



Angststörungen

Medikamentöse Therapie

Konsensus-Statement – State of the art 2018

Priv.-Doz. Dr. Michael Bach, Ass.-Prof. DDr. Pia Baldinger-Melich,
Univ.-Prof. Dr. Andreas Conca, Prim. Priv.-Doz. Dr. Andreas Erfurth,
Ao.Univ.-Prof. Dr. Richard Frey, Prim. Dr. Ralf Gößler,
Prim. Univ.-Prof. Dr. Reinhard Haller, Univ.-Prof. Dr. Armand Hausmann,
Assoc.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Rupert Lanzenberger,
Prim. Univ.-Prof. DDr. Michael Lehofer, Prim. Univ.-Prof. Dr. Josef Marksteiner,
Ao.Univ.-Prof. Dr. Angela Naderi-Heiden, Univ.-Prof. DDr. Paul Plener,
Ao.Univ.-Prof. Dr. Nicole Praschak-Rieder, Prim. Dr. Christa Rados,
Priv.-Doz. Dr. Michael Rainer, Priv.-Doz. DDr. Alexandra Schosser,
Univ.-Prof. Dr. Barbara Sperner-Unterweger, Dr. Marie Spies,
Ao.Univ.-Prof. Dr. Matthäus Willeit, Prim. Dr. Elmar Windhager,
Assoc.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Dietmar Winkler

Vorsitz: O.Univ.-Prof. Dr.h.c.mult. Dr.med. Siegfried Kasper
Ao.Univ.-Prof. DDr. Gabriele-Maria Sachs
O.Univ.-Prof. DDr. Hans-Peter Kapfhammer

Unter der Patronanz:



Österreichische
Gesellschaft für
Neuropsychophar-
makologie und Biolo-
gische Psychiatrie

Vorwort



O.Univ.-Prof. Dr.h.c.mult.
Dr.med. Siegfried Kasper
Universitätsklinik für Psychiatrie
und Psychotherapie, Wien



Ao.Univ.-Prof. DD.
Gabriele-Maria Sachs
Universitätsklinik für Psychiatrie
und Psychotherapie, Wien



O.Univ.-Prof. DD.
Hans-Peter Kapfhammer
Universitätsklinik für
Psychiatrie und Psychothera-
peutische Medizin, Graz



Österreichische
Gesellschaft für
Neuropsychophar-
makologie und Bio-
logische Psychiatrie

Angsterkrankungen zählen gemeinsam mit Depressionen zu den häufigsten Erkrankungen auf dem Gebiet der Psychiatrie und stellen auch in anderen organmedizinischen Richtungen, z.B. der inneren Medizin, einen bedeutsamen Faktor dar. Während vor etwa 30 Jahren lediglich zwischen Angstneurosen und Phobien unterschieden wurde, finden sich nun in der Fachliteratur Unterscheidungen wie z.B. spezifische Phobie, soziale Phobie, Panikstörung mit/ohne Agoraphobie, generalisierte Angsterkrankung, posttraumatische Belastungsstörung sowie Zwangsstörung. Diese Erkrankungen zeigen einen unterschiedlichen Erkrankungsbeginn und -verlauf und bedürfen daher unter einem klinisch-praktischen Gesichtspunkt einer speziellen Beachtung. So kann eine Komorbidität zwischen den Angsterkrankungen untereinander bestehen, jedoch ist diese auch mit anderen psychiatrischen Erkrankungen, vorwiegend der Depression, möglich. Die Bedeutung der Komorbidität liegt einerseits im Verlauf, andererseits in der Schwere der Erkrankung, da z.B. bei einer komorbiden Angsterkrankung und Depression von einer langsameren Genesung und von höheren Suizidraten ausgegangen werden muss.

Das praktische Interesse im Umgang mit Angsterkrankungen hat mit der Möglichkeit der Therapierbarkeit begonnen: Zuerst wurde die Panikstörung ausführlich untersucht, gefolgt von der sozialen Phobie und der generalisierten Angsterkrankung. Insbesondere durch den Einsatz von Medikamenten der Klasse der selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI), in weiterer Folge auch durch Substanzen mit alternativen Wirkmechanismen wurde die Möglichkeit geboten, effektiv und mit einem für den Patienten akzeptablen Nebenwirkungsprofil zu behandeln. Als psychotherapeutische Behandlungsformen haben sich in den letzten Jahrzehnten vor allem kognitiv-verhaltenstherapeutische Ansätze durchgesetzt. Auch psychodynamische Therapiemethoden sind empirisch evaluiert. Patienten mit Angststörungen haben meistens das Gefühl, dass sie die Einzigen sind, die davon betroffen sind, und dass sie sich aufgrund dieser Symptomatik eher verstecken sollten, da man ihnen keine effektive Behandlung bieten könne. Im Gegensatz dazu zeigen epidemiologische Daten, dass die Erkrankung sehr häufig auftritt, nach Jahren intensiver Forschung gut bekannt ist und günstige Therapieaussichten zeigt.

Das vorliegende Konsensus-Statement stellt die konsensuelle Meinung der Autoren dar. Das ursprünglich in den Jahren 2004 und 2009 herausgegebene Konsensus-Statement wurde vollständig überarbeitet und auf den neuesten wissenschaftlichen Stand gebracht. An dieser Stelle sei auch den Unternehmen der Arzneimittelindustrie gedankt, die für die Entstehung dieser Arbeit eine finanzielle Unterstützung bereitstellten.

Die Grundzüge der in diesem Konsensus-Dokument festgehaltenen Diagnose- und Therapiegepflogenheiten sollen nicht nur Anhalt für die tägliche Praxis geben, sondern auch entsprechenden politischen Gremien als Ausgangspunkt für einen effektiven und kostengünstigen Umgang mit Angststörungen dienen.

Wir hoffen sehr, dass Ihnen das Konsensus-Dokument „Angststörungen“ für die Behandlung und das Verständnis der Angsterkrankungen nützlich ist, und würden uns über eine Rückmeldung freuen.

In diesem Sinne zeichnen

O.Univ.-Prof. Dr.h.c.mult. Dr.med. Siegfried Kasper

Ao.Univ.-Prof. DD. Gabriele-Maria Sachs

O.Univ.-Prof. DD. Hans-Peter Kapfhammer

Zitierung der Arbeit wie folgt: Kasper S, Sachs G, Kapfhammer HP, Bach M, Baldinger-Melich P, Conca A, Erfurth A, Frey R, Göbller R, Haller R, Hausmann A, Lanzemberger R, Lehofer M, Marksteiner J, Naderi-Heiden A, Plener P, Praschak-Rieder N, Rados C, Rainer M, Schosser A, Sperner-Unterwieser B, Spies M, Willeit M, Windhager E, Winkler D (2018)

Angststörungen. Medikamentöse Therapie. Konsensus-Statement – State of the art 2018. CliniCum neuropsych Sonderausgabe 2018



Liebe Leserin, lieber Leser! Aus Gründen der besseren Lesbarkeit verzichten wir auf das Binnen-I und auf die gesonderte weibliche und männliche Form.

Angststörungen

1. Einleitung

Angst und Furcht sind – auch im Sinne der evolutionären Neurobiologie – ein sinnvolles und notwendiges affektives Erregungsmuster. In der vom Physiologen Walter Cannon erstbeschriebenen „Kampf-oder-Flucht-Reaktion“ erscheint diese affektive Erregung als physiologische Stressreaktion, die eine schnelle Anpassung eines Individuums an Gefahrensituationen ermöglicht.

In der neuesten Ausgabe des US-amerikanischen Diagnoseschemas (DSM-5) wird zwischen Furcht als „emotionale Reaktion auf eine reale oder wahrgenommene unmittelbar bevorstehende Bedrohung“ und Angst als „Antizipation zukünftiger Bedrohung“ unterschieden. Diesem Gedankengang wird wahrscheinlich auch die 11. Revision der ICD (ICD-11) folgen.

Angststörungen im psychiatrischen Sinne sind charakterisiert durch das Überzogene und Übertriebene von Angst und Furcht, oft fehlt auch die tatsächliche Bedrohung durch äußere Faktoren. Gemäß DSM-5 sind Angststörungen als „exzessive Furcht- und Angstreaktionen“ mit „entsprechenden Verhaltensauffälligkeiten“ definiert. Es werden folgende voneinander differenzierbare Störungsbilder genannt: Störung mit Trennungsangst, selektiver Mutismus, spezifische Phobie, soziale Angststörung, Panikstörung, Agoraphobie, generalisierte Angststörung. Dem DSM-5 ist die Abgrenzung zu

Substanz-/Medikamenten-induzierten Angststörungen wichtig sowie zu jenen Angststörungen, bei denen die Angstsymptome die physiologische Folge eines medizinischen Krankheitsfaktors (z.B. einer Hyperthyreose oder eines Phäochromozytoms) sind.

2. Epidemiologie

Angststörungen können mit einem beträchtlichen Grad der Beeinträchtigung für die Betroffenen, einer hohen Inanspruchnahme des Gesundheitssystems und einer erheblichen wirtschaftlichen Last für die Gesellschaft einhergehen. Systematische Untersuchungen zur Prävalenz von Angsterkrankungen gibt es seit den 1980er Jahren. Den heutigen Kenntnisstand zu den Ein-Jahres- und Lebenszeit-Prävalenzen der einzelnen Angststörungen (einschließlich dem Verhältnis von Erkrankungen bei Frauen und Männern) geben Tabelle 1 und 2 wieder. Zu beachten ist, dass die Prävalenzen mit unterschiedlichen Instrumenten/Definitionen bestimmt worden sind (ICD vs. DSM), angegeben werden die Häufigkeiten der diagnostischen Kategorien, wie sie aktuell im DSM-5 abgegrenzt sind (hier gehören die Zwangsstörungen nicht zu den Angststörungen).

Auffällig sind die Unterschiede im Ersterkrankungsalter von Angststörungen. So treten spezifische Phobien häufig bereits im Kindesalter und soziale Angststörungen meist erstmals in der Pubertät

Tabelle 1

Ein-Jahres-Prävalenzraten von Angststörungen in epidemiologischen Studien (Angaben in Prozent, in Klammern das Verhältnis von Frauen zu Männern)

	Epidemiologic Catchment Area Program (DSM-III)	National Comorbidity Survey – Replication (DSM-III-R)	European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (DSM-IV/ICD-10)	Wittchen und Jacobi (ICD-9/ICD-10 oder DSM-III-R/DSM-IV)
Panikstörung	0,9 (2,3:1)	3,1	0,7 (1,7:1)	0,7–3,1 (1,8:1)
Generalisierte Angststörung	–	2,9	0,9 (2,6:1)	0,2–4,3 (2,1:1)
Agoraphobie	–	1,7	0,3 (3,0:1)	0,1–10,5 (3,1:1)
Soziale Angststörung	–	8,0	1,6 (1,6:1)	0,6–7,9 (2,1:1)
Spezifische Phobie	8,8 (2,2:1)	10,1	5,4 (2,6:1)	0,8–11,1 (2,4:1)

Quelle: nach Bandelow und Michaelis 2015

Tabelle 2

Lebenszeit-Prävalenzraten von Angststörungen in epidemiologischen Studien (Angaben in Prozent, in Klammern das Verhältnis von Frauen zu Männern)

	Epidemiologic Catchment Area Program (DSM-III)	National Comorbidity Survey – Replication (DSM-III-R)	European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (DSM-IV/ICD-10)
Panikstörung	1,6	5,2 (2,1:1)	1,6 (1,6:1)
Generalisierte Angststörung	–	6,2 (1,7:1)	2,8 (1,8:1)
Agoraphobie	–	2,6 (1,6:1)	0,8 (1,8:1)
Soziale Angststörung	–	13,0 (1,2:1)	2,8 (1,5:1)
Spezifische Phobie	8,8	13,8 (1,8:1)	8,3 (2,1:1)

Quelle: nach Bandelow und Michaelis 2015

Tabelle 3

Ersterkrankungsalter von Angststörungen

	Mittelwert des Ersterkrankungsalters (95% Konfidenzintervall)
Störung mit Trennungsangst	10,6 (6,38–14,84)
Spezifische Phobie	11,0 (8,25–13,65)
Soziale Angststörung	14,3 (13,27–15,41)
Agoraphobie	21,1 (17,02–25,23)
Panikstörung	30,3 (26,09–34,59)
Generalisierte Angststörung	34,9 (30,88–39,01)

Quelle: nach de Lijster et al. 2017

auf. Die Panikstörung und die generalisierte Angststörung gelten als Störungen, die sich zumeist im Erwachsenenalter erstmanifestieren. Das jeweilige Ersterkrankungsalter ist hierbei bei Frauen wie Männern ähnlich. Eine Übersicht über das Ersterkrankungsalter verschiedener Angststörungen gibt Tabelle 3.

Auffallend ist die hohe Komorbidität: 30 bis 80 Prozent aller Patienten mit einer Angststörung leiden an einer weiteren Angststörung, auch die Komorbidität mit anderen psychiatrischen Erkrankungen ist hoch. So erkranken viele Patienten sowohl an einer affektiven Störung als auch an einer Angststörung. Bipolar-II-Störungen sind häufiger mit Angststörungen komorbid als Bipolar-I-Störungen. Überzufällig häufig ist auch die Überlappung von Angststörungen und Suchterkrankungen, etwa Störungen durch Alkoholkonsum.

Angststörungen, wie auch affektive Störungen, werden häufig nicht oder im Krankheitsverlauf spät erkannt und dementsprechend inadäquat behandelt. Nur etwa 20 Prozent der Betroffenen wenden sich an eine Gesundheitseinrichtung, wobei die Panikstörung die führende Ursache darstellt.

3. Genese

3.1. Biologische Grundlagen

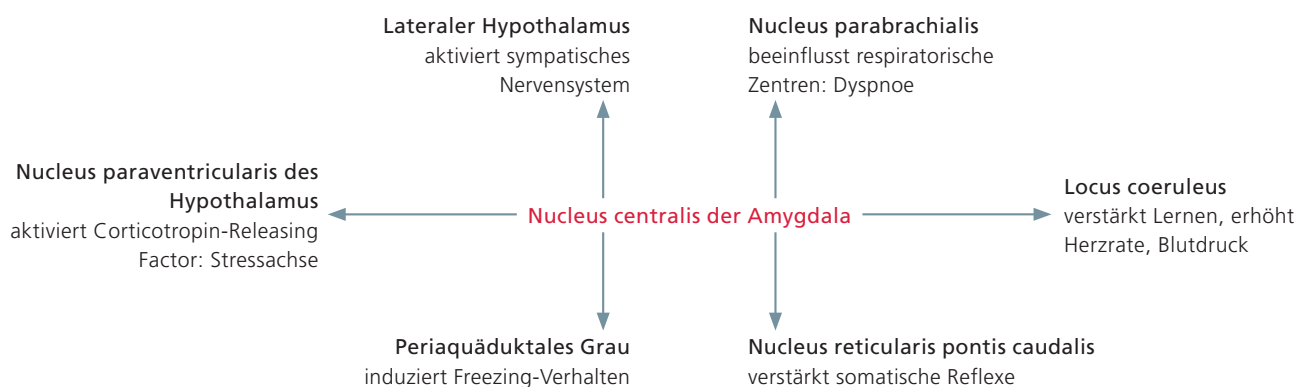
Angststörungen gelten hinsichtlich ihrer Pathogenese als multifaktorielle Erkrankungen, an deren Entstehung eine genetische Prädisposition sowie Umweltfaktoren beteiligt sind. Die Heritabilität von Angststörungen beträgt zwischen 25 Prozent und 75 Prozent,

je nach spezifischer Angststörung und Studie. Linkage-, Assoziations- und genomweite Assoziationsstudien haben Gene, unter anderem aus den serotonergen, dopaminergen und noradrenergen Systemen, mit der Entstehung der Angst in Verbindung gebracht. Beispielsweise werden Genvarianten der Monoaminoxidase-A (MAO-A), der Serotoninrezeptoren 5-HT_{1A} und 5-HT_{2A}, des Serotonintransporters, des Noradrenalintransporters und der Catechol-O-Methyltransferase Bedeutung zugeschrieben. Auch nicht monoaminerge Gene, zum Beispiel aus dem GABA-ergen System, Gene der HPA-Achse, und Varianten des Brain Derived Neurotrophic Factors (BDNF) wurden mit der Entstehung unterschiedlicher Angststörungen in Verbindung gebracht. Die Epigenetik beschreibt die Veränderung der Expression verschiedener Gene durch Mechanismen wie Gen-Methylierung und Regulation der Histon-Acetylierung. Epigenetische Veränderungen einiger Gene, zum Beispiel der MAO-A, wurden bei Angststörungen gezeigt.

Angststörungen werden neurobiologisch im Zusammenhang mit Balancestörungen der Neurotransmitter Serotonin, Noradrenalin, Dopamin, GABA und Glutamat diskutiert. Medikamentöse Strategien bei Angsterkrankungen, die diese Neurotransmittersysteme beeinflussen, sind daher auch aus neurobiologischer Sicht sinnvoll. Entsprechende Hinweise zur Abstützung dieser neurobiologischen Hypothesen konnten mittlerweile durch moderne molekulare bildgebende Verfahren (z.B. Positronenemissionstomographie, PET) gewonnen werden. Zum Beispiel wurde mittels PET gezeigt, dass Patienten mit Angststörungen Veränderungen der Dichte und Verteilung des Serotonintransporters und des 5-HT_{1A}-Rezeptors im Gehirn aufweisen. Veränderungen im GABA-ergen System wie eine veränderte Rezeptorverteilung und verminderte GABA-Konzentrationen konnten ebenfalls im Gehirn von Angstpatienten nachgewiesen werden. Letzteres wurde mittels Magnetresonanztomographie nachgewiesen.

Funktionelle Bildgebungsmethoden wie die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) erlauben einen Einblick in Veränderungen der Hirnaktivität und funktioneller Verbindungen. Bei Angststörungen werden vor allem eine Hyperaktivität der Amygdala und eine Hypoaktivität präfrontaler Regionen bei der Verarbeitung emotionaler Reize diskutiert. Funktionelle Konnektivitätsstudien zeigen ebenso eine verminderte Konnektivität zwischen diesen Gehirnregionen. Diese Veränderungen werden als Beweis für die Theorie der verminderten präfrontalen Regulation (Top-down-Kontrolle) der Emotionsverarbeitung bei Angstpatienten gesehen.

Abbildung 1

Grundlegende Efferenzen der Amygdala in der Vermittlung der Angstreaktionen

Quelle: nach Ninan u. Dunlop 2005

Der Aktivität der Amygdala mit ihren vielfältigen Verbindungen zu zahlreichen motorischen, viszeralen und humoralen Reaktionssystemen kommt innerhalb eines neuronalen Angstregelkreises eine zentrale Bedeutung zu (Abbildung 1). Eine genetische Prädisposition kann vorliegen. Pathophysiologisch können sich Störungen von Schilddrüse, Nebenniere und Wachstumshormonen ungünstig auf die Entwicklung einer Angsterkrankung auswirken.

3.2. Psychosoziale Grundlagen

Die Ätiologie der Angststörungen lässt sich anhand verschiedener Modelle beschreiben: neurobiologischer Modelle, Modelle genetischer Disposition sowie psychologischer Modelle. Zu den psychologischen Modellen zählen Persönlichkeitsmodelle, kognitive Schemata, soziale Kompetenz, Entwicklungsmodelle, lerntheoretische sowie psychodynamische und traumatologische Modelle.

Es gibt eine Reihe von möglichen psychosozialen Faktoren bei der Entstehung von Angststörungen: Zu den häufigsten zählen emotional belastende Erlebnisse während der Kindheit bzw. Jugend, Missbrauch, das Modelllernen am Beispiel sozial ängstlicher Eltern sowie ungünstige Bindungsstile der Eltern wie etwa Überbehütung oder Demütigung. Bei der Einschätzung von Körpersignalen oder Umweltreizen können Menschen mit Angststörungen eine kognitiv-emotionale Verzerrung bzw. Fehleinschätzung zeigen, die Unsicherheit und Ambivalenz fördert und zu dysfunktionalem Coping führen kann.

4. Diagnostik

Bei der klinisch relevanten „pathologischen“ Angst sollte die „organische“ Angst von den „psychisch bedingten“ Angstsymptomen unterschieden werden. Letztere können wiederum entweder objekt- bzw. situationsunabhängig oder -abhängig auftreten. Objekt-/situationsunabhängige Angst kann wiederum in generalisierte und in anfallsartige Zustände unterteilt werden. Objekt- oder

situationsabhängige Ängste werden hingegen als „phobisch“ bezeichnet (Abbildung 2).

Da es sich bei Angst um einen ubiquitär vorkommenden, normalen, in umschriebenen Situationen auch lebenserhaltenden, emotionalen Zustand handelt, liegt der Unterschied zwischen „Normalangst“ und „pathologischer Angst“ nicht in der Qualität derselben, sondern in der Dauer, der Intensität, der Angemessenheit des Kontextes und in einem generellen oder objekt- respektive situationspezifischen, aktiven Vermeidungsverhalten. Letzten Endes spielen auch der Leidensdruck und die Verminderung der Lebensqualität der Betroffenen bei der Unterscheidung krankheitswertiger Angstzustände eine Rolle.

Als „organisch bedingte“ Angstzustände kann man jene bezeichnen, die aufgrund einer somatischen Erkrankung auftreten, z.B. auf eine Stoffwechselentgleisung wie Hyperthyreose, Gehirnverletzung, eine Entzündung bzw. einen Tumor zurückgeführt werden können.

Die ICD-10 kennt in Kapitel 4 (neurotische, Belastungs- und somatoforme Störungen) unter F40 „phobische Störungen“ und unter F41 „andere Angststörungen“. (Des Weiteren beinhaltet F4 noch F42 Zwangsstörungen, F43 Reaktionen auf schwere Belastung und Anpassungsstörungen, F44 dissoziative Störungen, F45 somatoforme Störungen sowie F48 andere neurotische Störungen). Tabelle 4 zeigt die phobischen Störungen und Angststörungen in der ICD-10. Zahlreiche körperliche Erkrankungen können mit Angstsymptomen assoziiert sein und sollten daher vor allem im Rahmen der Erstdiagnostik ausgeschlossen werden.

Tabelle 4
Phobische Störungen und Angststörungen in der ICD-10

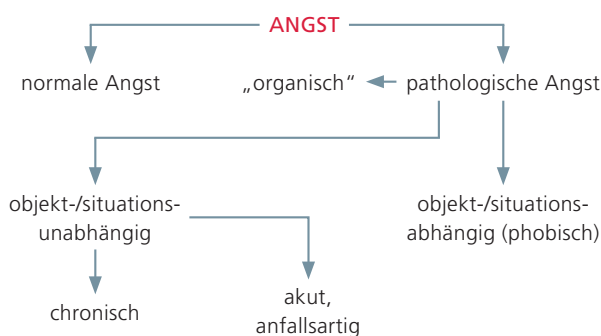
F40 Phobische Störungen

- F40.0 Agoraphobie
 - .00 ohne Angabe einer Panikstörung
 - .01 mit Panikstörung
- F40.1 soziale Phobien
- F40.2 spezifische (isolierte) Phobien
- F40.8 sonstige phobische Störungen
- F40.9 phobische Störung, nicht näher bezeichnet

F41 andere Angststörungen

- F41.0 Panikstörung (episodisch paroxysmale Angst)
 - .00 mittelgradige Panikstörung
 - .01 schwere Panikstörung
- F41.1 generalisierte Angststörung
- F41.2 Angst und depressive Störung, gemischt
- F41.3 andere gemischte Angststörungen
- F41.8 sonstige spezifische Angststörungen
- F41.9 Angststörung, nicht näher bezeichnet

Abbildung 2
Differenzielle Beurteilung von Angst



Priv.-Doz. Dr.
Michael Bach
Versicherungsanstalt
öffentlich Bediensteter,
Bad Hall



Ass.-Prof. DDR.
Pia Baldinger-Melich
Universitätsklinik für
Psychiatrie und
Psychotherapie, Wien



Univ.-Prof. Dr.
Andreas Conca
Freie Universität Bozen



Prim. Priv.-Doz. Dr.
Andreas Erfurth
1. Abt. für Psychiatrie und
Psychotherapeutische
Med., KH Hietzing, Wien



Ao.Univ.-Prof. Dr.
Richard Frey
Universitätsklinik für
Psychiatrie und Psycho-
therapie, Wien



Prim. Dr. Ralf Gößler
Kinder- und Jugend-
psychiatrie Rosenhügel,
Krankenhaus Hietzing,
Wien

Dazu gehören kardiovaskuläre, respiratorische, endokrine, metabolische und neurologische Erkrankungen. Auch Medikamente wie z.B. Anticholinergika, Bronchodilatoren, Digitalis, Insulin oder Schilddrüsenhormone können Angstsymptome triggern.

Die phobischen Störungen, die Panikstörung und die generalisierte Angststörung, können als „Angststörungen im engeren Sinne“ verstanden werden. Im DSM-5 sind diese „klassischen Angststörungen“ in einer eigenen Gruppe zusammengefasst (Tabelle 5). Auch für die ICD-11 ist diese Vorgehensweise angekündigt. In der ICD-10 finden sich hingegen weitere angstassoziierte Störungen in der gleichen Kategorie (Tabelle 6).

Es ist außerdem zu bedenken, dass Angstsymptome einschließlich Panikattacken komorbid bei zahlreichen psychiatrischen Erkrankungen wie affektiven Störungen, schizophrenen Störungen, Suchterkrankungen und Persönlichkeitsstörungen auftreten können. Eine sorgfältige klinisch-psychiatrische Untersuchung ist daher Voraussetzung für die korrekte Zuordnung der Angstsymptomatik.

4.1 Phobische Störungen

4.1.1. Agoraphobie

Bei der Agoraphobie kommt es zur Vermeidung von Situationen, in denen das Auftreten von Angstanfällen befürchtet wird. Derartige Situationen wie Menschenansammlungen, Autofahrten oder das Alleinsein sind dann so stark angstbesetzt, dass sie konsequent ver-

mieden werden. Die Erkrankung neigt zur Generalisierung mit zahlreichen sekundären psychosozialen und psychiatrischen Konsequenzen.

4.1.2. Soziale Phobie

Die soziale Phobie ist charakterisiert durch unangemessene, häufig chronische Angst und Vermeidung vor sozialen Situationen, in denen der Betroffene einer interpersonalen Bewertung ausgesetzt sein könnte. Hinzu kommt die Angst vor leistungsbezogenem Versagen, sozialer Beschämung und Demütigung. Sozialphobische Ängste zeigen ein breites Spektrum und können spezifisch (d.h. nur in wenigen Situationen, z.B. Prüfungssituationen) oder generalisiert sein. Typisch sind die ausgeprägte Erwartungsangst bei bevorstehender Konfrontation und ein damit verbundenes oft ausgeprägtes Vermeidungsverhalten.

4.1.3 Spezifische Phobien

Den spezifischen Phobien gemeinsam ist die irrationale Furcht vor bestimmten Situationen oder Objekten, die zu einem Vermeidungsverhalten und dadurch zum Versuch der Kontrolle der umschriebenen Angst führt. Häufig treten phobische Störungen in Bezug auf Tiere, enge Räume, Höhen, Flugzeuge, gefährliche Gegenstände, Blut, körperliche Verletzungen, medizinische Utensilien oder medizinische Orte auf. Der mit Phobien verbundene Leidensdruck kann je nach Ausprägung und auslösender Situation sehr unterschiedlich sein.

Tabelle 5

Angststörungen im DSM-5

DSM-5-Diagnose	Kodierung	Definition	Zeitkriterien
Störung mit Trennungsangst	F93.0	Eine dem Entwicklungsstand unangemessene und übermäßige Furcht oder Angst vor der Trennung von Bezugspersonen	Bei Erwachsenen: über sechs Monate oder länger. Bei Kindern und Jugendlichen: mindestens über vier Wochen
Selektiver Mutismus	F94.0	Andauernde Unfähigkeit, in bestimmten Situationen zu sprechen, in denen das Sprechen erwartet wird (z.B. in der Schule), wobei in anderen Situationen gesprochen wird	Mindestens ein Monat
Spezifische Phobie	F40.2xx	Ausgeprägte Furcht oder Angst vor einem spezifischen Objekt oder einer spezifischen Situation	Anhaltend, typischerweise über sechs Monate oder länger
Soziale Angststörung	F40.10	Ausgeprägte Furcht oder Angst vor einer oder mehreren sozialen Situationen, in denen die Person von anderen Personen beurteilt werden könnte	Anhaltend, typischerweise über sechs Monate oder länger
Panikstörung	F41.0	Wiederholte unerwartete Panikattacken	Bei mindestens einer der Attacken folgte ein Monat (oder länger) mit mindestens einem der folgenden Symptome: 1. anhaltende Besorgnis oder Sorgen über das Auftreten weiterer Panikattacken oder ihre Konsequenzen 2. eine deutlich fehlangepasste Verhaltensänderung infolge der Attacken
Agoraphobie	F40.0	Ausgeprägte Furcht oder Angst vor mindestens zwei der folgenden Situationen: 1. Benutzen öffentlicher Verkehrsmittel 2. auf offenen Plätzen sein 3. in geschlossenen öffentlichen Räumen sein 4. Schlange stehen oder in einer Menschenmenge sein 5. allein außer Haus sein	Anhaltend, typischerweise über sechs Monate oder länger
Generalisierte Angststörung	F41.1	Übermäßige Angst und Sorge (furchtsame Erwartung) bezüglich mehrerer Ereignisse oder Tätigkeiten	Während mindestens sechs Monaten an der Mehrzahl der Tage

4.2. Panikstörung

Plötzlich und unerwartet auftretende Angstanfälle von kurzer Dauer mit oft ausgeprägter vegetativer Begleitsymptomatik werden als Panikattacken bezeichnet. Typisch sind das wiederholte Auftreten und die anhaltende Besorgnis vor wiederkehrenden Angstanfällen (antizipatorische Angst). Die Anfälle sind durch ein crescendohaftes Ansteigen der furchtsamen Empfindung charakterisiert. Die Patienten zeigen oft eine Vielzahl somatischer Symptome. Häufig sind Todesangst, das Gefühl des Kontrollverlusts oder einer unmittelbar bevorstehenden seelischen und/oder körperlichen Katastrophe, Depersonalisation und Derealisation. Aus der antizipatorischen Angst (Phobophobie, Angst vor der Angst) resultiert zudem häufig ein agoraphobes Vermeidungsverhalten.

4.3. Generalisierte Angststörung (GAD)

Die generalisierte Angststörung ist charakterisiert durch ein anhaltend erhöhtes Angstniveau meist ohne beherrschende Paniksymptome sowie ohne klare phobische Ausrichtung der Angst. Unrealistische Besorgnisse und übertriebene Katastrophenerwartungen dominieren. Die Patienten zeigen muskuläre Verspannungen, autonom-nervöses Hyperarousal, Schreckhaftigkeit sowie Hypervigilanz in Bezug auf die Umwelt. Die Erkrankung neigt zur Chronifizierung.

4.4. Angststörungen nach DSM-5

Im DSM-5 wurden die diagnostischen Störungsformen der „klassischen Angststörungen“ grundsätzlich beibehalten. Die Störungen wurden entlang einer entwicklungsbezogenen Achse nach ihrem Erstmanifestationsalter geordnet, und angstbezogene Störungen, die bislang im Kapitel der „Störungen, die gewöhnlich zuerst im Kleinkindalter, in der Kindheit oder Adoleszenz diagnostiziert werden“, standen, wurden neu unter den Angststörungen gruppiert. Dies betrifft die Störung mit Trennungsangst und den selektiven Mutismus. Ferner wurde vor dem Hintergrund epidemiologischer und klinischer Befunde die Klassifikation der Panikstörung und Agoraphobie radikal vereinfacht und an die ICD-10-Konvention angepasst. Statt der bislang drei Diagnosen Panikstörung mit Agoraphobie, Panikstörung ohne Agoraphobie und der Residualgruppe Agoraphobie ohne Panikstörung in der Vorgeschichte wird nunmehr nur noch Panikstörung (F41.0) sowie Agoraphobie (F40.00) mit veränderten expliziten Kriterien definiert und ihre Überlappung als komorbide Doppeldiagnose ausgewiesen.

Obwohl hinsichtlich der Störungsgruppe „Zwangsstörungen und verwandte Störungen“ und seiner Grundlagen sowie auch der therapeutischen Implikationen die zentrale Rolle von Angst nicht infrage gestellt wurde, wurden aus klinisch-praktischen Erwägungen die Zwangsspektrumsstörungen als eigene Untergruppe in der neuen Metastruktur berücksichtigt. Dieser neuen Störungsgruppe wurden ferner neben der Zwangsstörung (F42), der für alle Gruppen relevanten Substanz-/Medikamenten-induzierten Störung, der körper-

lich bedingten Störung sowie Restkategorien folgende Diagnosen zugeordnet: pathologisches Horten (F42), körperdysmorphe Störung (F45.22), Trichotillomanie (F63.2) und Dermatillomanie (L98.1).

Ähnlich wie bei den Zwangsstörungen war die DSM-5-Arbeitsgruppe übereinstimmend der Meinung, dass es klinisch nützlicher sei, die posttraumatische Belastungsstörung und andere trauma- und belastungsbezogene Störungen in einem eigenen Kapitel und nicht unter den Angststörungen aufzuführen. Wesentliche Entscheidungsgesichtspunkte waren hier die besondere Rolle der Intrusion sowie die vielfältigen affektiven Merkmale, die unzureichend unter den Angststörungen einzuordnen waren.

4.5. Emotionale Störung mit Trennungsangst des Kindesalters/Störung mit sozialer Ängstlichkeit des Kindesalters

Beide Störungen sind für das Kindesalter typisch, beginnen in der Regel vor dem 6. Lebensjahr und manifestieren sich häufig durch Schulverweigerung („Schulphobie“) und Somatisierung. Im Vordergrund steht entweder eine fokussierte, übermäßige Angst vor der Trennung von solchen Personen (häufig auch positive Familienanamnese!), an die das Kind gebunden ist, oder eine durchgängige oder wiederkehrende Angst vor fremden Personen. In beiden Fällen kommt es durch die unangemessene Angst zu einer Beeinträchtigung der sozialen Beziehungen und der schulischen Leistung durch Abwesenheit. Eine Dauer von mindestens vier Wochen ist für die Diagnose nach dem „Multiaxialen Klassifikationsschema für psychische Störungen des Kindes- und Jugendalters (MAS)“ nach ICD-10 erforderlich.

4.6. Differenzialdiagnostik

Zu den häufigen somatischen Differenzialdiagnosen der Angst-erkrankungen gehören unter anderem (Bandelow, 2001):

- Lungenerkrankungen (z.B. Asthma bronchiale, COPD)
- Herz-Kreislauf-Erkrankungen (Angina pectoris, Myokardinfarkt, Synkopen, Arrhythmien)
- Neurologische Erkrankungen (komplex-partielle Anfälle, Migräne, Multiple Sklerose, Tumoren)
- Endokrine Störungen (Hypoglykämie, Hyperthyreose, Hyperkalzämie, Hypokalzämie, akute intermittierende Porphyr, Insulinom, Karzinoid, Phäochromozytom)
- Weitere Krankheitsbilder (periphere Vestibularisstörung, benigner paroxysmaler Lagerungsschwindel u.a.)

Zum Ausschluss einer organischen Ursache der Beschwerden sollten wenigstens folgende Untersuchungen durchgeführt werden:

- Ausführliche Anamnese
- Körperliche Untersuchung
- Blutbild, Blutzucker, Elektrolyte (Ca^{2+} , K^{+}), Schilddrüsenstatus (TSH)
- EKG mit Rhythmusstreifen
- Ggf. Lungenfunktion



Univ.-Prof. Dr. Reinhard Haller



Univ.-Prof. Dr. Armand Hausmann
Universitätsklinik für
Psychiatrie I, Innsbruck



Assoc.-Prof. Priv.-Doz.
Dr. Rupert Lanzenberger
Universitätsklinik für
Psychiatrie und
Psychotherapie, Wien



Prim. Univ.-Prof. DDr.
Michael Lehofer
Landeskrankenhaus
Graz Süd-West



Prim. Univ.-Prof. Dr.
Josef Marksteiner
Abt. für Psychiatrie und
Psychotherapie A,
Landeskrankenhaus Hall



Ao.Univ.-Prof. Dr.
Angela Naderi-Heiden
Universitätsklinik für
Psychiatrie und
Psychotherapie, Wien

- Ggf. kraniale Bildgebung (MRT, cCT)
- Ggf. EEG

Die übrigen diagnostischen Maßnahmen richten sich nach den jeweilig vermuteten organischen Krankheitsbildern.

Die Fremdanamnese durch Angehörige oder sonstige enge Bezugspersonen mit Einverständnis des Patienten liefert häufig wichtige Zusatzinformationen zu den Umständen des Beginns der Angststörung, zu eventuellen früheren Episoden, zu anderen Zusatzsymptomen oder auch zu Erkrankungen weiterer Familienangehöriger.

Weiterhin müssen Angststörungen von anderen psychischen Erkrankungen abgegrenzt werden.

In Tabelle 6 sind die verschiedenen Erkrankungen dargestellt, bei denen die Angstkomponente einen wesentlichen Aspekt darstellt, wenngleich diese Erkrankungen, abhängig von der jeweiligen Version der Diagnosesysteme (ICD oder DSM), zu den Angststörungen gezählt werden oder nicht.

5. Therapie

5.1. Medikamentöse Therapie

Eine Reihe von Substanzen und Substanzklassen können zur Therapie von Angsterkrankungen eingesetzt werden (Tabelle 7). Zum Teil sind die therapeutischen Erfolge evidenzgesichert, zum Teil finden auch Substanzen Verwendung, für die keine spezifische Indikation vorliegt. Die pharmakologische Therapie von Angsterkrankungen gliedert sich

genauso wie die Therapie einer Depression in drei Phasen: Zu Beginn wird eine Akuttherapie verordnet, nach Stabilisierung eine Erhaltungstherapie, und schließlich kann – sofern erforderlich – mit einer prophylaktischen Therapie eine Wiedererkrankung verhindert werden (Abbildung 3).

Anfangs sollte generell eine reduzierte Standarddosis verordnet, d.h. einschleichend dosiert werden. Zudem kann eine Ko-Medikation mit Benzodiazepinen zu Beginn der Akuttherapie sinnvoll sein. Damit können Akutsymptome kupiert und die Wirklatenz bis zum Wirkeintritt anderer Therapeutika (Antidepressiva, Pregabalin) überbrückt werden. Sie eignen sich auch als Bedarfsmedikation. In der Akuttherapie sollten Benzodiazepine nicht länger als ein bis zwei Wochen gegeben und spätestens nach vier bis sechs Wochen endgültig abgesetzt werden.

Eine psychopharmakologische Therapie sollte in einen Gesamtbehandlungsplan eingebettet werden. Bei der Panikstörung erscheint beispielsweise die Kognitive Verhaltenstherapie (KVT) in Kombination mit Psychopharmaka (verschiedene SSRI) der jeweiligen Monotherapie überlegen. Bei der Therapie von Sozialphobien gibt es ebenfalls Hinweise auf Überlegenheit einer Kombinationstherapie im Vergleich zu KVT oder einer medikamentösen Monotherapie. Bei GAD liegen positive Befunde für KVT und für Programme zur „achtsamkeitsbasierten Stressreduktion“ vor.

Zur Beurteilung von Therapieeffekten bei Angststörungen ist eher ein längerer Zeitraum zu veranschlagen als bei depressiven Störungen, bevor Änderungen/Umstellungen vorgenommen werden.

Tabelle 6

Kurzbeschreibung der Angststörungen anhand von ICD-10- und DSM-5-Definition

Panikstörung: Die Panikstörung ist durch häufige Panikattacken charakterisiert. Panikattacken sind Zustände mit intensiver Angst und Unwohlsein, die nach ICD-10 von mindestens vier von insgesamt 14 somatischen und psychischen Symptomen begleitet werden (13 bei DSM-5). Eine Panikattacke erreicht ihren Höhepunkt nach zehn Minuten und dauert im Durchschnitt 30 bis 45 Minuten. Oft fürchtet der Patient, unter einer schwerwiegenden körperlichen Erkrankung zu leiden, wie z.B. an einem Herzinfarkt.

Agoraphobie: Etwa zwei Drittel der Patienten mit einer Panikstörung leiden gleichzeitig unter einer Agoraphobie, die durch Furcht an Orten und in Situationen gekennzeichnet ist, in denen ein Entkommen schwierig oder medizinische Hilfe nicht verfügbar wäre, wenn eine Panikattacke auftreten würde. Beispiele für solche Situationen sind der Aufenthalt in Menschenmengen, Warteschlangen, weit entfernt von zu Hause oder auch das Benutzen öffentlicher Verkehrsmittel. Die Situationen werden vermieden bzw. unter Unwohlsein und Angstzuständen ertragen.

Generalisierte Angststörung: Die Hauptmerkmale der generalisierten Angststörung sind übergroße Befürchtungen und Sorgen. Die Patienten leiden weiterhin an körperlichen Angstsymptomen sowie unter Ruhelosigkeit, Reizbarkeit, Konzentrationsschwierigkeiten, Muskelverspannungen, Schlafstörungen und leichter Ermüdbarkeit. Die Patienten neigen zu Sorgen, dass z.B. ein Verwandter ernsthaft krank werden oder einen Unfall haben könnte.

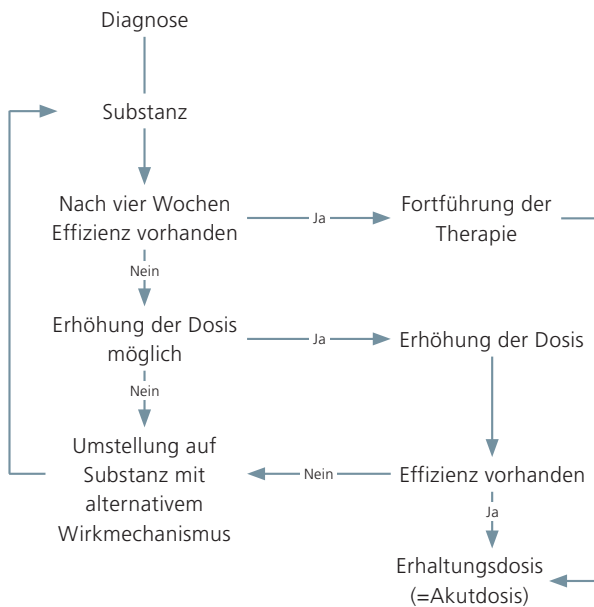
Spezifische Phobie: Als spezifische Phobie wird eine exzessive und übertriebene Angst vor einzelnen Objekten oder Situationen bezeichnet (Fliegen im Flugzeug, Höhen, Tiere, Anblick von Blut und Verletzungen usw.).

Soziale Phobie: Diese Erkrankung wird durch eine deutliche andauernde und übertriebene Angst gekennzeichnet, durch andere Leute negativ in sozialen Situationen beurteilt zu werden. Sie ist mit körperlichen und kognitiven Symptomen verbunden. Die Situationen werden vermieden oder unter intensiver Angst und Unwohlsein ertragen. Typisch für solche Situationen sind Sprechen in der Öffentlichkeit, Sprechen mit Unbekannten oder die Furcht, der kritischen Beurteilung durch andere Menschen ausgesetzt zu sein.

Zwangsstörung: Die Zwangsstörung wird durch Zwangshandlungen und Zwangsgedanken (oder beides) gekennzeichnet, die wegen des damit verbundenen Unwohlseins, des Zeitaufwands für die Zwangshandlungen und der Einschränkung der beruflichen und sozialen Leistungsfähigkeit zu starken Beeinträchtigungen führen. Beispiele für Zwangsgedanken sind Furcht vor Ansteckung oder sich aufdrängende sexuelle, körperliche oder religiöse Vorstellungen. Beispiele für Zwangshandlungen sind Wasch-, Kontroll-, Wiederholungs-, Ordnungs- oder Zählzwang, Horten von Gegenständen oder Angst vor Berührung.

Posttraumatische Belastungsstörung: Ausgelöst durch ein traumatisches Ereignis von außergewöhnlicher Schwere, entweder innerhalb von sechs Monaten oder danach (verzögerter Typ) auftretend. Unausweichliche Erinnerung oder Wiederinszenierung des Ereignisses im Gedächtnis, in Tagträumen oder Träumen. Symptomatologisch eher uncharakteristisch, Gefühlsabstumpfung, emotionaler Rückzug, vegetative Störung, Vermeidung von Reizen, die eine Wiedererinnerung an das Trauma hervorrufen können.

Abbildung 3
Stufenschema bei der medikamentösen
Behandlung von Angsterkrankungen



len, das Benzodiazepin zusammen mit einem serotonergen Antidepressivum oder mit einer anderen Substanz zu kombinieren und das Benzodiazepin dann sukzessiv zu reduzieren und auszuschleichen. Falls eine Verordnung von Benzodiazepinen erwogen wird, muss zur adäquaten Nutzen-Risiko-Abschätzung auch eine Sucht-anamnese erhoben werden.

Die Erfahrungen mit einem mehrmonatigen Einsatz von Benzodiazepinen zeigen, dass ein maximaler Therapieeffekt nach sechs Wochen beobachtet wird, darüber hinaus aber kaum mehr ein Zuwachs an positiver Wirksamkeit erreicht wird

5.1.2. Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)

Die Wirksamkeit der meisten SSRI wurde bei Panikstörung, generalisierter Angststörung und Sozialphobie in einer Reihe von doppelblinden placebokontrollierten Studien belegt. Zu Beginn der Behandlung können bei manchen Patienten unerwünschte Wirkungen wie Unruhe, Zunahme der Angstsymptome und Schlafstörungen auftreten, die durch eine reduzierte Anfangsdosis oder durch Zugabe von Benzodiazepinen gemildert bzw. verhindert werden können. Angesichts der guten Wirksamkeit, des günstigen Nebenwirkungsprofils und der Sicherheit sind mehrere SSRI als First-line-Therapeutika für die Behandlung unterschiedlicher Angststörungen anzusehen.

5.1.2.1. Citalopram: Anwendungsgebiete sind laut Fachinformation die Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie und die Zwangsstörung. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 5 bis 10mg täglich, die empfohlene Tagesdosis nach Einstellung 20 bis 60mg täglich.

5.1.2.2. Escitalopram: Escitalopram, das S-Enantiomer von Citalopram, hat sich als gut wirksames First-line-Therapeutikum bei verschiedenen Indikationen der Angsterkrankung etabliert. Die Wirksamkeit von Escitalopram bei Sozialphobie konnte in randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Kurz- und Langzeitstudien nachgewiesen werden. Gute Wirksamkeit zeigte sich ebenfalls in kontrollierten Studien bei generalisierter Angststörung, bei Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie und Zwangsstörung. Weiters senkt eine Erhaltungstherapie mit Escitalopram bei generalisierter Angststörung das Rückfallrisiko. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 5 bis 10mg täglich, die empfohlene Tagesdosis nach Einstellung 10 bis 20mg täglich.

5.1.2.3. Fluoxetin: Fluoxetin hat sich in kontrollierten Studien bei Zwangsstörungen als effektiv erwiesen. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 10 bis 20mg täglich, die empfohlene Tagesdosis nach Einstellung 20 bis 80mg täglich. Fluoxetin ist nicht für generalisierte Angststörung bzw. Panikstörung zugelassen. Entsprechende Studien haben für diese Indikation keinen Effekt erkennen lassen.

5.1.1. Benzodiazepine

Benzodiazepine werden im klinischen Alltag sehr häufig verordnet. Sie nehmen einen zentralen Stellenwert in der Psychopharmakotherapie von Angsterkrankungen, vor allem in der Akutbehandlung, ein. Die anxiolytische Wirksamkeit dieser Substanzgruppen, insbesondere auf somatische, Angst-assoziierte Symptome, ist durch mehrere kontrollierte Studien belegt. Trotz guter Wirksamkeit treten häufig Nebenwirkungen wie Sedierung, Benommenheit, verzögerte Reaktionsfähigkeit, Beeinträchtigung der kognitiven Fähigkeiten etc. auf.

Da es sich bei Angststörungen meist um chronische Krankheiten handelt, die eine längerfristige Pharmakotherapie erfordern, ist jedoch die Behandlung mit Benzodiazepinen problematisch. Das Hauptproblem einer längerfristigen Benzodiazepinbehandlung besteht einerseits in der Gefahr einer Abhängigkeits- und Toleranzentwicklung, andererseits in der kognitiven Beeinträchtigung. Während eines Benzodiazepinentzuges kommt es auch regelhaft zu einer Zunahme von Angst und innerer Unruhe.

Aus diesem Grund erfordert die Behandlung mit Benzodiazepinen eine kritische Abwägung gegenüber alternativen Behandlungen. Nach einer Behandlungsdauer von vier bis sechs Wochen kann meist ein vorsichtiges Reduzieren und schließlich Absetzen der Benzodiazepine erfolgen. In einer Langzeitperspektive ist zu empfeh-



O.Univ.-Prof. Dr.
Paul Plener
Universitätsklinik für
Kinder- und Jugend-
psychiatrie, Wien



Ao.Univ.-Prof. Dr.
Nicole Praschak-Rieder
Universitätsklinik für
Psychiatrie und Psycho-
therapie, Wien



Prim. Dr. Christa Rados
Abteilung für Psychia-
trie und psychothera-
peutische Medizin, Lan-
deskrankenhaus Villach



Priv.-Doz. Dr.
Michael Rainer
Psychiatrische Abteilung,
Sozialmedizinisches
Zentrum Ost, Wien



Priv.-Doz. Dr.
Alexandra Schosser,
PhD. MBA
Ärztliche Leitung BBRZ
Med GmbH, Wien



Univ.-Prof. Dr. Barbara
Sperner-Unterwiesing
Universitätsklinik für
Psychiatrie II, Innsbruck

Antidepressiva und andere Medikamente zur Behandlung von Angststörungen*

Substanzgruppen	ASRI	SSRI	
Wirkstoffe	Escitalopram	Citalopram	Paroxetin
Pharmakodynamik			
Serotonin (5-HT)	+++ ¹	+++	+++
Noradrenalin (NA)	0	0	0
Monoaminoxidase (MAO)	0	0	0
Anticholinerg (mACh)	0	0	+
Antihistaminerg (H ₁)	0	0	0
Serotonin-2-Rezeptorblocker (5-HT ₂)	0	0	0
Dopamin (DA)	0	0	0
α ₁ -Blocker (α ₁)	0	0	0
α ₂ -Blocker (α ₂)	0	0	0
α ₂ δ-Ligand von spannungsabhängigen Ca-Kanälen	–	–	–
Pharmakokinetik			
Metabolit	Desmethyl-Escitalopram	Didemethyl-Citalopram	–
relevanter Abbauweg (nach mediq.ch)	2C19, 3A, P-gp	2C19, 2D6, 3A, P-gp	P-gp
relevante Hemmung von	2D6	2D6	P-gp, 2D6
Halbwertszeit (h)	30	35	24
Bioverfügbarkeit (%)	80	80	65
Plasmaeiweißbindung (%)	80	80	95
Referenzplasmaspiegel ng/ml (alert level)	15–80 (160)	50–110 (220)	30–120 (240)
Dosierung (mg/Tag)³			
Soziale Phobie	10–20	–	20–50
Panikstörung	5–20	5–30	10–60
Generalisierte Angststörung	10–20	–	20–50
Depression	10–20	5–40	20–50
Schwangerschaftskategorie**	C	C	D
Dosisanpassung bei Leberinsuffizienz	ja	ja	ja
Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz	nein	nein	ja
Nebenwirkungen			
Anticholinerge Wirkung	0	0	+
Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe	++	++	++
Sedierung	0	0	0
Agitation, Schlafstörungen	+	+	+
Sexuelle Funktionsstörungen	+	+	++
Orthostatische Hypotonie	0	0	0
Gewichtszunahme	0	0	0/+
Thrombozytenaggregationshemmung	++	++	++

* Die Angaben beziehen sich auf mögliche Anfangsdosierung bei Einstellung der Patienten bis zur maximal empfohlenen Tagesdosis.

** Einstufung des Risikos gemäß mediq.ch. Die Schwangerschaftskategorien werden im Addendum 1 (Seite 18) dargestellt.

Fußnoten:

1) Selektive allosterische Bindung

2) Pseudoanticholinerge, noradrenerge Wirkung wie z.B. Mundtrockenheit, Obstipation, Schwitzen

3) Dosierungen beziehen sich auf die „Indikation“

	SNRI		RIMA	Antikonvulsivum
Sertralin	Duloxetin	Venlafaxin ER	Moclobemid	Pregabalin
+++	+++	+++	0	0
0	+++	+++	0	0
0	0	0	++	0
0	0	0	0	0
0	0	0	0	0
0	0	+	0	0
+	0	+	0	0
0	0	0	0	0
0	0	0	0	0
–	–	–	–	+++
N-Desmethyl-Sertralin	4-Hydroxy-Dul., 5-Hydroxy-6-Methoxy-Duloxetin (beide inaktiv)	O-Desmethyl-Venlafaxin (ODV)	geringe Nachweisbarkeit pharm. aktiver Metaboliten	–
2B6, 2C19, 3A	2D6	2C19, P-gp, UGT	–	renal unverändert
–	2D6	–	2C19, 2D6, MAO	–
22–36	12	15	2–4	6,3
88	50	45	50–80	≥90
98	96	27	50	–
10–150 (300)	30–120 (240)	100–400 (800)	300–1.000 (2.000)	2–5µg/ml
25–200	–	75–225	600	–
25–200	–	–	–	–
–	30–60	75–225	–	150–600
50–200	60–120	75–375	300–600 aufgeteilt in 2 Einzelgaben	–
C	C	C	keine Angabe	C
ja	nein	ja	ja	nein
nein	nein	ja	nein	ja
0	0 ²	0 ²	0	0
++	++	++	0	+
0	0	0	0	++
++	+	+	+	0
+	0	+	0	+
0	0	0	0	0
0	0	0	0	+
++	0	0	0	0

Abkürzungen:

ASRI: Allosterischer Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
SSRI: Selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
SNRI: Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
RIMA: Reversibler Monoaminoxidase-A-Hemmer

Legende:

– keine Daten verfügbar bzw. keine Indikation
0 keine Wirkung
+ geringe Wirkung
++ moderate Wirkung
+++ starke Wirkung

5.1.2.4. Fluvoxamin: Fluvoxamin entfaltet eine günstige Wirkung bei Zwangsstörung. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 50mg täglich, die empfohlene Tagesdosis nach Einstellung 100 bis 300mg täglich.

5.1.2.5. Paroxetin: Paroxetin hat sich in einer Reihe von Studien als gut wirksame Substanz bei sozialer Phobie, Panikstörung, Zwangsstörung, posttraumatischer Belastungsstörung und generalisierter Angststörung erwiesen. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 10 bis 20mg täglich, die empfohlene Tagesdosis nach Einstellung 20 bis 60mg täglich.

5.1.2.6. Sertralin: Sertralin weist insbesondere günstige Effekte bei posttraumatischer Belastungsstörung (PTSD), bei Zwangsstörungen, der sozialen Phobie und Panikstörungen auf. Die empfohlene Anfangsdosis bei PTSD beträgt 25 bis 50mg täglich, die empfohlene Tagesdosis nach Einstellung 50 bis 200mg täglich. Sertralin ist in der Indikation „Zwangsstörung“ auch für pädiatrische Patienten im Alter von sechs bis 17 Jahren zugelassen.

5.1.2.7. Vortioxetin: Vortioxetin ist ein SSRI und hat darüber hinaus agonistische und antagonistische Wirkungen an unterschiedlichen Serotonin-Rezeptor-Subtypen. Zugelassen ist Vortioxetin in der Behandlung der depressiven Erkrankung. In der Indikation generalisierte Angststörung zeigte sich in drei von vier publizierten RCTs kein signifikanter Vorteil im Vergleich zu Placebo.

5.1.3. Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI):

5.1.3.1. Venlafaxin ER (d.h. die retardierte Form von Venlafaxin) Venlafaxin ist bei der Indikation bei Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie und generalisierter Angststörung eine gut wirksame Substanz. Die Wirksamkeit konnte sowohl in Kurz- als auch Langzeitstudien bestätigt werden. Venlafaxin ER ist auch für die Behandlung der sozialen Phobie zugelassen und zeigt günstige Effekte bei der PTSD. Die empfohlene Anfangsdosis für Venlafaxin ER beträgt 75mg täglich, die empfohlene Tagesdosis nach Einstellung 75 bis 225mg täglich.

Die nicht retardierte Form von Venlafaxin wurde für die Indikation „Angststörung“ nicht untersucht.

5.1.3.2. Duloxetin

Duloxetin zeigt aufgrund seines dualen Wirkmechanismus günstige Effekte bei der Angstsymptomatik. Duloxetin konnte in Kurz- und Langzeitstudien eine hohe Wirksamkeit bei der Behandlung der generalisierten Angststörungen belegen und wurde in dieser Indikation zugelassen. Die empfohlene Startdosis beträgt für Patienten mit generalisierter Angststörung 30mg einmal täglich, unabhängig von den Mahlzeiten. Bei Patienten mit einem unzureichenden Ansprechen sollte die Dosis auf 60mg erhöht werden, was der üblichen Erhaltungsdosis für die meisten Patienten entspricht.

5.1.3.3. Milnacipran

Das ebenfalls dual wirksame Medikament Milnacipran zeigte in einer offenen Studie vor allem eine gute Wirksamkeit bei generalisierter Angststörung. Da Milnacipran keinen First-pass-Effekt in der Leber aufweist, kann es bei Patienten mit Leberschädigung ohne Dosisanpassung verabreicht werden. Milnacipran ist im gesamten Dosisbereich dual wirksam. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 25 bis 50mg täglich, die empfohlene Tagesdosis nach Einstellung 100mg täglich.

Die ebenso wie bei der Depression auch mit Angst regelhaft einhergehende körperliche und dabei insbesondere die Schmerzsymptomatik kann therapeutisch günstig beeinflusst werden. SNRI können in den ersten Tagen nach Einnahme zu Übelkeit, Unruhe und Schlafstörungen führen, die nach einer weiteren Einnahme meist wieder zurücktreten.

5.1.4. Serotonin-(5-HT₂)-Antagonist und Wiederaufnahmehemmer (SARI): Trazodon

In einer doppelblinden, placebokontrollierten, randomisierten Studie konnte die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Trazodon bei GAD aufgezeigt werden. In Österreich hat Trazodon die Indikation Depression mit/ohne Schlafstörung und Angstkomponente. Die bei PTSD häufig auftretenden Schlafstörungen können durch Trazodon effektiv behandelt werden. Weitere Studien konnten darüber hinaus den Effekt von Trazodon auf die ängstliche Symptomatik bei Depressionen nachweisen.

Die Wirksamkeit von Trazodon beruht auf einem ausgeprägten 5-HT_{2A}- und 5-HT_{2C}-Rezeptor-Antagonismus kombiniert mit einer schwächeren Serotonin-Wiederaufnahmehemmung. Die Blockade der 5-HT₂-Rezeptoren führt einerseits zu einer Verstärkung der antidepressiven Wirkung von Serotonin über die 5-HT_{1A}-Rezeptoren und verhindert andererseits Nebenwirkungen wie Schlafstörungen, sexuelle Funktionsstörungen und Agitation, welche durch eine serotonerge Stimulierung der 5-HT₂-Rezeptoren hervorgerufen werden. Die in klinischen Studien nachgewiesene anxiolytische Wirkung von Trazodon bei Depressionen ist ebenfalls auf eine Blockade von 5-HT₂-Rezeptor-Subtypen zurückzuführen.

Zu Beginn der Behandlung empfiehlt sich eine niedrige Initialdosis: mindestens drei Tage 50mg, danach drei Tage 100mg und die darauffolgenden drei Tage 150mg. Die empfohlene Tagesdosis nach Einstellung beträgt 150 bis 300mg/Tag, stationär bis 600mg.

5.1.5. Noradrenerg, spezifisch serotonerges Antidepressivum (NaSSA): Mirtazapin

Die duale Wirkung von Mirtazapin über einen Rezeptor-spezifischen Mechanismus unterscheidet sich von der bei Antidepressiva gängigen Wiederaufnahmehemmung. Die antagonistische Wirkung an präsynaptisch adrenergen α_{2AC} Autorezeptoren führt zu vermehrter Freisetzung von Noradrenalin und Dopamin, durch Blockade der Serotoninrezeptoren vom Typ 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} und 5-HT₃ sowie agonistische Wirkung am Rezeptor 5-HT_{1A} wird eine durch die α_{2AC} -Blockade vermittelte Verstärkung der serotonergen Übertragung vermindert. Die ausgeprägte Hemmwirkung auf den H₁-Rezeptor sorgt für die sedierenden Eigenschaften von Mirtazapin, therapeutisch günstig für die Verbesserung klinischer Schlafparameter. Die Wirksamkeit von Mirtazapin bei genereller Ängstlichkeit, Panikstörung und in Kombination mit SSRI bei PTSD konnte in kontrollierten Studien bestätigt werden, in Metaanalysen werden die Effekte moderne Antidepressiva als moderat bestätigt.

5.1.6. Partieller 5-HT_{1A}-Agonist: Buspiron

Buspiron als partieller 5-HT_{1A}-Agonist hat sich bei generalisierter Angststörung in mehreren kontrollierten Studien als wirksam erwiesen. Jedoch wird ein maximaler Therapieerfolg erst nach drei bis vier Wochen erzielt. Im Vergleich zu Benzodiazepinen zeigt Buspiron keine Abhängigkeitsentwicklung und behindert nicht die Gedächtnisleistung. Mit seinem relativ günstigen Nebenwirkungsprofil stellt es gegenüber Benzodiazepinen eine interessante Behandlungsoption dar. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 5 bis 10mg täglich, die empfohlene Tagesdosis nach Einstellung 30 bis 60mg täglich.

5.1.7. Selektiver Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (NARI): Reboxetin

Reboxetin als einziger derzeit verfügbarer NARI zeigte in einer kontrollierten Studie Wirksamkeit in der Behandlung der Panikstörung. In einer offenen Studie wurde auf die Wirksamkeit von Reboxetin bei Sozialphobie hingewiesen.

5.1.8. Glutamat-Modulator (GM): Tianeptin

Obwohl keine spezifischen Studien von Tianeptin zur Behandlung der Angststörungen vorliegen, lässt der Wirkmechanismus (Beeinflussung glutamaterger Neurone) erwarten, dass sowohl die mit der Depression einhergehende Angstsymptomatik als auch spezifische Angststörungen, wie z.B. die posttraumatische Belastungsstörung, durch Tianeptin günstig beeinflusst werden könnten. Die signifikante Verbesserung von Angst bei Depression wurde in klinischen Studien mehrfach nachgewiesen – und zwar im gleichen Ausmaß wie bei SSRI und Amitriptylin.

5.1.9. Trizyklische Antidepressiva (TZA)

Die Effektivität der TZA wurde bei mehreren Formen der Angststörung gezeigt, insbesondere für Clomipramin. Die anxiolytische Wirksamkeitslatenz beträgt wie bei SSRI zwei bis vier, in manchen Fällen bis zu sechs Wochen und bei Zwangsstörungen im Generellen länger. Die empfohlenen Anfangsdosen sind für Clomipramin 25 bis 50mg täglich, die empfohlenen Tagesdosen nach Einstellung liegen im Bereich der Depressionsindikation, d.h. bei 75 bis 225mg täglich.

Die Langzeitwirkung der TZA ist gut. Allerdings treten unter Therapie mit trizyklischen Antidepressiva in der klinisch notwendigen Dosierung häufig Nebenwirkungen wie Mundtrockenheit, Obstipation, orthostatische Hypotension, Tachykardie, Sedierung, psychomotorische Störungen, Gewichtszunahme, sexuelle Dysfunktion etc. auf. Wegen dieser zum Teil erheblichen Nebenwirkungen und mangelnder Sicherheit (z.B. Kardiotoxizität, Glaukom, Prostatahypertrophie) sollten TZA als Medikamente der dritten Wahl angesehen werden.

5.1.10. Antipsychotika

Niedrig dosierte typische Neuroleptika (Antipsychotika der 1. Generation) im Sinne einer „Neuroleptanxiolyse“ kamen bei Angststörungen, insbesondere bei generalisierter Angststörung, ebenfalls zur Anwendung. Sie erwiesen sich als zum Teil effektiv, jedoch ist ihre Anwendung wegen des Risikos der Entwicklung extrapyramidal-motorischer Arzneimittelwirkungen, insbesondere einer tardiven Dyskinesie, nicht empfehlenswert. Studien zur Wirkung einiger atypischer Antipsychotika (Antipsychotika der neuen Generation) (z.B. Quetiapin) bei Angsterkrankungen deuten auf eine gute Wirksamkeit bei der generalisierten Angststörung hin. Ein anxiolytischer Effekt wird vermutlich über eine 5-HT₂-Blockade vermittelt.

5.1.11. Antikonvulsivum: Pregabalin

Pregabalin, ein $\alpha_{2\delta}$ -Ligand an spannungsabhängigen Kalziumkanälen, stammt aus der Epilepsieforschung. Dieser Arzneistoff beeinflusst das Glutamatsystem und wirkt modulierend auf eine Übererregung. In mehreren placebokontrollierten Studien zeigte Pregabalin eine rasche Wirksamkeit und gute Verträglichkeit bei der Indikation generalisierte Angststörung.

Der anxiolytische Effekt von Pregabalin beruht auf einer Verminderung sowohl der psychischen Symptome als auch der somatischen Reaktionen der Angst. Auch Schlafstörungen können mit dieser Substanz positiv beeinflusst werden. Pregabalin wird nicht über CYP450 metabolisiert und zeichnet sich durch ein geringes Interaktionspotenzial aus. Pregabalin wird auch für die Behandlung von peripheren und zentralen neuropathischen Schmerzen eingesetzt.

5.1.12. Antihistaminikum: Hydroxyzin

Hydroxyzin, ein Antihistaminikum der 1. Generation, erwies sich in zwei kontrollierten Studien in der Behandlung der generalisierten Angststörung als wirksam. Limitierend kann jedoch die unter dieser Substanz anfänglich auftretende Sedierung sein.

Hydroxyzin sollte nur dann verwendet werden, wenn andere Medikamente nicht wirksam waren oder die Behandlung nicht vertragen wurde.

5.1.13. Opipramol

Es liegen für Opipramol günstige Resultate aus einer kontrollierten Studie bei generalisierter Angststörung vor.

5.1.14. Phytopharmaka

Eine Reihe von Phytopharmaka wie Johanniskraut (*Hypericum perforatum*), Baldrianpräparate und Arzneilavendelöl (Silexan®) sind rezeptfrei in der Apotheke erhältlich.

Im Vergleich zu anderen Wirkstoffgruppen (z.B. SSRI) gibt es für diese Präparate im Allgemeinen geringere Evidenz, wobei Silexan® (80mg) in kontrollierten Studien eine Überlegenheit gegenüber Placebo und eine mit jener von Lorazepam und Paroxetin vergleichbaren Effektivität bei Patienten mit generalisierter Angststörung zeigte.

5.1.15. Beta-Blocker

Nicht kardioselektive Beta-Blocker (z.B. Propranolol) können in bestimmten Situationen als Ko-Medikation bei Angststörungen gegeben werden, um eine mit Angst einhergehende körperliche Symptomatik kurzfristig zu kontrollieren. Allerdings wird unter anderem aufgrund des immer wieder diskutierten möglichen depressiogenen Effektes der Beta-Blocker von dieser Medikation abgeraten. Betablocker sind daher als alleinige Medikation in der Angstbehandlung obsolet.



Dr. Marie Spies
Universitätsklinik für
Psychiatrie und
Psychotherapie, Wien



Ao.Univ.-Prof. Dr.
Matthäus Willeit
Universitätsklinik für
Psychiatrie und
Psychotherapie, Wien



Prim. Dr.
Elmar Windhager
Psychiatrie und
psychotherapeutische
Medizin, Klinikum Wels



Assoc.-Prof. Priv.-Doz.
Dr. Dietmar Winkler
Universitätsklinik für
Psychiatrie und
Psychotherapie, Wien

5.1.16. Agomelatin

Agomelatin ist das erste Antidepressivum, das antagonistisch auf 5-HT_{2C}-Rezeptoren, die u.a. mit Angst und Depression in Verbindung gebracht werden, und zugleich agonistisch auf MT₁- und MT₂-Rezeptoren wirkt.

Dieser synergistische Wirkmechanismus trägt zur antidepressiven Wirksamkeit von Agomelatin bei. Außerdem kann Agomelatin dadurch die zirkadiane Rhythmik, also den Schlaf-Wach-Rhythmus, der bei depressiven Patienten oft erheblich gestört ist, wiederherstellen. Die signifikante Verbesserung von Angst bei Depression wurde in klinischen Studien mehrfach nachgewiesen. In einer Vergleichsstudie zeigte Agomelatin bei depressiven Patienten nach sechs Wochen eine stärkere Wirkung auf die Angstsymptome als Sertralin. Spezifische Studien für die verschiedenen Angststörungen wurden noch nicht durchgeführt.

5.1.17. Moclobemid

Die Ergebnisse mit dem reversiblen Inhibitor der Monoaminoxidase A (RIMA) Moclobemid sind inkonsistent. Obwohl die Wirksamkeit von Moclobemid bei sozialer Phobie in einigen placebo-kontrollierten Studien gezeigt wurde, konnten manche Studien keinen Unterschied zu Placebo feststellen. Bei anderen Angststörungen konnte kein Wirksamkeitsnachweis erbracht werden.

5.1.18. Ketamin und Angststörung

Es gibt bisher nur sehr wenige Studien, die die Wirkung einer Ketamininfusion bei Angststörungen untersucht haben. Diese weisen aber darauf hin, dass eine Ketamininfusion auch bei Angststörungen eine Therapieoption sein kann.

(Quelle: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28849779>;
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28441895>.)

5.2. Psychotherapeutische Behandlungen

Im Rahmen dieses State-of-the-art-Papers zur medikamentösen Therapie von Angststörungen können psychotherapeutische Aspekte nur im Überblick andiskutiert werden. Auf den praktisch relevanten Stellenwert diverser Verfahren gerade in der Behandlung von Angststörungen sei explizit hingewiesen.

Prinzipiell sollen psychotherapeutische Maßnahmen (ebenso wie die medikamentöse Therapie) von Anfang an in einem Gesamtbehandlungsplan eingebunden sein und nicht erst zum Tragen kommen, wenn etwa die medikamentösen Maßnahmen keinen ausreichend zufriedenstellenden Erfolg gezeigt haben.

5.2.1. Supportive Psychotherapie

Unter einer supportiven (=unterstützenden) Psychotherapie wird eine einfache Form der Psychotherapie verstanden, die den Patienten bei der Bewältigung ihrer Symptome und aus der Erkrankung resultierenden Alltagsproblemen unterstützen und durch Verhaltensänderung zu einem funktionaleren, d.h. besser geeigneten Weg führen soll, der weniger Stress oder Probleme bereitet.

Die üblichen Inhalte der supportiven Psychotherapie können auch bei Patienten mit Angststörungen eingesetzt werden: Aufklärung und ausführlich wiederholte Information über die Erkrankung und deren Behandlungsmöglichkeiten (psychoedukative Maßnahmen), problemorientiertes Gespräch, konkrete Ratschläge, Vermittlung einer praktischen Lebensphilosophie, Bestätigung und Hebung des Selbstwertgefühls, Erlernen einer gelasseneren Haltung, Symptomanalyse, paradoxe Intervention, indirekte und direkte Suggestion sowie Entspannungsmethoden.

Tabelle 7

Pharmakotherapie der Angststörungen: Indikation und Evidenz

Diagnose	Wirkstoff	Substanzen	Empfehlungsgrad nach Eccles & Mason, 2001*	Empfohlene Dosierung bei Erwachsenen (mg)
Panikstörung mit/ohne Agoraphobie	SSRI	Citalopram	A	20–40
		Escitalopram	A	10–20**
		Sertralin	A	50–150
		Paroxetin	A	20–50
	SNRI	Venlafaxin	A	75–225
	TZA	Clomipramin	B	75–250
Generalisierte Angststörung	SSRI	Escitalopram	A	10–20**
	SNRI	Paroxetin	A	20–50
		Venlafaxin	A	75–225
		Duloxetin	A	60–120
	Kalziummodulator	Pregabalin	A	150–600
		Opipramol	0	50–300
Soziale Phobie	SSRI	Escitalopram	A	10–20**
		Paroxetin	A	20–50
		Sertralin	A	50–150
	SNRI	Venlafaxin	A	75–225
	RIMA	Moclobemid	Expertenkonsens	300–600

SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer

SSNRI: Selektive Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer

TZA: Trizyklische Antidepressiva

RIMA: Reversibler Hemmer der Monoaminoxidase A

* Evidenzgrad A: Zumindest eine randomisierte kontrollierte Studie von insgesamt guter Qualität und Konsistenz – „Soll“-Empfehlung

Evidenzgrad B: Gut durchgeführte klinische Studien, aber keine randomisierten klinischen Studien – „Sollte“-Empfehlung

Evidenzgrad 0: Bericht von Expertenkreisen oder Expertenmeinung und/oder klinische Erfahrung anerkannter Autoritäten – „Kann“-Empfehlung.

Expertenkonsens: Die Evidenzlage ließ keine eindeutige Bewertung zur Beantwortung relevanter klinischer Fragestellungen zu.

** Die Regeldosis sollte wegen einer möglichen QTc-Zeit-Verlängerung nicht überschritten werden. Maximaldosis bei Patienten über 65 Jahren 10mg/Tag

Quelle: Sachs G. modifiziert nach S3-Leitlinie 2014

5.2.2. Kognitive Verhaltenstherapie

Die Behandlung von Angststörungen beginnt mit dem Aufbau einer guten therapeutischen Beziehung und der Erhebung der Lebensgeschichte mit allen Faktoren, die für die jeweilige Angststörung typisch sind, d.h. der Schwerpunkt liegt auf der Erstellung einer Problemanalyse der Angststörung. Diese genaue Störungsdiagnostik ist im Hinblick auf die Planung des therapeutischen Vorgehens (störungsspezifische Strategien) wichtig und hilft, verhaltenstherapeutische störungsspezifische Maßnahmen zu planen.

Unterschieden werden Verfahren bei gerichteten Ängsten, die gekennzeichnet sind durch unangemessene Intensität, Hilflosigkeitszustand sowie Flucht- und Vermeidungsverhalten, bei ungerichteten Ängsten und bei generalisierter Angststörung.

Im Anschluss an die genaue Störungsdiagnostik werden kognitive Strategien, Entspannungstechniken, imaginative Verfahren und Expositionstherapie angewandt.

Die kognitive Verhaltenstherapie kann aus der Sicht der „Evidence Based Medicine“ bei Phobien als das psychotherapeutische Verfahren der ersten Wahl angesehen werden.

5.2.3. Psychodynamische Psychotherapie

Die Stärken der psychodynamischen Therapien beruhen darin, Übertragungs- und Gegenübertragungsphänomene therapeutisch nutzbar zu machen. Indikationen für psychodynamische Verfahren können gestellt werden, wenn lebensgeschichtliche Konflikte in Zusammenhang mit Angststörungen erhoben werden können und beim Patienten die Fähigkeit für einsichtsvermittelnde Psychotherapieverfahren besteht. Psychodynamische Verfahren bei Angststörungen setzen speziell an der Funktion des Angsterlebens in dysfunktionalen Beziehungsmustern an und zielen darüber hinaus auf eine bessere Symptombewältigung.

Auch psychodynamische Verfahren sind manualisiert und empirisch evaluiert.

5.2.4. Systemische Therapie

Der systemische Ansatz schreibt Angststörungen eine beziehungsregulierende Funktion innerhalb des intrapsychischen Systems bzw. in zwischenmenschlichen Systemen zu. Die Angstsymptomatik wird auf interaktioneller Ebene als ein „Lösungsversuch“ in einem eskalierenden Dilemma zwischen dem Bedürfnis nach Autonomie und dem nach Bezogenheit gegenüber wichtigen Bezugspersonen konzeptualisiert.

Empirische offene oder kontrollierte Studien, die eine eindeutige, der Methode zuordenbare Wirksamkeit nachweisen, sind noch ausständig.

5.2.5. Biofeedback-Therapie

Mithilfe der computerunterstützten Darstellung physiologischer Vorgänge (z.B. Atmung, Herzfrequenz, Muskelspannung, Hautleitfähigkeit, Hauttemperatur etc.) lernen Patienten die kontrollierte Beeinflussung der typischen körperlichen Symptome der Angst. Das verringert das subjektive Gefühl der Ohnmacht gegenüber den als bedrohlich erlebten physiologischen Abläufen. Die nonverbale Methode ist auch für Kinder und Jugendliche geeignet.

5.2.6. Andere psychotherapeutische Verfahren

Musiktherapie, körperorientierte Verfahren wie etwa Tanztherapie und Kunsttherapie (sind in Österreich nicht als eigene Psychotherapiemethoden anerkannt) sollen in diesem Zusammenhang erwähnt werden und können, eingebunden in ein therapeutisches Gesamtkonzept, für die Behandlung von Angststörungen nützlich sein.

6. Spezielles therapeutisches Vorgehen

Angstpatienten neigen zu erhöhter Selbstbeobachtung und zeigen eine durchschnittlich erhöhte Somatisierungsneigung. Für jede der verschiedenen Angststörungen scheint eine bestimmte Kombination von psychotherapeutischer und medikamentöser Therapie vorteilhaft zu sein. Empirisch gut belegt ist eine additive Wirkung von Antidepressiva in Kombination mit kognitiver Verhaltenstherapie bei Panikstörung und/oder Agoraphobie.

Nachfolgend werden Anregungen für therapeutische Strategien gegeben, die auf der Grundlage von klinischen Studien bzw. „Evidence Based Medicine“ besonders empfehlenswert erscheinen.

6.1. Phobischen Störungen

6.1.1. Agoraphobie

Bei Vorhandensein einer Agoraphobie ohne Panikstörung ist eine volle Exposition anzustreben, diese kann vorteilhaft mit zugelassenen Substanzen kombiniert werden, nicht jedoch mit Benzodiazepinen, wenngleich Letztere manchmal zur Einleitung oft nicht zu umgehen sind.

6.1.2. Soziale Phobie

Bei sozialer Phobie ist eine Kombination aus psychotherapeutischer mit medikamentöser Therapie empfehlenswert. Als geeignete psychotherapeutische Methoden sind die Verhaltenstherapie bzw. die kognitive Therapie und die Expositionstherapie am besten untersucht. Vor einer Exposition müssen aber häufig erst notwendige soziale Fertigkeiten erlernt werden, um sozial herausfordernde Situationen meistern zu können.

6.1.3. Spezifische Phobien

Bei spezifischen Phobien besitzt das Expositionstraining die höchste Erfolgswahrscheinlichkeit. In bestimmten Fällen kann zusätzlich eine kognitive Therapie verordnet werden.

6.2. Panikstörung

Die kognitive Verhaltenstherapie gilt bei Panikstörungen als psychotherapeutisches Verfahren der Wahl. Bei ausgeprägtem Vermeidungsverhalten (Panikstörung mit Agoraphobie) ist ein Expositionstraining zusätzlich nötig. Damit ein Expositionsverfahren bei Vermeidungsverhalten auch zum Ziel führt, ist es in einen psychotherapeutischen Gesamtbehandlungsplan mit entsprechendem Prozessmodell einzubetten.

Eine Kombination mit einer medikamentösen Therapie ist für sehr viele Patienten mit Panikstörungen angezeigt.

6.3. Generalisierte Angststörung

Bei generalisierter Angststörung ist ein mehrphasiger Therapieansatz zu empfehlen. Der erste Schritt besteht darin, durch Beratung die Symptome zu identifizieren. Danach sollte gezielt ein psychologisches Management wie Beratung, Verhaltenstherapie, kognitive Verhaltenstherapie oder Entspannung eingesetzt werden. Gleichzeitig wird die Einnahme von speziell zugelassenen Psychopharmaka (SSRI, SNRI bzw. Pregabalin) empfohlen.

6.4. Zwangsstörung

Bei Zwangshandlungen verspricht die verhaltenstherapeutische Methode einer Exposition mit Response-Prävention die größte Wirksamkeit. Die (kognitive) Verhaltenstherapie stellt sich bei mentalen Zwängen als sehr viel schwieriger dar.

Eine Kombination mit serotonergen Antidepressiva ist fast die Regel. Therapien mit Medikamenten wie auch psychotherapeutische

Verfahren führen bei Zwangsstörungen oft nur zu einer deutlichen Symptomreduktion, nicht aber zu einer vollständigen Remission.

6.5. Posttraumatische Belastungsstörung

Aus Untersuchungen ist bekannt, dass etwa sieben bis acht Prozent aller Menschen, die als Erwachsene eine schwere traumatische Erfahrung gemacht haben, an PTSD erkranken. Wird diese Erfahrung jedoch im Kindes- und Jugendalter gemacht, so liegt das Erkrankungsrisiko wahrscheinlich höher. Im Rahmen der Akutversorgung einer posttraumatischen Belastungsstörung gilt es, die äußeren Rahmenbedingungen zu berücksichtigen. Befindet sich das Opfer in einer stabilen und sicheren psychosozialen Situation ohne Täterkontakt? Gerade bei Missbrauchsdelikten in der Familie kommt es oft zu jahrelangem Täterkontakt. Auch der körperliche Gesundheitszustand des Opfers sollte ausreichend evaluiert werden.

Folgende Erstmaßnahmen werden bei Kontakt mit einem Opfer empfohlen: Eine sichere Umgebung sollte ebenso wie ein psychosoziales Helfersystem organisiert werden, mit PTSD-Behandlung erfahrene Psychotherapeuten sollten frühzeitig hinzugezogen werden, und der Patient und gegebenenfalls sein Angehöriger sollten über Trauma-typische Symptome und Verläufe informiert werden.

Die Trauma-spezifische Stabilisierung soll von entsprechend qualifizierten Ärzten und Psychotherapeuten übernommen werden. Krisenintervention und ressourcenorientierte Interventionen wie imaginative Verfahren oder Distanzierungstechnik gelten als zeitgemäß. Eine Pharmakotherapie kann entweder adjuvant oder symptomorientiert verordnet werden. Die Medikamente aus den Substanzklassen der SSRI oder SNRI gelten bei PTSD als Therapie der ersten Wahl, wobei lediglich Sertralin und Paroxetin die entsprechende Zulassung haben. Besondere Vorsicht ist bei der Verabreichung von Benzodiazepinen geboten, da die Suchtgefahr bei Patienten mit PTSD äußerst hoch ist. Letztlich ist das Therapieziel immer die psychosoziale Reintegration.

Von den Psychotherapiemethoden hat sich bisher die Verhaltenstherapie und die Eye-Movement Desensitization and Reprocessing (EMDR) am wirksamsten erwiesen. Eine weitere erfolgreiche evaluierte Therapie ist die Exposition mit dem traumatischen Ereignis (Expositionsvorgehen: Vergegenwärtigen des Traumas zusammen mit dem Psychotherapeuten). Die therapeutische Exposition wird vorbereitet und ergänzt durch Entspannungsmethoden und Atemübungen. In der verhaltenstherapeutischen Exposition in sensu wird das traumatische Ereignis mehrfach wiederholt berichtet, bis eine Habituation, mit abgeschwächter Reaktion bei Konfrontation mit den Erinnerungen an das Trauma, erfolgt. Bei komplexer PTBS sind Stabilisierungs- und Affektsteuerungstechniken entwickelt worden (Imaginationsmethode des „sicheren Ortes“ dient dem Schutz vor unkontrollierbaren Intrusions- und Flashback-Attacken).

In der psychopharmakologischen Behandlung werden vor allem in Studien gute Therapieerfolge durch SSRIs beschrieben, die als Mittel der ersten Wahl gelten. Venlafaxin zeigte eine dem Sertralin vergleichbar gute Wirkung (Quelle: U. Frommberger und A. Maercker Posttraumatische Belastungsstörung: in Therapie psychischer Störungen State of the Art. Hg.: U. Voderholzer, F. Hohagen 2008/2009).

7. Therapie bei Kindern und Jugendlichen

Die Häufigkeit von Angststörungen im Kindesalter wird in epidemiologischen Längsschnittstudien zwischen fünf und 18 Prozent je nach Alter angegeben und entspricht somit einer der häufigsten psychischen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter. In einer aktuellen Schulstudie aus Österreich wird bei Angststörungen über eine Punktprävalenz von 9,52 Prozent und eine Lebenszeitprävalenz von 14,91 Prozent berichtet.

Bei der Therapie von Angsterkrankungen im Kindes- und Jugendalter wird – nach bio-psycho-sozialer Beurteilung und Diagnoseerstellung – ein entsprechendes Therapiekonzept erstellt. Im Vordergrund stehen nicht medikamentöse Maßnahmen, wie ärztliche/psychologische Beratung, pädagogische Erziehungsberatung und psychoedukative Aufklärung des Umfeldes (inklusive der Schule).

Psychotherapien wie die systemische Familientherapie, die Verhaltenstherapie und tiefenpsychologische Therapien (auch in Form von Spieltherapien) werden altersentsprechend eingesetzt. Die beste Evidenz zeigt sich für die Anwendung der kognitiven Verhaltenstherapie. Bei positiver Familienanamnese wird eine entsprechende Behandlung dringend empfohlen.

Als medikamentöse Maßnahme werden bei Jugendlichen und bei komplexer Problematik und Komorbidität SSRIs eingesetzt. Kein SSRI ist in der Indikation „Angststörung“ im Kindes- und Jugendalter zugelassen, auch wenn festgehalten werden muss, dass die „Number needed to treat (NNT)“ bei SSRIs für Angststörungen im Kindes- und Jugendalter sogar deutlich besser ausfällt als in der Behandlung depressiver Zustandsbilder. Es zeigte sich auch, dass SSRIs zumindest mittlere Effektstärken ($g=0,56$) in der Behandlung von Angsterkrankungen aufweisen, was deutlich über dem antidepressiven Effekt dieser Medikamentenklasse in der Behandlung der Depression in dieser Altersklasse liegt. Fluoxetin ist in der Indikation Depression und Sertralin in der Indikation Zwangsstörung für Kinder und Jugendliche zugelassen.

Aufgrund ihres Nebenwirkungsspektrums, ihrer Toxizität und ihrer kaum vorhandenen Wirksamkeit in dieser Altersgruppe sollten trizyklische Antidepressiva nicht zur Behandlung eingesetzt werden. Bei der Behandlung der Angsterkrankung von Kindern unter sieben Jahren wird von einer Therapie mit SSRI nur in seltenen Fällen Gebrauch gemacht.

8. Therapie bei älteren Menschen

Die Prävalenz der Angststörung bei älteren Menschen scheint bei bis zu 15 Prozent zu liegen. Die Diagnostik ist komplex: oft sind Informationen über die Symptome ungenau, die Angstsymptome können sich atypisch präsentieren (z.B. als körperliche Beschwerden), zudem steht nur eine begrenzte Anzahl geeigneter Beurteilungsinstrumente zur Verfügung. Aufgrund hoher organischer Komorbidität erschwert sich die Diagnose ohnehin. Besonders häufig treten Angstsyndrome bei kardiovaskulären Erkrankungen, Parkinson- und Alzheimer-Erkrankung, Schilddrüsenleiden (Hypothyroidismus) sowie bei depressiven Erkrankungen im Zusammenhang mit langjährig zurückliegenden traumatisierenden Ereignissen auf.

Zumeist sind Angststörungen bei Älteren komorbid mit anderen Erkrankungen, z.B. bei depressiven Störungen, Schlaganfall, Morbus Parkinson, Demenz, Alkoholabhängigkeit, Somatisierungsstörungen

und kardiovaskulären Erkrankungen. Die Unterscheidung der Angst und Agitation beim Demenzpatienten ist eine diagnostische Herausforderung.

Bei Verdacht auf das Vorliegen einer Angsterkrankung muss differenzialdiagnostisch eine Depression, eine Demenz, Substanzmissbrauch, Medikamentennebenwirkungen sowie körperliche Erkrankungen ausgeschlossen werden. Danach können medikamentöse und nicht medikamentöse therapeutische Konzepte angewandt werden. Die Dauer der Pharmakotherapie hängt von Wirkung, Krankheitsverlauf und Verträglichkeit ab, die Medikamente sollten aber auch von Patienten über 65 Jahre im Sinne eines Rückfallschutzes über sechs Monate nach Abklingen der Symptomatik eingenommen werden.

Benzodiazepine sind zwar wirksame Medikamente, müssen jedoch mit Vorsicht eingesetzt werden, da sie mit kognitiven Beeinträchtigungen sowie mit Sturz- und Frakturgefahr assoziiert sind. Als nicht pharmakologische Methoden können die beschriebenen psychotherapeutischen Verfahren sowohl im Einzel- als auch im Gruppensetting je nach vorliegender Psychotherapiefähigkeit des Patienten empfohlen werden. Pregabalin hat sich bei älteren Patienten mit somatischen und psychischen Angstsymptomen bewährt. Abends verabreicht, kann Pregabalin die oftmals anzu-treffenden Schlafstörungen verbessern. Aufgrund der oftmals vor-handenen Multimedikation bei älteren Patienten ist Pregabalin durch sein sehr geringes Interaktionspotenzial besonders wertvoll.

9. Therapieresistenz

Unter Therapieresistenz versteht man das ungenügende Ansprechen auf mehrere, korrekt durchgeführte und ausreichend lange Behandlungsversuche sowohl pharmakologischer als auch psychotherapeutischer Verfahren. Daher sollte man zuerst eine sogenannte „Pseudoresistenz“ ausschließen, d.h. die Compliance der betroffenen Patienten zu Behandlung generell und ihre Adhärenz zu einem bestimmten Therapieverfahren im Besonderen prüfen.

Bei pharmakologischer Therapie helfen Information und Psycho-edukation für Patienten und Angehörige, die Adhärenz zu verbes-tern. Bei psychotherapeutischen Verfahren ist auf die nötige Intensität der Therapie mit zumindest ein bis zwei Sitzungen pro Woche zu achten. Als Alternative stehen hier (teil-)stationäre Psy-chotherapien an speziellen Klinik-Abteilungen oder Instituten zur Verfügung.

Im nächsten Schritt sollte nach möglichen Ursachen für eine Therapieresistenz gesucht werden. Dazu sollten mögliche psychi-sche oder somatische Komorbiditäten differenzialdiagnostisch erfasst und behandelt werden. Zu den typischen psychiatrischen Komorbiditäten gehören affektive Störungen, Zwangsstörungen, Persönlichkeitsstörungen (Cluster B und C) oder akzentuierte Persönlichkeitsvarianten und Suchterkrankungen, die eine beson-dere Assoziation mit Angststörungen zeigen können. Dieses betrifft vor allem suchtassoziierte Substanzen, die agonistische Effekte am GABA-Rezeptor hervorrufen (z.B. Benzodiazepine, Hypnotika, GHB, einige Narkotika etc.) oder Stoffe, die eine anxiolytische Wirkkomponente aufweisen wie z.B. Alkohol. Aber auch längerer Gebrauch von an sich nicht unmittelbar anxi-o-lytischen Substanzen wie Cannabis kann zu erhöhter Ängstlich-keit führen, ebenso wie der Konsum von Stimulantien und Halluzinogenen. Hier sind neben einer genauen Anamnese auch

Tabelle 8
Körperlich bedingte Angststörungen

Endokrine Störungen	Hypoglykämie, Hyperthyreose, Hyperkaliämie, Hypokalziämie, Porphyrrie, Insulinom, Karzinoid, Phäochromozytom
Kardiovaskuläre Störungen	KHK, Myokardinfarkt, Synkopen, Arrhythmien, Hypertonie
Lungenerkrankungen	Asthma bronchiale, COPD
Neurologische Erkrankungen	Epilepsie, Migräne, Enzephalo-myelitis Disseminata, Tumoren

wiederholte Kontrollen auf Substanzabusus angezeigt. Komorbi-de Störungen sollten möglichst gleichzeitig mit der Angststörung behandelt werden. Eine Kombination aus biologischen und psy-chologischen Therapieverfahren zeigt mit wenigen Ausnahmen meist bessere Resultate als eine Monotherapie. Wenn Angst-störungen (GAD, Panikstörung, soziale Phobie) in geringer Ausprägung ausschließlich im Rahmen einer depressiven Episode auftreten, ist eine antidepressive Monotherapie angezeigt.

Bestimmte somatische Erkrankungen sind besonders häufig mit Angststörungen assoziiert wie z.B. endokrinen Störungen, kardio-und zerebrovaskulären Erkrankungen, autoimmunologischen Pro-cessen (Enc. Diss, SLE) und neurologischen Erkrankungen (Epilep-sie). Nach ihnen sollte bereits bei der Erstdiagnose gefragt, bei Therapieresistenz aber gezielt gesucht werden (Tabelle 8). Wenn trotz Behandlung eventueller komorbider Erkrankungen die Therapieresistenz weiterhin besteht, sollte eine Umstellung der Therapie bzw. eine Erweiterung durchgeführt werden.

10. Medikamentöse Langzeitbehandlung

Angststörungen sind häufig chronisch und bedürfen einer Lang-zeitbehandlung (Erhaltungstherapie: 12 bis 24 Monate nach Akut-therapie; Rezidivprophylaxe: Zeit danach), die an die erfolgreiche Akuttherapie anschließt.

In der klinischen Praxis kann bei Angstpatienten daran gedacht werden, die Therapie abzusetzen, wenn sie etwa ein Jahr symptom-frei sind, keine Komorbidität (mehr) vorliegt und der Patient sich dazu bereit fühlt. In vielen Fällen ist jedoch eine Langzeitbehand-lung über viele Jahre, oft auch „lebensbegleitend“, indiziert.

11. Komorbiditäten

Die Komorbiditäten bei Angststörungen, meist mit Depression, aber auch mit einer bipolaren Störung verbunden, sind mit bis zu 60 Prozent in der Literatur angegeben. Eine Komorbidität bedeutet immer einen prinzipiell schwereren und potenziell therapieresisten-ten Verlauf, der auch mit einer höheren Suizidalität einhergeht. Wenn eine Angsterkrankung komorbid mit einer anderen Erkrankung auftritt, sollte neben der für die Primärstörung indizier-ten Medikation auch eine spezifische anxiolytische Medikation mit verabreicht werden.

Weiterführende Literatur

- Bandelow B.: Panik und Agoraphobie. Diagnose, Ursachen, Behandlung. Springer, Wien, New York 2001.
- Bandelow B et Michaelis S.: Epidemiology of anxiety disorders in the 21st century. Dialogues Clin Neurosci 2015; 17(3):327–35.
- Bandelow B. et al.: Deutsche S3-Leitlinie Behandlung von Angststörungen. www.awmf.org/leitlinien.html (2014)
- Bandelow B et al.: Guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders, obsessive-compulsive disorder and posttraumatic stress disorder in primary care. International Journal of Psychiatry in Clinical Practice 2012; 16 (2): 77–84
- Lee DJ et al.: Psychotherapy versus pharmacotherapy for PTSD: systemic review and meta-analysis to determine first line treatment. Depress Anxiety 2016; 33(9):792–806.
- De Lijster JM et al.: The age of onset of anxiety disorders: a meta-analysis. Can J Psychiatry 2017; 62(4):237–246.
- Kasper S et Montgomery S.: Treatment-resistant depression. Chichester: Wiley-Blackwell (2013)
- Kessler RC et al.: Twelve-month and lifetime prevalence and lifetime morbid risk of anxiety and mood disorders in the United States. Int J Methods Psychiatr Res 2012; 21(3):169–84.
- Kraus C et al.: Administration of ketamine for unipolar and bipolar depression. International Journal of Psychiatry in Clinical Practice 2017; 21:2–12
- Schosser A et al.: European Group for the Study of Resistant Depression (GSRD) - where have we gone so far: review of clinical and genetic findings. European Neuropsychopharmacology 2012; 22 (7): 453–468
- Wittchen HU et Jacobi F: Size and burden of mental disorders in Europe – a critical review and appraisal of 27 studies. Eur Neuropsychopharmacol 2005; 15(4):357–76.

Addendum

Pharmakotherapie in der Schwangerschaft: Risikokategorien

Die amerikanische Behörde Food and Drug Administration (FDA) hat 1979 mit den Pregnancy [risk] Categories (PRC) ein System zur Risikobeurteilung von fötalen Schäden durch Arzneistoffe vorgestellt, das heutzutage weltweit Verwendung findet. Die FDA teilt Arzneistoffe in fünf Risikokategorien ein:

Kategorie	Beschreibung
PRC A	Geeignete und kontrollierte Studien haben kein Risiko für den Fötus im ersten Trimenon ergeben (und es gibt keine Hinweise für ein Risiko in späteren Trimenons).
PRC B	Reproduktive Tierversuche haben kein Risiko für den Fötus ergeben, es gibt jedoch nur unzureichende oder keine Studien zum fötalen Risiko beim Menschen.
PRC C	Im Tierversuch wurden Nebenwirkungen auf den Fötus beobachtet, es gibt nur unzureichende oder keine Studien zum Risiko beim Menschen. Der potenzielle Nutzen des Arzneistoffes rechtfertigt jedoch möglicherweise die Anwendung während der Schwangerschaft trotz möglicher Risiken.
PRC D	Durch Auswertungen von Nebenwirkungen, Marktbeobachtungen oder klinische Studien konnten Hinweise auf ein Risiko für den menschlichen Fötus gesichert werden. Der potenzielle Nutzen des Arzneistoffes rechtfertigt jedoch möglicherweise die Anwendung während der Schwangerschaft trotz möglicher Risiken.
PRC X	Durch Tierversuche oder Auswertungen von Nebenwirkungen, Marktbeobachtungen oder klinische Studien am Menschen konnten Hinweise auf ein Risiko oder Fehlbildungen beim menschlichen Fötus gesichert werden. Die Risiken durch eine Anwendung in der Schwangerschaft überwiegen eindeutig den möglichen Nutzen.

Mit freundlicher Unterstützung von:



ratiopharm

SANDOZ A Novartis
Division



**Schwabe
Austria**
From Nature. For Health.

Impressum

Verleger: Medizin Medien Austria GmbH DVR Nr.: 4007613 **Verlags- und Redaktionsadresse:** Grünbergstraße 15/Stiege 1, 1120 Wien, Tel.: 01/546 00-0, Fax: DW 612, E-Mail: medizin@medizin-medien.at **Geschäftsführung:** Mag. Jean-Lou Cloos **Für den Inhalt verantwortlich:** O.Univ.-Prof. Dr. h.c.mult. Dr.med. Siegfried Kasper, Ao.Univ.-Prof. DDr. Gabriele-Maria Sachs, O.Univ.-Prof. DDr. Hans-Peter Kapfhammer (Vorsitz), Priv.-Doz. Dr. Michael Bach, Ass.-Prof. DDr. Pia Baldinger-Melich, Univ.-Prof. Dr. Andreas Conca, Prim. Priv.-Doz. Dr. Andreas Erfurth, Ao.Univ.-Prof. Dr. Richard Frey, Prim. Dr. Ralf Göbller, Univ.-Prof. Dr. Reinhard Haller, Univ.-Prof. Dr. Armand Hausmann, Assoc.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Rupert Lanzemberger, Prim. Univ.-Prof. DDr. Michael Lehofer, Prim. Univ.-Prof. Dr. Josef Marksteiner, Ao.Univ.-Prof. Dr. Angela Naderi-Heiden, O.Univ.-Prof. DDr. Paul Plener, Ao.Univ.-Prof. Dr. Nicole Prashak-Rieder, Prim. Dr. Christa Rados, Priv.-Doz. Dr. Michael Rainer, Priv.-Doz. DDr. Alexandra Schosser, Univ.-Prof. Dr. Barbara Sperner-Unterwieser, Dr. Marie Spies, Ao.Univ.-Prof. Dr. Matthäus Willeit, Prim. Dr. Elmar Windhager, Assoc.-Prof. Priv.-Doz. Dietmar Winkler **Projektverantwortung:** Monika Tenze-Kunit, Jutta Kaufmann, Dr. Sarah Hartmann **Titelbild:** DrAfter123/gettyimages **Lektorat:** Karl Heinz Javorsky **Art Direction:** Karl J. Kuba **Layout und DTP:** Johannes Pufner **Druck:** Friedrich Druck & Medien GmbH, 4020 Linz 2. Auflage, November 2019: 8.250. Nachdruck, auch auszugsweise, nur mit ausdrücklicher schriftlicher Genehmigung von Medizin Medien Austria GmbH. 2. Auflage
Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (Fotokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme gespeichert, verarbeitet, vervielfältigt, verwertet oder verbreitet werden.

Mit freundlicher Unterstützung der Firmen Angelini, ratiopharm, Sandoz und Schwabe Austria.