anderen serotonerg wirksamen Substanzen

dikamentöse Compliance des Patienten empathisch beurteilt und proaktiv kommuniziert werden (antizipatorische Angst vor dem oder tatsächliches Auftreten von Nebenwirkungen?). Die klinische Erfahrung zeigt, dass besonders (persistierende) sexuelle Funktionsstörungen wie Libidoverlust, Erektions- und Ejakulationsstörungen (s. a. Tab. 5) für den Patienten oft mit einem ausgeprägten Leidensdruck verbunden sind, deren Thematisierung für den Einzelnen jedoch gleichzeitig schwierig sein kann. Zusätzlich zu den bereits angeführten Ursachen kann jedoch auch ein veränderter hepatischer Metabolismus (z. B. „Ultra-fast-Metabolizer“, iatrogene Induktion des CYP-Systems durch Komedikation) über unwirksame Serumspiegel mittelbar für eine insuffiziente Therapie verantwortlich sein. Wenn es jedoch auch nach der Korrektur der genannten Ursachen zu keiner Besserung der Angststörung kommt, sollte ein Wechsel zu einen anderen Wirkstoff innerhalb der bereits gewählten Klasse oder zu einer anderen Substanzgruppe der ersten Wahl (z. B. von einem SSRI zu einem SSNRI oder vice versa) erfolgen, und anschließend können die beschriebenen Behandlungsschritte erneut durchgeführt werden. Die Pharmakotherapie ist jedoch nur ein Baustein in der Behandlungsplanung für Angststörungen und sollte regelhaft durch eine kognitiv-behaviorale Psychotherapie ergänzt werden (z. B. Olatunji, 2010).

■ **Behandlung besonderer Patientengruppen**

Ältere Patienten und Kinder bzw. Jugendliche stellen vor allem aufgrund zu berücksichtigender Komorbiditäten bzw. -medikationen sowie eines veränderten Metabolismus in der psychopharmakologischen Behandlung eine besondere Herausforderung dar. In der Behandlung von Angststörungen liegen jedoch für beide Patientengruppen bezüglich Wirkung und Verträglichkeit von Substanzen der I. und II. Wahl positive Evidenzen vor (s.a. Tab. 6). Neben SSRI wird von älteren GAS-Patienten im klinischen Alltag besonders Pregabalin gut toleriert und aufgrund seiner schlafinduzierenden Wirkung bei diesen Personen gern eingesetzt. Aufgrund der überwiegenden renalen Elimination der Substanz und einer potentiell eingeschränkten Nierenfunktion sollten in dieser Subgruppe jedoch eine regelmäßige Kontrolle der Retentionsparameter und bei deutlicher Sedierung eine Dosisanpassung nach unten bzw. eine Umverteilung der Tagesdosis erfolgen. Auf den Einsatz von trizyklischen Antidepressiva sollte in dieser Patientenpopulation wegen des meist dosisabhängigen anticholinergen, kardiotoxischen und potentiell prodeliranten Nebenwirkungsprofils verzichtet werden.

**Tabelle 6:** Therapie besonderer Patientengruppen

Substanz	Angststörung	Alter	Therapiephase		Dosis	Referenz
			Akut	Erhaltung		
<b>Ältere Patienten</b>						
Venlafaxin ret.	GAS	> 60 J.	(x)	(x)	75-225 mg	Katz (2002)
Sertralin	GAS Panikstörung Soziale Phobie	> 65 J.	(x)	(-)	50-150 mg	Schuurmans (2006)
<b>Kinder und Jugendliche</b>						
Sertralin	GAS	5-17 J.	(x)	(-)	25-50 mg	Rynn et al. (2001)
Paroxetin	Soziale Phobie	8-17 J.	(x)	(x)	10-50 mg	Wagner et al. (2004)
Fluoxetin	Soziale Phobie	7-17 J.	(x)	(-)	10-40 mg	Beidel et al. (2007)
Fluvoxamin	GAS	6-17 J.	(x)	(-)	50-300 mg	RUPASG (2001)
Venlafaxin ret.	GAS	6-17 J.	(x)	(-)	37,5-225 mg	Rynn (2007)
	Soziale Phobie	8-17 J.	(x)	(x)	37,5-225 mg	March et al. (2007)

■ **Aktuelles in der psychopharmakologischen Behandlung**

Vor dem Hintergrund einer dosisabhängigen Verlängerung des QT-Intervalls und der daraus resultierenden Möglichkeit der Entwicklung von Herzrhythmusstörungen durch den Einsatz von *Citalopram* erfolgte im Sommer 2011 durch die US-amerikanische Arzneimittelbehörde (FDA: Food and Drug Administration) eine Dosierungseinschränkung der Substanz auf 40 mg täglich. Dieser Empfehlung folgte im Oktober 2011 auch der deutsche Hersteller von *Citalopram* und formulierte weiterhin absolute Kontraindikationen für die Behandlung von *Citalopram* in Form von einer vorbekannten Verlängerung des QT-Intervalls, eines angeborenen Long-QT-Syndroms

sowie einer Komedikation mit anderen, das QT-Intervall verlängernden Substanzen. Darüber hinaus wurde die maximale Tagesdosis der Substanz bei älteren Patienten und im Falle einer hepatischen Funktionsstörung auf 20 mg beschränkt sowie regelmäßige Elektrolytkontrollen (bes. Kalium und Magnesium) empfohlen.

Seit 2010 besitzt *Silexan* die Zulassung für die Behandlung von „Unruhezuständen bei ängstlicher Verstimmung im Erwachsenenalter“ durch das BfArM. Die Substanz ist ein essentielles Lavendelöl, das wiederum ein Destillat der *Lavandula angustifolia* darstellt. Als psychotrop wirksame Bestandteile werden Linalool und Linalylacetat postuliert, die wahrscheinlich hemmend auf die exzitatorisch-glutamaterge sowie fördernd auf die inhibitorisch-GABAerge Neurotransmission wirken

(Aoshima & Hamamoto, 1999; Elisabetsky et al., 1995). Nachdem die anxiolytische Wirkung von Silexan bzw. dessen Ingredienzien mehrfach in präklinischen Studien reproduziert werden konnte (z. B. Shaw et al., 2007), wurden diesbezüglich bisher drei doppelblinde, randomisierte Arbeiten an klinischen Populationen mit „subsyndromalen Angststörungen“, mit „Unruhe und Agitiertheit“ sowie mit GAS durchgeführt (Kasper, 2010<sup>1</sup> und<sup>2</sup>; Woelk & Schläfke, 2010). Eingesetzt wurde in allen drei Untersuchungen eine orale Formulierung von Silexan in einer Dosierung von 80 mg, die sich unter dem Produktnamen „Lasea®“ in Form von Gelatinekapseln im Handel befindet. Während die ersten beiden Studien jeweils die Wirksamkeit des Verums gegenüber einer Placebobedingung in Behandlungszeiträumen von jeweils zehn Wochen untersuchten, erfolgte innerhalb der Gruppe von GAS-Patienten ein sechswöchiger Vergleich von Silexan mit dem aktiven Komparator Lorazepam. Es zeigte sich, dass durch den Einsatz des Phytotherapeutikums bei den Patienten mit einer subsyndromalen Angstsymptomatik sowie bei jenen mit Unruhe und Agitiertheit eine signifikant stärkere Reduktion der jeweiligen Symptomatik erzielt werden konnte. Die klinische Verbesserung der generalisiert-ängstlichen Symptomatik durch Silexan war vergleichbar mit der einer Tagesdosis von 0,5 mg Lorazepam, dieser jedoch nicht überlegen. Hervorgehoben wird von dem Hersteller sowie von verschiedenen Autoren die gute Verträglichkeit von Silexan, dessen Nebenwirkungsspektrum sich auf eine milde gastrointestinale Symptomatik mit Dyspepsie und Übelkeit sowie einen wirkstoffimmanenten Foetor ex ore beschränkt. In der Behandlung von Angststörungen sollte Silexan hinter die Substanzen der ersten und auch der weiteren Wahl zurücktreten. Dies begründet sich dadurch, dass Wirksamkeitsnachweise für die meisten Angsterkrankungen fehlen bzw. bei der GAS in der Daueranwendung lediglich eine vergleichbare Wirkung der bisher einzig erhältlichen Formulierung (80 mg) gegenüber der kleinstmöglichen Dosis von Lorazepam gefunden werden konnte. In der Praxis hat sich gezeigt, dass bei Patienten mit „subsyndromaler Angst“, d. h. solchen, die einige, aber nicht alle Diagnosekriterien einer Angststörung aufweisen (z. B. erhöhtes Arousal, Beeinträchtigung der Schlafqualität, Nervosität, psychovegetatives Syndrom), der Einsatz von Silexan mit einer Besserung der Beschwerden verbunden sein kann.

### ■ Mögliche zukünftige Therapiestrategien

Die bisher dargestellten psychopharmakotherapeutischen Behandlungsmöglichkeiten, die auf der Verstärkung der monoaminergen Transmission bzw. einer Modifikation der exzitatorischen bzw. inhibitorischen zentralnervösen Funktion beruhen, werden durch Untersuchungen mit zum Teil neuen Schwerpunkten ergänzt. Hierbei stehen das glutamaterge System (*Modulatoren der metabotropen Glutamaterezeptoren, D-Cycloserin*) sowie die Familien der Neurosteroido (*Pregnenolon, Dehydroepiandrosteron [DHEA], Progesteron, 3 $\alpha$ -reduzierten Neurosteroido und Liganden des Translokatorproteins (18 KD)*) und der Neuropeptide (*Antagonisten des Neurokinin-1-, des Cortikotropin-Releasing-Faktors-1- und des Cholecystokinrezeptors, die Hormone Oxytoxin, Ga-*

*lanin, Arginin Vasopressin sowie das Atriale Natriuretische Peptid*) im Vordergrund wissenschaftlicher Arbeiten der letzten Jahre, wobei von diesen Ansätzen bisher jedoch nur eine Minderheit eine Anwendung in klinischen Populationen gefunden hat. Die Augmentation von Lerninhalten im Rahmen einer Expositionsbehandlung durch den partiellen NMDA-Rezeptor-Agonisten **D-Cycloserin** bei Patienten mit einer Panikstörung, einer sozialen Phobie sowie einer Akrophobie beispielsweise führte gegenüber der nichtaugmentierten Vergleichsgruppe zu einer signifikant stärkeren Reduktion der jeweiligen störungsspezifischen Symptomatik (z. B. Siegmund et al., 2011; Otto et al., 2010; Hofmann et al., 2006). Ein Novum ist bei dieser Behandlungsmethode die Symbiose von pharmako- und psychotherapeutischem Wirkmechanismus. Durch Bindung an eine Untereinheit des NMDA-Rezeptors bewirkt D-Cycloserin über die Modifikation der glutamatergen Transmission mittelbar eine neuronale Langzeitpotenzierung, die wiederum die Bildung einer neuen bzw. alternativen „Lernspur“ im Rahmen des emotionalen Gedächtnisaufrufs während der Exposition unterstützt. In einer weiteren aktuellen Arbeit führte die Förderung der Neurosteroidsynthese durch den Einsatz von *Liganden des Translokatorproteins (18 KD)* bei chemisch induzierten Panikattacken zu einer signifikanten Abnahme der psychovegetativen Symptomausprägung, ohne dass ein ausgeprägtes Nebenwirkungsprofil beobachtet werden konnte (Rupprecht et al., 2009).

### ■ Zusammenfassung

Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) und selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI) stellen zurzeit die Substanzklassen der ersten Wahl in der pharmakologischen Behandlung von Angststörungen dar. Der anxiolytische Effekt und eine gute Verträglichkeit sind für Präparate dieser Wirkstoffgruppen in der Akut- und Erhaltungstherapie sowie beim Einsatz bei speziellen Patientengruppen (Ältere, Kinder und Jugendliche) evident. Darüber hinaus ist Pregabalin eine erstrangige Behandlungsoption bei Patienten mit generalisierter Angststörung, die sich besonders bei ausgeprägten störungsimmanenten Schlafstörungen anbietet. Bei Nonresponse oder Kontraindikationen gegenüber diesen Substanzen können Wirkstoffe der weiteren Wahl wie Hemmer der Monoaminoxidase (MAOI) oder trizyklische Antidepressiva evidenzbasiert zur Anwendung kommen, die jedoch aufgrund ihres oft umfangreichen Nebenwirkungsprofils nachrangig bleiben sollten. Der Einsatz von Benzodiazepinen in der Therapie von Angststörungen ist vor allem wegen des Abhängigkeitspotentials und anderer unerwünschter Arzneimittelwirkungen in der Dauerbehandlung nahezu obsolet und sollte auch im akuten Einsatz kritisch abgewogen werden. Bei (Partial-)Response wird eine Weiterführung der Therapie über 12 bis 24 Monate empfohlen, um die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs signifikant zu verringern. Mit Silexan steht eine phytotherapeutische Behandlungsmöglichkeit für Patienten mit einer subsyndromalen Angstsymptomatik zur Verfügung, die sich vor allem durch ein schmales Spektrum an unerwünschten Arzneimittelwirkungen auszeichnet. Wissenschaftliche Unter-

suchungen zu neuen Behandlungsmöglichkeiten konzentrieren sich überwiegend auf die Gruppen der Neuropeptide und der Neurosteroiden sowie auf das glutamaterge System. Neben direkten anxiolytischen Effekten einzelner Wirkstoffe wurde in diesem Zusammenhang bisher auch die pharmakologische Augmentation von kognitiv-behavioralen Psychotherapieeffekten erfolgreich untersucht.

## ■ Literatur

- Allgulander, C. (1999). Paroxetine in social anxiety disorder: a randomized placebo-controlled study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 100, 193-198.
- Allgulander, C., Florea, I. & Trap Huusom, A.K. (2006). Prevention of relapse in generalized anxiety disorder by escitalopram treatment. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 9, 495-505.
- Amore, M., Magnani, K., Marziano, C. & Ferrari, G. (1999). Short-term and long-term evaluation of selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of panic disorder: Fluoxetine vs citalopram. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 14, 435-440.
- Andersch, S., Rosenberg, N.K., Kullingsjö, H., Ottosson, J.O., Bech, P., Bruun-Hansen, J., Hanson, L., Lorentzen, K., Møllergård, M., Rasmussen, S. & Rosenberg, R. (1991): Efficacy and safety of alprazolam, imipramine and placebo in treating panic disorder. A Scandinavian multicenter study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, Suppl, 365, 18-27.
- Aoshima, H. & Hamamoto, K. (1999). Potentiation of GABAA receptors expressed in *Xenopus* oocytes by perfume and phytoncid. *Bioscience Biotechnology & Biochemistry*, 63, 743-748.
- Asakura, S., Tajima, O. & Koyama, T. (2007). Fluvoxamine treatment of generalized social anxiety disorder in Japan: a randomized double-blind, placebo-controlled study. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 10, 263-274.
- Asnis, G.M., Hameedi, F.A., Goddard, A.W., Potkin, S.G., Black, D., Jameel, M., Desagani, K. & Woods, S.W. (2001). Fluvoxamine in the treatment of panic disorder: a multi-center, double-blind, placebo-controlled study in outpatients. *Psychiatry Research*, 103, 1-14.
- Bakker, A., van Dyck, R., Spinhoven, P. & van Balkom, A.J. (1999). Paroxetine, clomipramine, and cognitive therapy in the treatment of panic disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 60, 831-838.
- Baldwin, D.S., Trap Huusom, A.K. & Maehlum, E. (2006). Escitalopram and paroxetine in the treatment of generalized anxiety disorder. Randomized, placebo-controlled, double-blind study. *British Journal of Psychiatry*, 189, 264-272.
- Bandelow, B., Stein, D.J., Dolberg, O.T., Andersen, H.F. & Baldwin, D.S. (2007). Improvement of quality of life in panic disorder with Escitalopram, citalopram, or placebo. *Pharmacopsychiatry*, 40, 152-156.
- Bandelow, B., Zohar, J., Hollander, E., Kasper, E. & Möller, H.J. (2008). WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Anxiety Obsessive-Compulsive Post-Traumatic Stress Disorders. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Pharmacological Treatment of Anxiety, Obsessive-Compulsive and Post-Traumatic Stress Disorders - First Revision. *World Journal of Biological Psychiatry*, 9, 248-312.
- Bandelow, B., Chouinard, G., Bobes, J., Ahokas, A., Eggers, I., Liu, S., Eriksson, H. (2010). Extended-release quetiapine fumarate (quetiapine XR): a once-daily monotherapy effective in generalized anxiety disorder. Data from a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled study. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 13, 305-320.
- Beidel, D.C., Turner, S.M., Sallee, F.R., Ammerman, R.T., Crosby, L.A. & Pathak, S. (2007). SET-C versus fluoxetine in the treatment of childhood social phobia. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 46, 1622-1632.
- Benjamin, J., Ben-Zion, I.Z., Karbofsky, E. & Dannon, P. (2000). Double-blind placebo-controlled pilot study of paroxetine for specific phobia. *Psychopharmacology*, 149, 194-196.
- Bielski, R.J., Bose, A. & Chang C.C. (2005). A double-blind comparison of escitalopram and paroxetine in the long-term treatment of generalized anxiety disorder. *Annals of Clinical Psychiatry*, 17, 65-69.
- Birmaher, B., Axelson, D.A., Monk, K., Kalas, C., Clark, D.B., Ehmann, M., Bridge, J., Heo, J. & Brent, D.A. (2003). Fluoxetine for the treatment of childhood anxiety disorders. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 42, 415-423.
- Blanco, C., Heimberg, R.G., Schneier, F.R., Fresco, D.M., Chen, H., Turk, C.L., Vermes, D., Erwin, B.A., Schmidt, A.B., Juster, H.J., Campeas, R. & Liebowitz, M.R. (2010). A placebo-controlled trial of phenelzine, cognitive behavioral group therapy, and their combination for social anxiety disorder. *Archives of General Psychiatry*, 67, 286-295.
- Blomhoff, S., Haug, T.T., Hellström, K., Holme, I., Humble, M., Madsbu, H.P. & Wold, J.E. (2001). Randomised controlled general practice trial of sertraline, exposure therapy and combined treatment in generalised social phobia. *British Journal of Psychiatry*, 179, 23-30.
- Bose, A., Korotzer, A., Gommoll, C. & Li, D. (2008). Randomized placebo-controlled trial of escitalopram and venlafaxine xr in the treatment of generalized anxiety disorder. *Depression and Anxiety*, 25, 854-861.
- Boyer, W.F. & Feighner, J.P. (1993). A placebo-controlled double-blind multicenter trial of two doses of ipsapirone versus diazepam in generalized anxiety disorder. *International Clinical Psychopharmacology*, 8, 173-176.
- Buigues, J. & Vallejo, J. (1987). Therapeutic response to phenelzine in patients with panic disorder and agoraphobia with panic attacks. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 48, 55-59.
- Charney, D.S. & Woods, S.W. (1989). Benzodiazepine treatment of panic disorder: a comparison of alprazolam and lorazepam. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 50, 418-423.
- Connor, K.M., Davidson, J.R., Potts, N.L., Tupler, L.A., Miner, C.M., Malik, M.L., Book, S.W., Colket, J.T. & Ferrell, F. (1998). Discontinuation of clonazepam in the treatment of social phobia. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 18, 373-378.
- Dahl, A.A., Ravindran, A., Allgulander, C., Kutcher, S.P., Austin, C., Burt, T. (2005). Sertraline in generalized anxiety disorder: efficacy in treating the psychic and somatic anxiety factors. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 111, 429-435.
- Davidson, J.R.T., Wittchen, H.U., Llorca, P.M., Erickson, J., Detke, M., Ball, S.G. & Russell, J.M. (2008): Duloxetine treatment for relapse prevention in adults with generalized anxiety disorder: A double-blind placebo-controlled trial. *European Neuropsychopharmacology*, 18, 673-681.

- Davidson, J.R.T., Foa, E.B., Huppert, J.D., Keefe, F.J., Franklin, M.E., Compton, J.S., Zhao, N., Connor, K.M., Lynch, T.R., Gadde, K.M. (2004). Fluoxetine, comprehensive cognitive behavioral therapy, and placebo in generalized social phobia. *Archives of General Psychiatry*, 61, 1005-1013.
- Davidson, J.R.T., DuPont, R.L., Hedges, D. & Haskins, J.T. (1999). Efficacy, safety, and tolerability of venlafaxine extended release and buspirone in outpatients with generalized anxiety disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 60, 528-535.
- Davidson, J.R., Potts, N., Richichi, E., Krishnan, R., Ford, S.M., Smith, R. & Wilson W.H. (1993). Treatment of social phobia with clonazepam and placebo. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 13, 423-428.
- Dunner, D.L., Ishiki, D., Avery, D.H., Wilson, L.G. & Hyde, T.S. (1986). Effect of alprazolam and diazepam on anxiety and panic attacks in panic disorder: a controlled study.
- Elisabetsky, E., Marschner, J. & Souza, D.O. (1995). Effect of linalool on glutamatergic system in the rat cerebral cortex. *Neurochemical Research*, 20, 461-465.
- Eysenck, H. (1952). The effects of psychotherapy - an evaluation. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 16, 319-324.
- Feltner, D., Wittchen, H.U., Kavoussi, R., Brock, J., Baldinetti, F. & Pande, A.C. (2008). Long-term efficacy of pregabalin in generalized anxiety disorder. *International Clinical Psychopharmacology*, 23, 18-28.
- Ferguson, J.M., Khan, A., Mangano, R., Entsuah, R. & Tzanis, E. (2007). Relapse prevention of panic disorder in adult outpatients responders to treatment with venlafaxine extended release. *Journal of Clinical Psychiatry*, 68, 58-68.
- Ferreri, M., Hantouche, E.G. & Billardon, M. (1994). Value of hydroxyzine in generalized anxiety disorder: controlled double-blind study versus placebo. *Encephale*, 20, 785-791.
- Fontaine, R., Annable, L., Chouinard, G. & Ogilvie, R.I. (1984). Bromazepam and diazepam in generalized anxiety: a placebo-controlled study with measurement of drug plasma concentrations. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 3, 80-87.
- Furmark, T., Appel, L., Michelgård, Å., Wahlstedt, K., Åhs, 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.
- Heimberg, R.G., Liebowitz, M.R., Hope, D.A., Schneier, F.R., Holt, C.S., Welkowitz, L.A., Juster, H.R., Campeas, R., Bruch, M.A., Cloitre, M., Fallon, B. & Klein, D.F. (1998). Cognitive behavioral group therapy vs phenelzine therapy for social phobia. 12-week outcome. *Archives of General Psychiatry*, 55, 1133-1141.
- Hoehn-Saric, R., McLeod, D.R. & Zimmerli, W.D. (1988). Differential effects of alprazolam and imipramine in generalized anxiety disorder: somatic versus psychic symptoms. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 49, 293-301.
- Hofmann, S.G., Meuret, A.E., Smits, J.A.J., Simon, N.M., Pollack, M.H., Eisenmenger, K., Shiekh, M. & Otto, M.W. (2006). Augmentation of exposure therapy with d-cycloserine for social anxiety disorder. *Archives of General Psychiatry*, 63, 298-304.
- Kaspar, S., Gastpar, M., Müller, W.E., Volz, H.P., Möller, H.J., Dienel, A. & Schläfke, S. (2010) 1: Silexan, an orally administered lavender oil preparation, is effective in the treatment of "subsyndromal" anxiety disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *International Clinical Psychopharmacology*, 25, 277-287.
- Kaspar, S., Anghelescu, I. & Dienel, A. (2010) 2: Efficacy of Silexan (WS® 1265) in patients with restlessness and sleep disturbances. *Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN)*.
- Kasper, S., Stein, D.J., Loft, H. & Nil, R. (2005). Escitalopram in the treatment of social anxiety disorder. randomised, placebo-controlled, flexible-dosage study. *British Journal of Psychiatry*, 186, 222-226.
- Katz, I.R., Reynolds, C.F. 3rd, Alexopoulos, G.S. & Hackett, D. (2002). Venlafaxine ER as a treatment for generalized anxiety disorder in older adults: pooled analysis of five randomized placebo-controlled clinical trials. *Journal of the American Geriatrics Society*, 50, 18-25.
- Katzman, M.A., Brawman-Mintzer, O., Reyes, E.B., Olausson, B., Liu, S. & Eriksson, H. (2011). Extended release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy as maintenance treatment for generalized anxiety disorder: a long-term, randomized, placebo-controlled trial. *International Clinical Psychopharmacology*, 26, 11-24.
- Klein, D.F. & Fink, M. (1962). Psychiatric reaction patterns to imipramine. *American Journal of Psychiatry*, 119, 432-438.
- Lader, M., Stender, K., Bürger, V. & Nil, R. (2004). Efficacy and tolerability of escitalopram in 12- and 24-week treatment of social anxiety disorder: randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose study. *Depression and Anxiety*, 19, 241-248.
- Lecrubier, Y. & Judge, R. (1997). Long-term evaluation of paroxetine, clomipramine and placebo in panic disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 16, 153-160.
- Lepola, U., Arato, M., Zhu, Y. & Austin, C. (2003). Sertraline vs imipramine treatment of comorbid panic disorder and major depressive disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 64, 654-662.
- Liebowitz, M.R., Asnis, G., Mangano, R. & Tzanis, E. (2009). A double-blind, placebo controlled, parallel group, flexible dose study of venlafaxine extended release capsules in adult outpatients with panic disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 70, 550-561.
- Liebowitz, M.R., Gelenberg, A.J. & Munjack, D. (2005). Venlafaxine extended release vs placebo and paroxetine in social anxiety disorder. *Archives of General Psychiatry*, 62, 190-198.
- Llorca, P.M., Spadone, C., Sol, O., Danniau, A., Bougerol, T., Corruble, E., Faruch, M., Macher, J.P., Sermet, E. & Servant, D. (2002). Efficacy and safety of hydroxyzine in the treatment of generalized anxiety disorder: a 3-month double-blind study. *Journal of Clinical Psychiatry*, 63, 1020-1027.
- Londborg, P.D., Wolkow, R., Smith, W.T., DuBoff, E., England, D., Ferguson, J., Rosenthal, M. & Weise, C. (1998). Sertraline in the treatment of panic disorder. A multi-site, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose investigation. *British Journal of Psychiatry*, 173, 54-60.
- March, J.S., Entusah, A.R., Rynn, M., Albano, A.M. & Tourian, K.A. (2007). A randomized controlled trial of venlafaxine ER versus placebo in pediatric social anxiety disorder. *Biological Psychiatry*, 62, 1149-1154.
- Mavissakalian, M.R. & Perel, J.M. (1995). Imipramine treatment of panic disorder with agoraphobia: dose ranging and plasma level-response relationships. *American Journal of Psychiatry*, 152, 673-682.

- Mavissakalian, M.R. & Perel, J.M. (1999). Long-term maintenance and discontinuation of imipramine therapy in panic disorder with agoraphobia. *Archives of General Psychiatry*, 56, 821-827.
- Michelson, D., Allgulander, C., Dantendorfer, K., Knezevic, A., Maierhofer, D., Micev, V., Paunovic, V.R., Tomotijevic, I., Sarkar, N., Skoglund, L. & Graig Pemberton, S. (2001). Efficacy of usual antidepressant dosing regimes of fluoxetine in panic disorder. Randomised, placebo-controlled trial. *British Journal of Psychiatry*, 179, 514-518.
- Möller, H.J., Volz, H.P., Reimann, I.W. & Stoll, K.D. (2001). Opipramol for the treatment of generalized anxiety disorder: a placebo-controlled trial including an alprazolam-treated group. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 21, 59-65.
- Moroz, G. & Rosenbaum, J.F. (1999). Efficacy, safety, and gradual discontinuation of clonazepam in panic disorder: a placebo-controlled, multicenter study using optimized dosages. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 6, 604-612.
- Nicolini, H., Bakish, D., Duenas, H., Spann, M., Erickson, J., Hallberg, C., Ball, S., Sagman, D. & Russell, J.M. (2009). Improvement of psychic and somatic symptoms in adult patients with generalized anxiety disorder: examination from a duloxetine, venlafaxine extended-release and placebo-controlled trial. *Psychological Medicine*, 39, 267-276.
- Noyes, R. Jr, Burrows, G.D., Reich, J.H., Judd, F.K., Garvey, M.J., Norman, T.R., Cook, B.L. & Marriott, P. (1996). Diazepam versus alprazolam for the treatment of panic disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 57, 349-355.
- Olatunji, B.O., Cisler, J.M. & Deacon, B.J. (2010). Efficacy of cognitive behavioral therapy for anxiety disorders: a review of meta-analytic findings. *The Psychiatric Clinics of North America*, 33, 557-77.
- Otto, M.W., Tolin, D.F., Simon, N.M., Pearson, G.D., Basden, S., Meunier, S.A., Hofmann, S.G., Eisenmenger, K., Krystal, J.H. & Pollack, M.H. (2010). Efficacy of d-cycloserine for enhancing response to cognitive-behavior therapy for panic disorder. *Biological Psychiatry*, 67, 365-370.
- Pohl, R.B., Feltner, D.E., Fieve, R.R. & Pande, A.C. (2005). Efficacy of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder. Double-blind, placebo-controlled comparison of BID versus TID dosing. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 25, 151-158.
- Pollack, M., Mangano, R., Entsuah, R., Tzani, E. & Simon, N.M. (2007). A randomized controlled trial of venlafaxine ER and paroxetine in the treatment of outpatients with panic disorder. *Psychopharmacology*, 194, 233-242.
- Pollack, M.H., Otto, M.W., Tesar, G.E., Cohen, L.S., Meltzer-Brody, S. & Rosenbaum, J.F. (1993). Long-term outcome after acute treatment with alprazolam or clonazepam for panic disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 13, 257-263.
- Rickels, K., Etemad, B., Khalid-Khan, S., Lohoff, F.W., Rynn, M.A. & Gallop, R.J. (2010). Time to relapse after 6 and 12 months' treatment of generalized anxiety disorder with venlafaxine extended release. *Archives of General Psychiatry*, 67, 1274-1281.
- Rickels, K., DeMartinis, N. & Aufdembrinke, B. (2000). A double-blind, placebo-controlled trial of abecarnil and diazepam in the treatment of patients with generalized anxiety disorder. *The Journal of Clinical Psychopharmacology*, 20, 12-18.
- Rickels, K., Downing, R., Schweizer, E. & Hassman, H. (1993). Antidepressants for the Treatment of Generalized Anxiety Disorder. A Placebo-Controlled Comparison of Imipramine, Trazodone, and Diazepam. *Archives of General Psychiatry*, 50, 884-895.
- RUPASG. The research unit on pediatric psychopharmacology anxiety study group (2001). Fluvoxamine for the treatment of anxiety disorders in children and adolescents. *The New England Journal of Medicine*, 344, 1279-1285.
- Rupperecht, R., Rammes, G., Eser, D., Baghai, T.C., Schüle, C., Nothdurfter, C., Troxler, T., Gentsch, C., Kalkman, H.O., Chaperon, F., Uzunov, V., McAllister, K.H., Bertaina-Anglade, V., Drieu La Rochelle, C., Tuerck, D., Floesser, A., Kiese, B., Schumacher, M., Landgraf, R., Holsboer, F. & Kucher, K. (2009). Translocator protein (18 kD) as target for anxiolytics without benzodiazepine-like side effects. *Science*, 325, 490-493.
- Rynn, M.A., Riddle, M.A., Yeung, P.P. & Kunz, N.R. (2007). Efficacy and safety of extended-release venlafaxine in the treatment of generalized anxiety disorder in children and adolescents: two placebo-controlled trials. *The American Journal of Psychiatry*, 164, 290-300.
- Rynn, M.A., Siqueland, L. & Rickels, K. (2001). Placebo-controlled trial of sertraline in the treatment of children with generalized anxiety disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 158, 2008-2014.
- Schneier, F.R., Goetz, D., Campeas, R., Fallon, B., Marshall, R. & Liebowitz, M.R. (1998). Placebo-controlled trial of moclobemide in social phobia. *British Journal of Psychiatry*, 172, 70-77.
- Schuurmans, I., Comijs, H., Emmelkamp, P.M., Gundy, C.M., Weijnen, I., van den Hout, M. & van Dyck, R. (2006). A randomized, controlled trial of the effectiveness of cognitive-behavioral therapy and sertraline versus a waitlist control group for anxiety disorders in older adults. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 14, 255-263.
- Schweizer, E., Pohl, R., Balon, R., Fox, I., Rickels, K. & Yeragani, V.K. (1990). Lorazepam vs. alprazolam in the treatment of panic disorder. *Pharmacopsychiatry*, 23, 90-93.
- Schweizer, E., Rickels, K., Weiss, S. & Zavadnick S. (1993). Maintenance drug treatment of panic disorder. I. Results of a prospective, placebo-controlled comparison of alprazolam and imipramine. *Archives of General Psychiatry*, 50, 51-60.
- Shaw, D., Annett, J.M., Doherty, B. & Leslie, J.C. (2007). Anxiolytic effects of lavender oil inhalation on open-field behavior in rats. *Phytomedicine*, 14, 613-620.
- Sheehan, D.V., Ballenger, J. & Jacobsen, G. (1980). Treatment of endogenous anxiety with phobic hysterical and hypochondriacal symptoms. *Archives of General Psychiatry*, 37, 1-59.
- 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 Psychiatry Research*, 45, 1-6.
- Stahl, S.M., Gergel, I. & Li, D. (2003). Escitalopram in the treatment of panic disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 64, 1322-1327.
- Stein, D.J., Westenberg, H.G.M., Yang, H., Li, D. & Barbato, L.M. (2003). Fluvoxamine CR in the long-term treatment of social anxiety disorder: the 12- to 24-week extension phase of a multicentre, randomized, placebo-controlled trial. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 6, 317-323.
- Stein, D.J., Versiani, M., Hair, T. & Kumar, R. (2002). Efficacy of paroxetine for relapse prevention in social anxiety disorder. A 24-week study. *Archives of General Psychiatry*, 59, 1111-1118.

- Stein, D.J., Cameron, A., Amrein, R. & Montgomery, S.A. (2002). Moclobemide is effective and well tolerated in the long-term pharmacotherapy of social anxiety disorder with or without comorbid anxiety disorder. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 17, 161-170.
- Stein, M.B., Pollack, M.H., Bystritsky, A., Kelsey, J.E. & Mangano, R.M. (2005). Efficacy of low and higher dose extended-release venlafaxine in generalized social anxiety disorder: a 6-month randomized controlled trial. *Psychopharmacology*, 177, 280-288.
- Steiner, M., Allgulander, C., Ravindran, A., Kosar, H., Bur, T. & Austin, C. (2005). Gender differences in clinical presentation and response to sertraline treatment of generalized anxiety disorder. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 20, 3-13.
- Strand, M., Hetta, J., Rosen, A., Sörensen, S., Malmström, R., Fabian, C., Marits, K., Vetterskog, K., Liljestränd, A.G. & Hegen, C. (1990). A double-blind, controlled trial in primary care patients with generalized anxiety: a comparison between buspirone and oxazepam. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 51, Suppl, 40-45.
- Tiller, J.W.G., Bouwer, C. & Behnke, K. (1999). Moclobemide and fluoxetine for panic disorder. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 249, Suppl, 1, S7-S10.
- van Vliet, I.M., den Boer, J.A., Westenberg, H.G. & Slaap, B.R. (1996). A double-blind comparative study of brofaromine and fluvoxamine in outpatients with panic disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 16, 299-306.
- Wagner, K.D., Berard, R., Stein, M.B., Wetherhold, E., Carpenter, D.J., Perera, P., Gee, M., Davy, K. & Machin, A. (2004). A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of paroxetine in children and adolescents with social anxiety disorder. *Archives of General Psychiatry*, 61, 1153-1162.
- Walker, J.R., Van Ameringen, M.A., Swinson, R., Bowen, R.C., Chokka, P.R., Goldner, E., Johnston, D.C., Lavallie, Y.J., Nandy, S., Pecknold, J.C., Hadrava, V. & Lane, R.M. (2000). Prevention of relapse in generalized social phobia: results of a 24-week study in responders to 20 weeks of sertraline treatment. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 20, 636-644.
- Wheeler, E., White, P., Reed, E. & Cohen, M. (1950). Neurocirculatory asthenia (anxiety neurosis, effort syndrome, neurasthenia) – a twenty year follow up study of one hundred and seventy-three patients. *Journal of Medicine*, 142, 878-888.
- Woelk, H. & Schläfke, S. (2010). A multi-center, double-blind, randomized study of the lavender oil preparation silexan in comparison to lorazepam for generalized anxiety disorder. *Phytomedicine*, 17, 94-99.

#### ■ Korrespondenzadresse

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