Trends in der Angsttherapie

Dirk Wedekind und Borwin Bandelow

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Georg-August-Universität Göttingen

psychoneuro 2005; 31 (10): 499–503

Bei der Behandlung von Angststörungen wird heute eine Kombination von Pharmakotherapie und Kognitiver Verhaltenstherapie empfohlen. Zur Pharmakotherapie wurden in klinischen Studien vor allem Antidepressiva und Benzodiazepine untersucht (3). Ziele neuer Entwicklungen in der Pharmakotherapie sind Wirksamkeit bei Panikstörung, Sozialer Angststörung und Generalisierter Angststörung möglichst mit unmittelbarem oder zumindest raschem Wirkungsbeginn, gleichzeitig sehr guter Verträglichkeit und fehlenden Toleranz- und Absetzeffekten. Zudem ist eine Optimierung unter Hinsicht auf eine Anwendung bei komorbiden Störungen und bei älteren Menschen zu beachten.

Grenzen der modernen Pharmakotherapie

Moderne, serotonerg wirksame Antidepressiva wie zum Beispiel die SSRI zeigen eine deutliche Verzögerung im Einsetzen der Wirksamkeit. Dies liegt am ehesten an der Dauer der Desensitivierung der präsynaptischen, somatodendritischen serotonergen (5HT_{1A})-Rezeptoren (24).

Die Behandlung mit Benzodiazepinen ist eingeschränkt durch eine mögliche Abhängigkeits- und Toleranzentwicklung und eine Reihe unerwünschter Begleiteffekte wie u.a. Sedierung. Eine solche Toleranzentwicklung kann sogar mit molekularen Veränderungen in Nervenzellen und einer folgenden pharmakologischen Responsivität ähnlich wie bei

Bei der Behandlung von Angststörungen wird heute eine Kombination von Pharmakotherapie und Kognitiver Verhaltenstherapie empfohlen. Neue Entwicklungen zielen auf schnellere, breitere Wirkung bei verbesserter Verträglichkeit, möglichst auch bei multimorbiden Patienten. Bei den Benzodiazepinen werden z.B. speichellösliche Darreichungsformen entwickelt. Neuentwicklungen bei den Antidepressiva sind z.B. das enantiomerenreine Escitalopram, retardiertes Paroxetin und der Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer Duloxetine. Neue Behandlungsstrategien sind u.a. die Augmentation mit atypischen Antipsychotika. In der Pipeline stehen außerdem selektive Serotonin-Rezeptorliganden, neue GABA-A-Liganden, Antikonvulsiva, Neuropeptide, Neurosteroid- und Modulatoren der neuroendokrinen Stressreaktion.

unbehandelten Angstpatienten einhergehen (33). Benzodiazepine haben auch einen recht unspezifischen Wirkmechanismus, indem sie die Wirkung des zentralnervösen GABA-Systems verstärken, das an der Mehrzahl der neuronalen Funktionen des Gehirns beteiligt ist.

Benzodiazepine

Ein Trend in der Entwicklung anxiolytisch wirksamer, hochpotenter Benzodiazepine sind speichellösliche Darreichungsformen für einen rascheren Wirkungseintritt, wie das bereits vermarktete Lorazepam-Lyophilisat (Tavor-expidet®) und das in Deutschland nicht erhältliche Clonazepam-Lyophilisat (22). Eine interessante, hier ebenfalls noch nicht vermarktete Neuentwicklung ist auch eine retardierte Form von Alprazolam (Alprazolam XR®), die sich bei lediglich einmaliger täglicher Einnahme durch ein günstigeres Nebenwirkungsprofil auszeichnet (32). Das Risiko einer Toleranz- und Abhängigkeitsentwicklung ist bei den neuen Darreichungsformen aber nicht als günstiger zu bezeichnen.

Neues bei den SSRI

Bei den selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) gibt es viele Bemühungen, Effektivität und Verträglichkeit zu verbessern. Auch Erkenntnisse aus der klinischen Anwendung mit diesen Substanzen etablieren sich zunehmend in der Routineversorgung, wie z.B. SSRI nach längerer Einnahme grundsätzlich auszuschleichen und nicht abrupt abzusetzen, da sich hierbei häufiger unerwünschte Effekte zeigen (46). Orale Kontrazeptiva und eine Hormonersatztherapie können höhere Plasmaspiegel bestimmter SSRI verursachen (30). Auch der weibliche Zyklus kann die Plasmaspiegel dieser Antidepressiva beeinflussen. Die Halbwertszeit nimmt für viele Pharmaka über den Zyklus ab; andere werden um die Zeit der Ovulation am effektivsten metabolisiert. Möglicherweise besteht somit in der follikulären Phase ein vermehrtes Risiko für Nebenwirkungen, während in der Lutealphase das Rückfall- und Verschlechterungsrisiko für eine Angststörung höher ist (30).

Eine der neueren Entwicklungen ist Escitalopram, ein Enantiomer des

Citalopram. Noch vor der Einführung in Deutschland befindet sich eine retardierte Form des Paroxetins, Paroxetin CR (controlled release), das sich bei gleich guter Wirksamkeit durch deutlich weniger Übelkeit bei Patienten zu Beginn der Behandlung auszeichnet (39). Die klinische Erfahrung zeigt, dass Serotonin-Wiederaufnahmehemmer allein nicht bei allen Patienten mit einer Angststörung effektiv sind. Aktuelle Arbeiten konnten zeigen, dass nicht nur bei der Zwangsstörung eine Augmentation mit bestimmten atypischen Antipsychotika eine weitere Besserung oder sogar eine Remission bewirken kann. Fallberichte zur Effektivität einer solchen Augmentationstrategie bei Angststörungen liegen für Aripiprazol (52), Ziprasidon (6) und Olanzapin (5) wie auch erste Studien (3) vor.

■ Selektive Serotonin-Rezeptorliganden

Ein Trend ist in der Entwicklung von Pharmaka mit einem spezifischen Effekt auf bestimmte Serotonin-5HT-Rezeptorsubtypen zu sehen, die mit der Pathogenese von Angst in Verbindung stehen. Selektive 5HT₂- (bzw. 5HT_{2C}) oder den 5HT_{1A}-Rezeptorliganden sind entwickelt worden. Buspiron ist ein selektiver, partieller Agonist am 5HT_{1A}-Rezeptor, der positive Resultate in der Behandlung der generalisierten Angststörung zeigte. Die 5HT_{1A}-Bindungsstellen werden hierbei herunterreguliert (35) und so die serotonerge Aktivität indirekt verstärkt. Schweizer (37) beschrieb günstigere Verläufe für Patienten mit vorrangig psychischen Symptomen mit Buspiron, während somatische Symptome besser auf Benzodiazepine ansprachen. Der partielle 5HT_{1A}-Agonist Gepiron zeigte Teileffekte bei der Panikstörung (28) und das Buspironanalogon MM199 hatte eine gute anxiolytische Potenz (7). Der vollständige 5HT_{1A}-Agonist Flesinoxan führt aber bei der Panikstörung zu einer Verschlechterung (47).

Deramciclan und Agomelatin haben ein spezifisches 5HT_{2C}-antagonistisches Profil und einen anxiolytischen Effekt, werden aber primär zur Behandlung der Depression un-

tersucht. Eine zusätzliche 5HT_{2C}-antagonistische Komponente bei Serotonin-Wiederaufnahmehemmern könnte das Problem anxiogener Effekte in der frühen Behandlungsphase reduzieren. Kandidat wäre Mirtazapin, dies erbrachte positive Resultate bei der Panikstörung. Der 5HT₃-Antagonist Ondansetron konnte in bisherigen Studien keine konkreten Effekte zeigen, und schlüssige Ergebnisse für eine ähnliche Substanz, Zatosetron, stehen noch aus.

Anxiogene Effekte bei Panikpatienten sind mit einer Dysfunktion des 5HT_{1D}-Rezeptors in Verbindung gebracht worden. Die Verabreichung des postsynaptischen 5-HT_{1D}-Rezeptoragonisten Sumatriptan (das in der Migränetherapie verwendet wird) führte bei Patienten im Vergleich zu Kontrollen zu signifikant mehr Angstsymptomen (1). Die Entwicklung eines spezifischen 5HT_{1D}-Rezeptorantagonisten könnte somit eine gute Strategie sein. In verschiedenen Tiermodellen für Angst konnten anxiolytische Effekte ähnlich wie mit Diazepam für die selektiven 5HT_{1B}-Liganden CP94253 und SB-216641 gezeigt werden (44).

■ Inositol

Das Glukoseisomer Inositol ist Bestandteil vieler Nahrungsmittel. Inositolphosphat dient als Second-messenger für einige Serotonin-Rezeptortypen, aber auch für noradrenerge Rezeptoren. Zwei klinische Studien konnten eine gute Wirksamkeit von Inositol bei der Panikstörung zeigen (4, 26).

■ Neue GABA-A-Liganden

GABA-Liganden wie Benzodiazepine haben gute anxiolytische Effekte, sind aber problematisch wegen der möglichen Abhängigkeitsentstehung und Absetzproblemen. Eine GABA-Dysfunktion ist eine der etablierten Theorien zur Pathogenese von Angststörungen. Man geht von einer Verschiebung des Benzodiazepin-Rezeptorkomplexes in die invers agonistische Richtung aus bzw. von einer Defizienz agonistischer, anxiolytischer Liganden (24). Auch konnte bei Angstpatienten in angstregulierenden Hirnstrukturen

eine reduzierte Anzahl von Benzodiazepinrezeptoren nachgewiesen werden (33). Die angstlösenden Effekte werden über die α 2- und/oder α 3-Untereinheit des GABA-A-Rezeptors vermittelt, während sedierende Effekte α 1 vermittelt sind (2). Nichtselektive, partielle GABA-A-Agonisten, wie Pagoclon, haben Teileffekte bei der Panikstörung ohne viele der bekannten unerwünschten Begleiteffekte und Absetzschwierigkeiten (34). Bretazenil, Imidazenil, S-Desmethylopiclon, FG8205, NS2710 und RWJ-51204 sind weitere Kandidaten aus dieser Gruppe. Selektive GABA-A-Agonisten, die an der α 2- und/oder α 3-Untereinheit binden, werden untersucht (2).

■ Antikonvulsiva

Gabapentin oder Pregabalin sind Liganden an der α -2-Delta-Untereinheit spannungsabhängiger Kalziumkanäle (50). Eine kontrollierte Studie zeigte positive Ergebnisse bei schweren Panikstörungen für Gabapentin (27), während Pregabalin erfolgreich bei der Generalisierten und Sozialen Angststörung untersucht wurde. Ergebnisse einer Studie bei Panikstörung stehen noch aus. Gabapentin eignet sich möglicherweise auch gut zur Augmentation bei ungenügendem Effekt von Serotonin-Wiederaufnahmehemmern bei der Sozialen Angststörung. Bei zuvor therapierefraktären Patienten mit einer Panikstörung konnten in einer Fallstudie Erfolge durch das Antikonvulsivum Tiagabin gezeigt werden. Auch Levetiracetam hatte in einer offenen, nicht kontrollierten Untersuchung deutliche anxiolytische Effekte bei Patienten mit einer Sozialen Angststörung (41). Interessanterweise konnte im Tierversuch gezeigt werden, dass die anxiolytische Potenz von Levetiracetam vom basalen Stressniveau abhängig ist (18).

■ Glutamatmodulatoren

Glutamat ist der am weitesten verbreitete exzitatorische Transmitter im Gehirn. Es gibt acht so genannte metabotrope Glutamatrezeptoren (mGlu1-8), die die glutamaterge Neurotransmission G-Pro-

tein-gekoppelt, indirekt inhibitorisch oder exzitatorisch modulieren (11). Anxiolytisch wirksame Glutamatmodulatoren sollten entweder postsynaptisch antagonistische (wie LY-326325) oder präsynaptisch agonistische Eigenschaften haben. Tierdaten zeigen tatsächlich anxiolytische Effekte, insbesondere bei mGlu1 (14), mGlu2/3 (36) und mGlu5-Rezeptorantagonisten. Humanstudien (anxiolytische bei CO₂ induzierten Panikattacken) (36) stehen noch am Anfang, aber aufgrund der Benzodiazepinen vergleichbaren, rasch einsetzenden Wirkung bei einem günstigen Nebenwirkungsprofil werden selektive Glutamatmodulatoren möglicherweise in der Zukunft eine wichtige Rolle spielen.

■ Neuropeptide

Von den Neuropeptiden, die im Besonderen bei Panik eine Rolle spielen, ist Cholecystokinin am besten untersucht. Das Tetrapeptid (CCK-4) und das synthetische Pentapeptid Pentagastrin können bei Gesunden und in bedeutend geringeren Dosen bei Menschen mit einer Panikstörung Panikattacken hervorrufen. CCK-4-Bindungsstellen finden sich besonders in limbischen Strukturen wie der Amygdala und dem Hippocampus sowie dem noradrenergen Kernzentrum, dem Locus coeruleus. Da CCK-4 in Provokationstests nicht nur Angstgefühle, sondern auch körperliche Angstsymptome ohne deutliche psychische Angst verursacht, könnte dies auf den Einfluss auf unterschiedliche Anteile des zentralnervösen „Angstnetzwerks“ hinweisen. CCK-4- (bzw. Neurokinin-3)-Rezeptorantagonisten konnten in den bisherigen Untersuchungen jedoch noch keine wesentlichen Effekte in der Behandlung, z.B. der Panikstörung zeigen (16), wenngleich diese aber durch CCK-4 induzierte Panikattacken unterdrücken konnten (45). Substanz P, ein Neurokinin-1-Rezeptor(NK-1)-Agonist, spielt eine wichtige Rolle bei Angst und Panik ähnlichem Verhalten und ist häufig in noradrenergen und serotonergen Zellen kolokalisiert (29). Untersuchungen mit Antagonisten wie MK869 bei Angst im Rahmen einer Depression zeigten gute Ergebnisse (15) und Stu-

dien bei Panikstörung werden unternommen. Im Tierversuch wurde ein anxiolytischer Effekt durch den selektiven NK-1-Antagonisten NK608 wiederholt demonstriert (48).

Neuropeptid-Y besteht aus 36 Aminosäuren. Es reguliert die zentralnervöse noradrenerge Aktivität und hat eine hohe Dichte von Bindungsstellen im Hypothalamus. Obwohl die meisten noradrenerg wirksamen Antidepressiva keine gute Wirksamkeit bei Angststörungen zeigten, gibt es doch Anhalt für die Effektivität des selektiven Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmers Reboxetin (49). Ein Neuropeptid-Y-Ligand könnte daher eine geeignete Substanz sein. Klinische Studien und eine oral verabreichbare synthetische Substanz stehen noch aus.

Limbische Sigmarezeptoren haben eine neuromodulatorische Funktion auf noradrenerge- und auch serotonerge Zellkernareale. Einige Substanzen befinden sich aktuell in der klinischen Erprobung. Offensichtlich zeichnen sich Sigmarezeptorliganden durch ein sehr günstiges Nebenwirkungsprofil aus, aussagekräftige Ergebnisse fehlen aber bisher.

■ Neurosteroid- und Modulatoren der neuroendokrinen Stressreaktion

Viele psychiatrische Störungen zeigen eine anhaltende Hyperaktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden(HPA)-Achse und einer Hypersekretion von Kortisol. Hierzu zählen auch prinzipiell die Angststörungen. Modulatoren der neuroendokrinen Stressreaktion sind zuletzt intensiv beforscht worden. Der Steroid-Synthese-Blocker Ketoconazol zeigte bei depressiven Patienten mit einem Hyperkortisolismus zum Beispiel eine Placebo überlegene Wirkung (51). Wie auch zum Glukokortikoid-Rezeptorantagonisten Mifepriston liegen jedoch noch keine Studien bei Angststörungen vor (23). Auch Metyrapon, ein weiterer Glukokortikoid-Synthesehemmer, erwies sich in Tiermodellen zur Depression (9) und in einer kleineren kontrollierten Depressionsstudie als effektiv.

Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH) erzeugt verschiedene Symptome von Stress, Angst und Panik im zentralen Nervensystem. Die Modulierung der CRH-Aktivität ist Ziel der pharmakologischen Forschung bei Angststörungen. CRH-Antagonisten können nach intraventrikulärer Applikation im Tierversuch Angst- und Stresssymptome vermindern (20). Antagonisten am CRH- oder Glukokortikoid-Rezeptor stellen für klinische Untersuchungen möglicherweise einen wesentlichen Fortschritt dar. Das gilt gleichermaßen für Agonisten am Rezeptor für atriales natriuretisches Peptid (ANP), das die Funktion der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse an verschiedenen Stellen moduliert. Im Tierversuch hat ANP anxiolytische Effekte und zuvor verabreichte ANP-Agonisten können bei Panikpatienten wie auch bei Gesunden Panikattacken durch eine CCK-4 Provokation unterdrücken (40).

Am weitesten fortgeschritten sind Studien mit CRH-1-Rezeptorantagonisten. Bei speziellen Rattenstämmen konnten sowohl Hyperkortisolismus als auch ängstliches Verhalten reduziert werden (12, 13). Eine offene Studie mit einem CRH-1 Antagonisten konnte bei Patienten mit Depression Angst- und Depressionssymptome bessern (10). Ein interessantes Konzept wäre die Kombination eines CRH-1-Antagonisten mit einem SSRI, um dessen Wirklatenz zu verkürzen.

Vasopressin ist ebenfalls ein relevanter Modulator der neuroendokrinen Stressreaktion und wahrscheinlich an der Entstehung bestimmter assoziierter Psychopathologien beteiligt. SSR149415 ist ein selektiver Vasopressin V(1b) Rezeptorantagonist, der im Tierexperiment sowohl antidepressive wie auch anxiolytische Effekte in verschiedenen Tiermodellen zur Generalisierten Angststörung zeigte (38). Klinische Untersuchungen sind in Planung.

Progesteron hat gewisse anxiolytische, aber auch dysphorisierende Effekte (8). Diese Wirkung wird durch einen modulierenden Einfluss auf GABA-Rezeptoren bedingt (21).

Es besteht daher ein großes Interesse an Studien von Progesteron-ähnlichen Substanzen, z.B. Allopregnanolon, die eine gute anxiolytische Potenz aufweisen (194), und anderer neuroaktiver Steroide (31).

■ Fazit

Die z.Zt. absehbaren, wichtigsten Entwicklungen für die Zukunft anxiolytischer Pharmakotherapie sind Neuropeptid- und Neurosteroid-Rezeptor-Liganden, spezifische Modulatoren am GABA-A-Benzodiazepin-Rezeptorkomplex und Modulatoren des glutamatergen sowie des serotonergen Systems.

Trends in the treatment of Anxiety Disorders

For the treatment of anxiety disorders, a combination of pharmacotherapy and cognitive-behavioural measures is recommended. New developments are aimed at achieving a more rapid and broader effect, together with improved tolerability, as far as possible also in multimorbid patients. Among the benzodiazepines, saliva-soluble forms are being developed. New developments among the antidepressants, for example, include the pure S-enantiomer, escitalopram, slow-release paroxetine, and the serotonin and norepinephrine re-uptake inhibitor, duloxetine. New treatment strategies include augmentation with atypical antipsychotics. Furthermore, selective serotonin receptor ligands, new GABAA ligands, anticonvulsive drugs, neuropeptides, neurosteroids and modulators of the neuroendocrine stress reaction are all in the pipeline.

Literatur

1. Amital D, Fostick L, Sasson Y, Kindler S, Amital H, Zohar J. Anxiogenic effects of Sumatriptan in panic disorder: a double-blind, placebo controlled study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005; 15 (3): 279–283
2. Atack JR. Anxiolytic compounds acting at the GABA(A) receptor benzodiazepine binding site. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord* 2003; 2 (4): 213–232
3. Bandelow B, Zohar J, Hollander E et al. WFSBP Task force on treatment guidelines for the pharmacological treatment of anxiety-obsessive compulsive disorders and posttraumatic stress disorder. *World J Biol Psychiatry* 2002; 3: 171–199
4. Benjamin J, Levine J, Fux M, Aviv A, Levy D, Belmaker RH. Double-blind, placebo-controlled, crossover trial of inositol treatment for panic disorder. *Am J Psychiatry* 1995; 152 (7):1084–6
5. Chao IL. Olanzapin augmentation in panic disorder: a case report. *Pharmacopsychiatry* 2004; 37 (5): 239–240
6. Crane DL. Ziprasidone as an augmenting agent in the treatment of anxiety-spectrum disorders. *CNS Spectr* 2005; 10 (3): 176–179
7. Deren-Wesolek A, Tatarczynska E, Chojnacka-Wojcik E. The novel buspirone analogue, 8-(4-(2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinyl)butyl)-8-azaspiro (4.5) decane-7,9-dione, with anxiolytic-like and antidepressant-like effects in rats. *J Psychopharmacol* 1998; 12 (4): 380–384
8. Halbreich U. Premenstrual dysphoric disorders: a diversified cluster of vulnerability traits to depression. *Acta Psychiatr Scand* 1997; 95 (3): 169–176
9. Healy DG, Harkin A, Cryan JF et al. Metyrapone displays antidepressant-like properties in preclinical paradigms. *Psychopharmacology (Berl)* 1999; 145 (3): 303–308
10. Holsboer F. The rationale for corticotropin-releasing hormone receptor (CRH-R) antagonists to treat depression and anxiety. *J Psychiatr Res* 1999; 33: 181–214
11. Javitt DC. Glutamate as a therapeutic target in psychiatric disorders. *Mol Psychiatry* 2004; 9 (11): 984–997
12. Keck ME, Holsboer F. Hyperactivity of CRH neuronal circuits as a target for therapeutic interventions in affective disorders. *Peptides* 2001; 22 (5): 835–844
13. Keck ME, Welt T, Muller MB et al. The high-affinity non-peptide CRH1 receptor antagonist R121919 attenuates stress-induced alterations in plasma oxytocin, prolactin, and testosterone secretion in rats. *Pharmacopsychiatry* 2003; 36 (1): 27–31
14. Klodzinska A, Tatarczynska E, Stachowicz K, Chojnacka-Wojcik E. The anxiolytic-like activity of AIDA (1-aminoindan-1,5-dicarboxylic acid), an mGlu1 receptor antagonist. *J Physiol Pharmacol* 2004; 55: 113–126
15. Kramer MS, Cutler N, Feighner J et al. Distinct mechanism for antidepressant activity by blockade of central substance P receptors. *Science* 1998; 281 (5383): 1640–1645
16. Kronenberg G, Berger P, Tauber RF, Bandelow B, Henkel V, Heuser I. Randomized, double-blind study of SR142801 (Osanetant). A novel neurokinin-3 (NK3) receptor antagonist in panic disorder with pre- and posttreatment cholecystokinin tetrapeptide (CCK-4) challenges. *Pharmacopsychiatry* 2005; 38 (1): 24–29
17. Kuhl H.: Sexualhormone und Psyche. Stuttgart, New York: Thieme, 2002
18. Lamberty Y, Falter U, Gower AJ, Klitgaard H. Anxiolytic profile of the antiepileptic drug levetiracetam in the Vogel conflict test in the rat. *Eur J Pharmacol* 2003; 469 (1–3): 97–102
19. Le Melleo JM, Baker G. Role of progesterone and other neuroactive steroids in anxiety disorders. *Expert Rev Neurother* 2004; 4 (5): 851–860
20. Liebsch F, Landgraf R, Engelmann M et al. Differential behavioural effects of chronic infusion of CRH1 and CRH2 receptor antisense oligonucleotides into the rat brain. *J Psychiatry Res* 1999; 33: 153–163
21. Majewska MD. Neurosteroids: endogenous bimodal modulators of the GABA-A receptor. Mechanisms of action and physiological significance. *Prog Neurobiol* 1992; 38 (4): 379–395
22. Moroz G. High-potency benzodiazepines: recent clinical results. *J Clin Psychiatry* 2004; 65 (suppl. 5): 13–18
23. Murphy BE, Filipini D, Ghadirian AM. Possible use of glucocorticoid receptor antagonists in the treatment of major depression: preliminary results using RU 486. *J Psychiatry Neurosci* 1993; 18 (5): 209–213
24. Nutt DJ, Forshall S, Bell C et al. Mechanisms of action of selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of psychiatric disorders. *Eur Neuropsychopharmacol* 1999; 9 (suppl. 3): 81–86
25. O'Dwyer AM, Lightman SL, Marks MN et al. Treatment of amajor depression with metyrapone and hydrocortisone. *J Affect Disord* 1995; 33 (2): 123–128
26. Palatnik A, Frolov K, Fux M, Benjamin J. Double-blind, controlled crossover trial of inositol versus fluvoxamine for the treatment of panic disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21 (3): 335–9
27. Pande AC, Pollack MH, Crockatt J et al. Placebo-controlled of gabapentin treatment of panic disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 467–471
28. Pecknold JC, Luthe L, Scott Fleury MH et al. Gepirone and the treatment of panic disorder: an open study. *J Clin Psychopharmacol* 1993; 13: 145–149
29. Pelletier G, Steinbusch HW, Verhofstad AA. Immunoreactive substance P and serotonin present in the same dense-core vesicles. *Nature* 1981; 293 (5827): 71–72
30. Pigott TA. Gender differences in the epidemiology and treatment of anxiety disorders. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 (suppl 18): 4–15
31. Reddy DS. Pharmacology of endogenous neuroactive steroids. *Crit. Rev. Neurobiol* 2003; 15, 197–234
32. Rickels K. Alprazolam extended-release in panic disorder. *Expert Opin Pharmacother* 2004; 5 (7): 1599–1611
33. Roy-Byrne PP (2005) The GABA-benzodiazepine receptor complex: structure, function and role in anxiety. *J Clin Psychiatry* 66 (suppl.2): 14–20
34. Sandford JJ, Forshall S, Bell C et al. Crossover trial of pagoclone and placebo in patients with DSM-IV panic disorder. *J Psychopharmacol* 2001; 15 (3): 205–208
35. Sargent PA, Kjaer KH, Bench CJ et al. Brain serotonin 1A receptor binding measured by positron emission tomography with (11C)WAY-100635: effects of depression and antidepressant treatment. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57 (2): 174–180
36. Schoepp DD, Wright RA, Levine LR, Gaydos B, Potter WZ. LY354740, an mGlu2/3 receptor agonist as a novel approach to treat anxiety/stress. *Stress* 2003; 6(3): 189–197
37. Schweizer E. Generalized anxiety disorder. Longitudinal course and pharmacologic

treatment. *Psychiatr Clin North Am* 1995; 18 (4): 843–857

38. Serradeil-Le Gal C, Wagnon J 3rd, Tonnerre B, Roux R, Garcia G, Griebel G, Aulombard A. An overview of SSR149415, a selective nonpeptide vasopressin V (1b) receptor antagonist. *CNS Drug Reviews* 2005; 11: 53–68

39. Sheehan DV, Burnham DB, Iyengar MK, Perera P; Paxil CR Panic Disorder Study Group. Efficacy and tolerability of controlled release paroxetine in the treatment of panic disorder. *J Clin Psychiatry* 2005; 66 (1): 34–40

40. Ströhle A, Jahn H, Montkowski A et al. Central and peripheral administration of atriopeptin is anxiolytic in rats. *Neuroendocrinology* 1997; 65: 210–215

41. Simon NM, Worthington JJ, Doyle AC, Hoge EA, Kinrys G, Fischmann D, Link N, Pollack MH. An open-label study of levetiracetam for the treatment of social anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 2004; 65 (9): 1219–1222

42. Spooren W, Gasparini F. mGlu5 receptor antagonists: a novel class of anxiolytics? *Drug News Perspect* 2004; 17(4): 251–257

43. Ströhle A, Kellner M, Holsboer F et al. Anxiolytic activity of atrial natriuretic peptide in patients with panic disorder. *Am J*

Psychiatry 2001; 158 (9): 1514–1514
44. Tatarczynska E, Klodzinska A, Stachowicz K, Chojnacka-Wojcik E. Effects of a selective 5-HT1b receptor agonist and antagonists in animal models of anxiety and depression. *Behav Pharmacol* 2004; 15 (8): 523–534

45. Van Megen HJ, Westenberg HG, Den Boer JA et al. The cholecystokinin-B receptor antagonist CI-988 failed to affect CCK-4 induced symptoms in panic disorder patients. *Psychopharmacology Berl* 1997; 29: 243–248

46. Van Geffen EC, Hugtenburg JG, Heerdink ER, van Hulten RP, Egberts AC. Discontinuation symptoms in users of selective serotonin reuptake inhibitors in clinical practice: tapering versus abrupt discontinuation. *Eur J Clin Pharmacol* 2005 (in press)

47. Van Vliet IM, Westenberg HG, Den Boer JA. Effects of the 5HT1A receptor agonist flesonoxan in panic disorder. *Psychopharmacology Berl* 1996; 127: 174–180

48. Vendruscolo LF, Takahashi RN, Bruske GR, Ramos A. Evaluation of the anxiolytic-like effect of NKP608, a NK1-receptor antagonist, in two rat strains that differ in anxiety-related behaviors. *Psychopharmacology (Bull)* 2003; 170 (3): 287–293

49. Versiani M, Cassano G, Perugi G, Bene-

detti 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 (1): 31–7

50. Wedekind D, Bandelow B. Die Alpha-2-Delta Untereinheit des spannungsabhängigen Kalziumkanals. Ein neues pharmakologisches Ziel in der Psychiatrie und Neurologie. *Nervenarzt (im Druck)*

51. Wolkowitz OM, Reus VI, Chan T et al. Antigluco-corticoid treatment of depression: double-blind ketokonazole. *Biol Psychiatry* 1999; 45 (8): 1070–1074

52. Worthington JJ 3rd, Kinrys G, Wygant LE, Pollack MH. Aripiprazole as an augmentor of selective serotonin reuptake inhibitors in depression and anxiety disorder patients. *Int Clin Psychopharmacol* 2005; 20 (1): 9–11

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Dirk Wedekind MSc und
Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Borwin Bandelow
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Georg-August-Universität Göttingen
Von-Siebold-Straße 5
37075 Göttingen
dwedeki1@gwdg.de