

Psychopharmakotherapie der Angststörungen



Dr. med. Florence Hellen
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Heinrich-Heine-Universität
LVR-Klinikum Düsseldorf

Angst

- Grundlegende Emotion
- Normalpsychologisch
- Überlebenswichtig!!

Angststörung

- Gruppe von Erkrankungen
- Erhebliche Angst steht im Vordergrund
- Angst ohne nachvollziehbaren Grund oder infolge inadäquater Reize
- Angst ist unverhältnismäßig
- **Die Angst beeinträchtigt gewöhnliche soziale Aktivität und das Beziehungsleben**

Angststörungen nach ICD-10

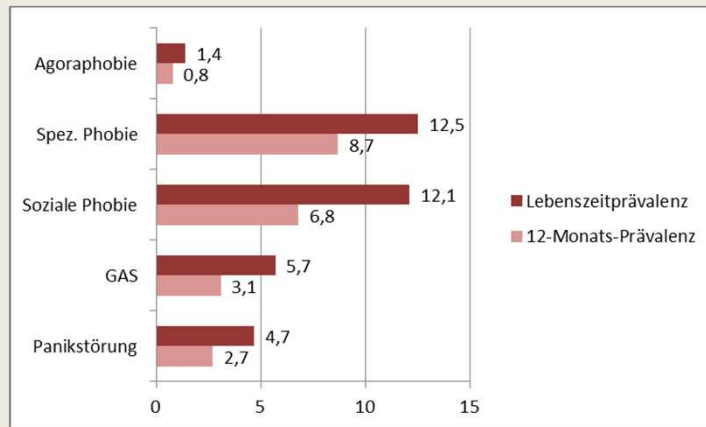
1. Phobische Störungen

- Agoraphobie ohne und mit Panikstörung
- Soziale Phobie
- Spezifische Phobie

2. Andere Angststörungen

- Panikstörung
- Generalisierte Angststörung

Prävalenz von Angststörungen (%)



Kessler et al., 2005

Ätiologie Multifaktorielle Genese I

- Genetische Prädisposition
- Lerntheoretische Modelle
- Psychodynamische Modelle

Ätiologie

Multifaktorielle Genese II

- Dysfunktion furchtrelevanter neuronaler Netzwerke („Angstnetzwerk“)
- **Relevante Neurotransmitter**
Serotonin
γ-Aminobuttersäure (GABA)
Glutamat

Klinische Symptome der Angst

- Immer körperlich und seelisch zugleich
- Vegetative Symptome täuschen ernste Erkrankung vor
- Gerade zu Erkrankungsbeginn (insb. für neutrale Beobachter) nicht von ernsthafter Erkrankung zu unterscheiden
- Dem Betroffenen ist der Ursprung der Angst meist nicht bewusst

Fall 1: Sabine F., 22 Jahre

Bislang somatisch gesunde Frau wird gegen 22:37 Uhr von ihrem sehr besorgten Partner mit V.a. „Vergiftung“ in die Notaufnahme gebracht.

Anamnese: Schnell atmend: Habe erstmals ein neu eröffnetes China-Restaurant besucht. Etwa 1 h nach Verzehr des „Schweinefleisch Süß-Sauer“ sei ihr plötzlich „ganz komisch geworden“. Sie habe das Gefühl gehabt, ihr Gehirn sei wie Watte. Ihr Herz sei gerast. Ihr Mund sei sehr trocken geworden. Sie habe kaum noch ein Wort heraus gebracht und nicht mehr denken können. Ihre Hände und Füße hätten gekribbelt, seien ihr wie gelähmt erschienen. Es sei ihr immer schlechter gegangen. Sie sei fast bewusstlos geworden. Sie habe befürchtet zu sterben. Bauschmerzen seien hinzu gekommen. Da sie kürzlich eine Arte-Reportage über den Einsatz in Europa nicht zulässiger Konservierungsstoffe im asiatischen Raum gesehen habe, befürchte sie den Einsatz eines Nervengiftes oder eine anderweitige Lebensmittelvergiftung.

Fall 1: Sabine F., 22 Jahre Differentialdiagnose

Metabolische Störungen	Hypo-/Hyperglykämie
Endokrine Störungen	Hypo-/Hyperthyreose, Phäochromozytom, Karzinoid-syndrom
Kardiale/ Pulmonale Erkrankungen	Myokardinfarkt, Herzrhythmusstörungen, KHK, Asthma bronchiale
Zerebrale Erkrankungen	Epilepsie

Fall 1: Sabine F., 22 Jahre

Diagnose

Klassische Panikattacke

Therapieoptionen:

- Aufklärung
- kurzwirksame Benzodiazepine

Vegetative Angstsymptome

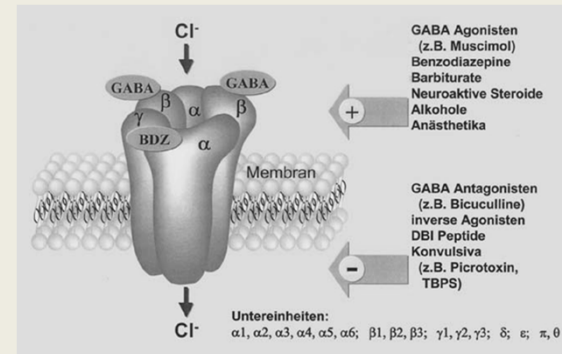
Cardial	Palpitationen, Herzklopfen, erhöhte Herzfrequenz
Thorakal	Atemnot, Beklemmungsgefühle, Thoraxschmerzen
Neurologisch	Schwindel, Benommenheit, Tremor, Parästhesien (Kribbelgefühle, Taubheit), Lähmungen
Gastrointestinal	Übelkeit, Bauchschmerzen
Andere	Schwitzen, Mundtrockenheit

Angst-induzierende Substanzen

Pharmaka	Genussmittel
Sympathomimetika Schilddrüsenhormone Yohimbin	Geschmacksverstärker Hefe Koffein Taurin Möglicherweise Süßstoffe Nikotin

Pharmakotherapie Benzodiazepine

Wirkung über GABA_A-Rezeptoren



Bildquelle: Rupprecht R und Zwanzger P, 2003

Pharmakotherapie: Benzodiazepine

Vorteile

- Rascher Wirkungseintritt
- Starke Anxiolyse
- Geringe Toxizität

Nachteile

- Sedierung
- Beeinträchtigt Reaktionsvermögen
- Muskelrelaxation (Sturzgefahr!)
- Toleranzentwicklung
- Abhängigkeit

Kontraindikationen: akute Intoxikation (Alkohol, Schlafmittel), Abhängigkeit, Myasthenia gravis, schwere Ateminsuffizienz, Spinale und zerebelläre Ataxie, schwere Leber- und Nierenerkrankungen, Schlafapnoe

Pharmakotherapie: Benzodiazepine

Substanz	Angststörung	Tages-Dosis (max.)
Alprazolam	Panikstörung GAS	10 mg 2,6 mg
Bromazepam	GAS	18mg
Clonazepam	Panikstörung Soziale Phobie	5mg 3 mg
Diazepam	Panikstörung GAS	100 mg 26 mg
Lorazepam	Panikstörung GAS	16 mg 2 mg

Gründer et Benkert, 2012

Pharmakotherapie: Antidepressiva Panikstörung mit/ohne Agoraphobie

Gruppe	Substanz	Dosis	Zulassung	EG
SSRI	Citalopram	20-60 mg	Ja	A
	Escitalopram	10-20 mg	Ja	A
	Fluoxetin	20-40 mg	Nein	B
	Fluvoxamin	100-300 mg	Nein	B
	Paroxetin	20-60 mg	Ja	A
	Sertralin	50-150 mg	Nein	B
SNRI	Venlafaxin	75-225 mg	Ja	A
TZA	Imipramin	75-250 mg	Nein	B
	Clomipramin	75-250 mg	Ja	B
MAOH	Moclobemid	75-900 mg	Nein	C
NaSSA	Mirtazapin	15-30 mg	Nein	D

Benkert et Gründer, 2012

Pharmakotherapie: Antidepressiva Generalisierte Angststörung

Gruppe	Substanz	Dosis	Zulassung	EG
SSRI	Escitalopram	10-20 mg	Ja	A
	Fluoxetin	20-40 mg	Nein	D
	Fluvoxamin	100-300 mg	Nein	D
	Paroxetin	20-60 mg	Ja	A
	Sertralin	50-150 mg	Nein	B
	SNRI	Venlafaxin	75-225 mg	Ja
Duloxetin		60-120 mg		A
TZA	Imipramin	75-200 mg	Nein	C
Andere	Moclobemid	75-900 mg	Nein	C
NaSSA	Mirtazapin	15-30 mg	Nein	D

Benkert et Gründer, 2012

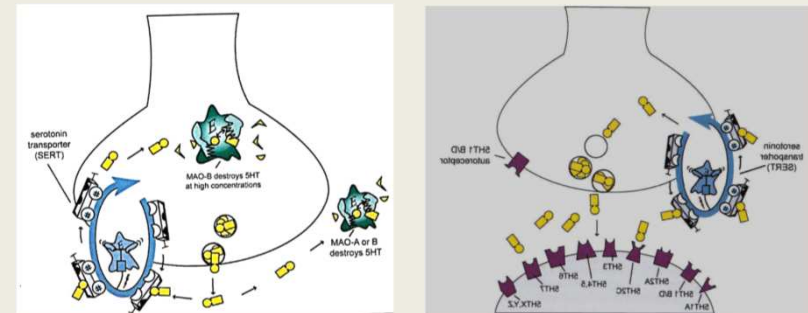
Pharmakotherapie: Generalisierte Angststörung

Antikonvulsiva

Gruppe	Substanz	Dosis	Zulassung	EG
Kalzium-Kanal-Inhibitoren	Pregabalin	150-600 mg	Ja	(A)

Benkert et Gründer, 2012

Pharmakotherapie: Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer



Stahl SM et Grady MM, 2010

Pharmakotherapie Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer

Wirkstoff	Pharmakodynamik
Citalopram	Selektive Hemmung der Serotonin-Wiederaufnahme, nicht anticholinerg, nicht histaminerg.
Escitalopram	Selektivste Hemmung der Serotonin-Wiederaufnahme, nicht anticholinerg, nicht histaminerg.
Fluoxetin	Selektive Hemmung der Serotonin-Wiederaufnahme, nicht anticholinerg, nicht histaminerg.
Fluvoxamin	Selektive Hemmung der Serotonin-Wiederaufnahme, nicht anticholinerg, nicht histaminerg.
Paroxetin	Selektive Hemmung der Serotonin-Wiederaufnahme, schwache anticholinerge Potenz.
Sertralin	Selektive Hemmung der Serotonin-Wiederaufnahme, schwacher Inhibitor der Dopaminaufnahme, nicht anticholinerg, nicht histaminerg.

Pharmakotherapie SSRI - Nebenwirkungen

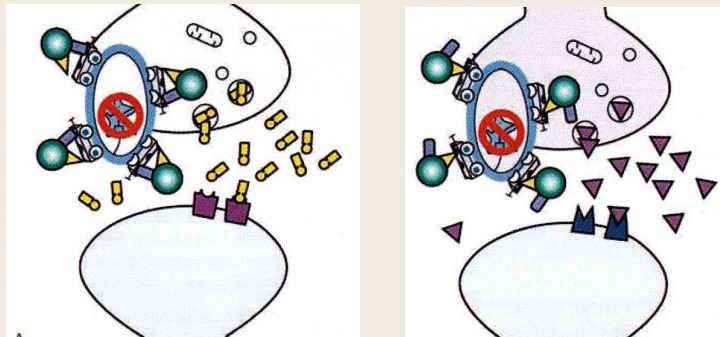
KURZFRISTIG

- Erregung mit allen vegetativen Symptomen, die auch den Angstsymptomen entsprechen -> zunächst Verstärkung z.B. der Panikattacken!!!!
- **Hyponatriämie**
- **QT-Zeit Verlängerung**

LANGFRISTIG

- Sexuelle Dysfunktion!!!
- Libidoverlust!!

Pharmakotherapie SNRI - Venlafaxin



Stahl SM et Grady MM, 2010

Pharmakotherapie: SNRI - Venlafaxin

- **S**elektiver **S**erotonin- und **N**oradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
- In niedrigen Dosen (bis 75 mg/d) eher Serotonin-, im höheren Dosisbereich zusätzlich Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung
- Keine Affinität zu α_1 -adrenergen-, Histamin- oder Acetylcholinrezeptoren

Pharmakotherapie: Venlafaxin - Nebenwirkungen

KURZFRISTIG

- Erregung mit allen vegetativen Symptomen die auch den Angstsymptomen entsprechen -> zunächst Verstärkung z.B. der Panikattacken!!!!
- **Arterielle Hypertonie!**
- **Hyponatriämie**

LANGFRISTIG

- Sexuelle Dysfunktion!!!
- Libidoverlust!!

Relative Kontraindikationen: Schwere Leber- und Nierenfunktionsstörungen; Anfallsbereitschaft; unbehandelte arterielle Hypertonie, kardiale Risikofaktoren

Pharmakotherapie: Trizyklische AD - Clomipramin

- Starker, aber nicht spezifischer Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
- Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung durch den aktiven Metaboliten Desmethylclomipramin
- Leichte/mäßige 5-HT₂-Blockade
- Leichte D₂-Blockade
- Anticholinerg und α₁-antagonistisch

Pharmakotherapie: Clomipramin - Nebenwirkungen

KURZFRISTIG

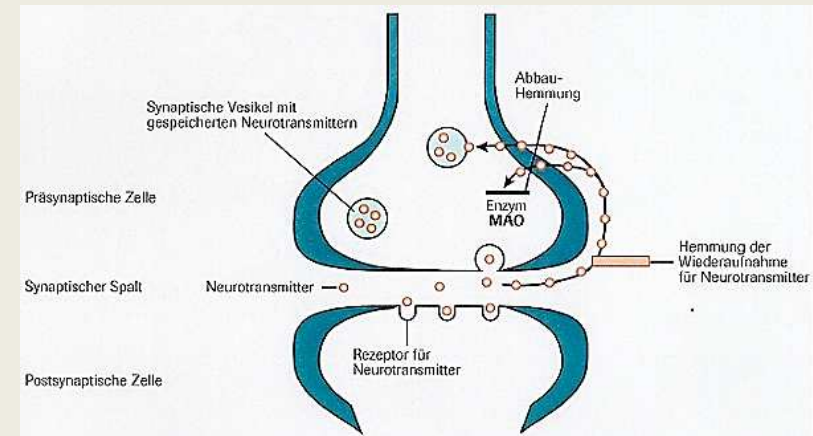
- Anticholinerge Nebenwirkungen (Mundtrockenheit, Obstipation, Akkomodationsstörung, Harnverhalt)
- **Orthostatische Hypotension**

Kontraindikationen: Harnverhalt, Engwinkelglaukom, Prostatahypertrophie, Pylorusstenose, Ileus, Delir, Myokardinfarkt, Long-QT-Syndrom.
Relative Kontraindikationen: Schwere Leber- und Nierenerkrankungen, Anfallsbereitschaft, kardiale Vorschädigung (insb. Erregungsleitungsstörung)

LANGFRISTIG

- EKG-Veränderungen
- Gewichtszunahme
- Sexuelle Dysfunktion!!!
- Libidoverlust!!

Pharmakotherapie: MAO-Hemmer - Moclobemid



www.roche.de

Pharmakotherapie: MAO-Hemmer - Moclobemid

- Kurz wirksamer selektiver **reversibler** MAO-A-Hemmer
- Abklingen der MAO-Hemmung nach Absetzen innerhalb von 24h
- Keine Wiederaufnahmehemmung biogener Amine, keine Interaktionen mit Rezeptoren für Neurotransmitter

Pharmakotherapie: Moclobemid - Nebenwirkungen

KURZFRISTIG

- Kopfschmerzen
- Schwindel

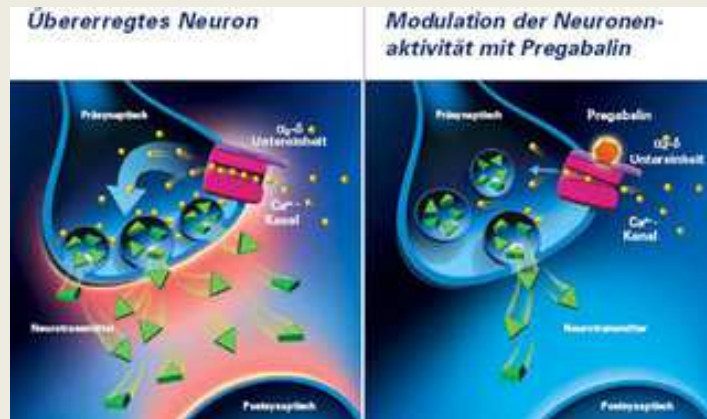
LANGFRISTIG

- EKG-Veränderungen mit Verlängerung des QT-Intervalls

ACHTUNG: KEINE THYRAMINREICHE KOST!!!
Bei Tyraminzufuhr > 150 mg/
Mahlzeit Gefahr der
Hypertensiven Krise (100 g
Cheddar = 100 mg Tyramin)

Kontraindikationen: Behandlung mit SSRI - KARENZZEITEN
Relative Kontraindikationen: Phäochromozytom, Thyreotoxikose, Instabile Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Pharmakotherapie: Antikonvulsiva - Pregabalin



Bildquelle: www.pfizermed.de

Pharmakotherapie: Antikonvulsiva - Pregabalin

- GABA-Analogen
- Keine Wirkung am GABA-Rezeptor direkt
- Bindung an Untereinheit spannungsabhängiger Kalziumkanäle → **präsynaptischer Modulator bei der Freisetzung von Aminen übererregter Neurone**

Pharmakotherapie: Pregabalin - Nebenwirkungen

KURZFRISTIG

- Sedierung
- Schwindel
- Gedächtnisstörungen
- Hypoglykämie

LANGFRISTIG

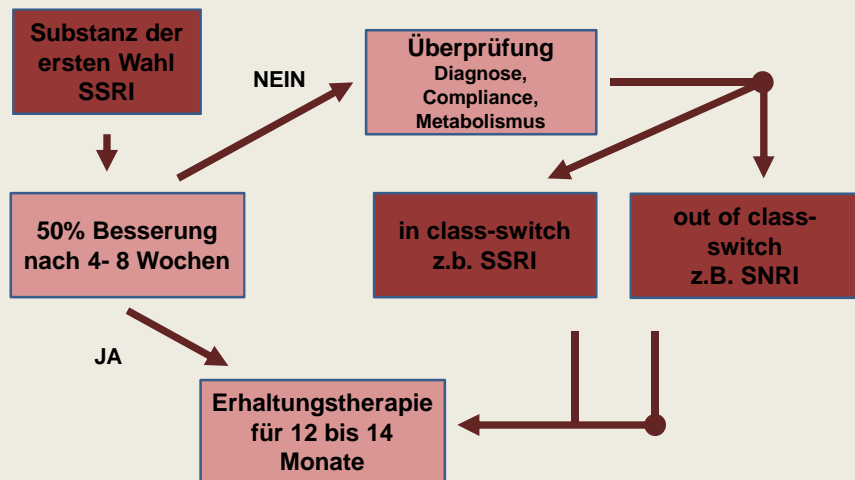
- Derzeit in Diskussion:
Abhängigkeit!!

Kontraindikationen: Hereditäre Glukosetoleranz, Lapp-Laktase-Mangel oder Glukose-Galaktose-Malabsorption; schwere Niereninsuffizienz.

Pharmakotherapie: Andere

Wirkstoff	Wirkung	Nebenwirkungen	Besonderheiten
Buspiron	5-HT _{1A} - Rezepto-Partial- Agonist	Erregung/Sedierung, Schwindel	nur bei GAD
Hydroxyzin	H ₁ -Rezeptor- antagonist	Sedierung	bei Unverträglichkeit
Opipramol	modulierend im NMDA-System	Sedierung, Ödeme, Haarausfall	nur bei GAD
β-Blocker	β-Rezeptoren- Blocker	Schwindel, Sedierung, Depression	gegen vegetative Symptome

Pharmakotherapie: Stufenschema



Verändert nach Gründer und Benkert, 2012

Fall 2: Jens H. 21 Jahre

Vor 2 Jahren Abitur abgeschlossen, aktuell Studium des Wirtschaftsingenieurwesens. Zu zwei guten „Kumpels“ aus der Schulzeit komme es nicht zu Schwierigkeiten. **Vor Frauen oder ihm nicht bekannten Männern habe er sich immer schon gefürchtet.** Durch das neue Umfeld an der Universität sei er nun auch in Kontakt mit anderen Menschen gekommen. Seit etwa einem Jahr sei er in Karin verliebt. Mehrfach von ihr eingeladen fühle er sich in Anwesenheit ihrer Freunde unwohl. **Einladungen wolle er nicht mehr wahrnehmen, er bringe nämlich kaum ein Wort heraus und habe schreckliche Angst etwas Peinliches zu tun.** Den letzten gemeinsamen Abend habe er vor vier Wochen fluchtartig verlassen müssen, da er geglaubt habe, dass er sich „in die Hose“ machen könne oder ihm das Essen aus dem Mund falle. Er habe schon vor Beginn des Essens gemeint, mit seinem Gegenüber nicht mithalten zu können. Nun ziehe er sich mehr und mehr zurück.

Fall 2: Jens H. 21 Jahre Diagnose

Soziale Phobie

Medikamentöse Therapie: (Beispiele)

- Escitalopram bis 20 mg/d
- Venlafaxin bis 225 mg/d

Alternativen bei sexueller Dysfunktion:

- Mirtazapin (noradrenerges und spezifisch serotonerges Antidepressivum)
- Moclobemid (selektiver MAO-A-Hemmer)

Pharmakotherapie: Antidepressiva Soziale Phobie

Gruppe	Substanz	Dosis	Zulassung	EG
SSRI	Escitalopram	10-20 mg	Ja	A
	Citalopram	20-60 mg	Nein	D
	Fluoxetin	20-40 mg	Nein	C
	Fluvoxamin	100-300 mg	Nein	A
	Paroxetin	20-60 mg	Ja	A
	Sertralin	50-150	Nein	B
SNRI	Venlafaxin	75-225 mg	Ja	A
MAOH	Moclobemid	75-900 mg	Ja	A
NaSSA	Mirtazapin	15-30 mg	Nein	D

Benkert et Gründer, 2012

Fall 3: Maria H., 48 Jahre

Seit der 20 Jahre alte Sohn vor gut 6 Monaten ausgezogen sei, mache sie sich noch mehr **Sorgen** als zuvor. Die Hausfrau grübele ständig darüber nach, ob diesem etwas zugestoßen sei. Auch mache sie sich sehr **viele Gedanken darüber, eine schlimme Krankheit zu haben**. Wenn ihr Ehemann abends unangekündigt nicht nach Hause komme, glaube sie immer an einen schweren Unfall. Bis zur Geburt des Sohnes habe sie als kaufmännische Angestellte gearbeitet, habe sich aber gegen die Kollegen nicht so gut durchsetzen können. **Soziale Kontakte pflege sie bis auf die durch den Ehemann organisierten Treffen eigentlich kaum**. Der Umgang mit ihr wenig vertrauten Personen falle ihr schwer. **Die Angst-Gedanken seien schwer zu beherrschen. Bei Konflikten in der Partnerschaft erleide sie ebenfalls starke Ängste** und oft auch Kopfschmerzen, so dass sie Streitigkeiten mit dem Partner aus dem Wege gehe.

Fall 3: Maria H., 48 Jahre Diagnose

Generalisierte Angststörung

Medikamentöse Therapie: (Beispiele)

- Behandlungsbeginn mit Venlafaxin bis 225mg/d
- Bei ausbleibender Wirkung Pregabalin bis 600mg/d ergänzen
- Medikamentöse Alternativen: Opipramol, Buspiron, Hydroxyzin

Zusammenfassung

- **Angststörungen sind häufig**
- **Rasche Therapie verhindert Chronifizierung**
- **Therapie 1. Wahl: SSRI**
- **Vorsichtige Eindosierung, eher kleine Dosis**
- **Gute Patientenaufklärung**