

# Dritte Anwendungsbeobachtung zu Opipramol

## Fokus auf Angst- und Somatisierungsstörungen

Hans-Peter Volz, Werneck, Klaus-Dieter Stoll, Nürnberg, Hans-Peter Wunderlich, Dresden, Silke Jörgens-Coburger, Aachen, und Rüdiger Merkel, Nürnberg

Um mehr Einsicht in den Gebrauch von Opipramol in der Praxis, insbesondere in Bezug auf Wirksamkeit, Verträglichkeit und Dosierung, sowie genauere Informationen über die behandelten Patienten mit somatoformen oder generalisierten Angststörungen (Diagnose, Symptomatologie) zu erhalten, wurde eine achtwöchige Anwendungsbeobachtung (AWB) durchgeführt. Die Psychopathologie wurde wiederholt mithilfe einer 7-Item-Liste mit störungsspezifischen Symptomkomplexen bewertet. Es wurden 2339 ambulante Patienten in 328 Zentren behandelt.

Unter der Behandlung ergab sich ein Rückgang der Symptomatik gemäß aller Punkte der 7-Item-Liste. Ein als deutlich bewerteter globaler Behandlungserfolg zeigte sich bei mehr als 80 % in allen sechs diagnostischen Gruppen (F41.1, F41.2, F45.0, F45.1, F45.3, F45.4). Die geringe Zahl an unerwünschten Arzneimittelwirkungen (<2 %) bestätigte erneut die gute Verträglichkeit von Opipramol. Angesichts der Chronifizierungstendenzen von Angst- und Somatisierungsstörungen zeigt sich die hohe Patienten- und Arztzufriedenheit mit Opipramol daran, dass die Mehrheit der Patienten (77 %) auch nach Beendigung der AWB mit Opipramol (meist 100 oder 150 mg/d) weiter behandelt wurde. Gestörter Schlaf war das am häufigsten beklagte Symptom bei den Patienten aus zwei Gruppen mit Angststörungen (F41.1, F41.2), vier Gruppen mit somatoformen Störungen

(F45.0, F45.1, F45.3, F45.4) und einer kleinen Gruppe mit Depressionen (F32 bis F34). Es zeigten sich einige Diagnose-spezifische Symptommuster, und die sechs einbezogenen Diagnosegruppen konnten durch vier signifikante ( $p < 0,001$ ) Dimensionen (kanonische Variablen) einer Diskriminanz-Analyse getrennt werden. Die sieben diagnostischen Entitäten (hier wurde die Gruppe der Depressionen einbezogen) fanden sich gemäß Faktorenanalyse zu den Symptommustern sinnvoll geordnet in einer dreidimensionalen Struktur. Die Resultate beider multivariater Auswertungen zeigen – soweit vergleichbar – gute Übereinstimmungen.

**Schlüsselwörter:** Somatoforme Störungen, generalisierte Angststörung, Opipramol, Sigma-Ligand, Anwendungsbeobachtung

**Psychopharmakotherapie 2006;13: 154–63.**

Das 1961 zunächst in der Schweiz eingeführte Insidon® (Wirkstoff Opipramoldihydrochlorid) ist gemäß Arzneiverordnungsreport seit 1999 das meistverordnete Psychopharmakon in Deutschland und somit ein bewährtes Medikament. Der Wirkstoff entstammt ähnlich wie Carbamazepin (Tegretal®) und das neuere Oxcarbazepin (Trileptal®), zwei Antiepileptika mit stimmungsstabilisierenden Eigenschaften bei bipolaren affektiven Störungen und mit antineuralgischen Wirkungen, der Familie der trizyklischen Antidepressiva (TZA). Der Wirkungsmechanismus der Substanzen ist jedoch ein anderer als bei

den trizyklischen Standardantidepressiva: Sie hemmen im Unterschied zu diesen nicht die Wiederaufnahme von Serotonin oder Noradrenalin und haben im Gegensatz zu den strukturverwandten TZA allenfalls eine geringe Affinität zu den Rezeptoren im cholinergen System.

Die aktuellen pharmakologischen Erkenntnisse, die klinische Datenlage sowie die zugelassenen Indikationen erfordern die Einordnung von Opipramol unter den *Anxiolytika* [6, 7, 11]. Gemäß Rezeptorprofil [8, 9] ist es ein Sigma-Ligand (hohe Affinität zu den Sigma-Bindungsstellen, gefolgt von derjenigen zu den histaminergen  $H_1$ -Rezeptoren und nochmals nachgeordnet zu den dopaminergen  $D_2$ - und serotonergen  $5-HT_{2A}$ -Rezeptoren [ $\text{Sigma}_1 > H_1 > \text{Sigma}_2 > D_2$  und  $5-HT_{2A}$ ]). Gemäß der pharmakologischen Verhaltensforschung [2] ist es in erster Linie ein Anxiolytikum, allerdings mit zusätzlichen antidepressiven Eigenschaften. Aufgrund der neuen Placebo-kontrollierten klinischen Prüfungen bei generalisierter Angststörung (GAS) und somatoformen Störungen [6, 7, 11] erhielten Opipramol-haltige Medikamente die amtliche Zulassung für diese beiden Indikationen (F41.1 und F45/ICD-10). Opipramol ist das erste Psychopharmakon, für das die

Prof. Dr. Hans-Peter Volz, Krankenhaus für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatische Medizin Schloss Werneck, Balthasar-Neumann-Platz 1, 97440 Werneck, E-Mail: hans-peter.volz@kh-schloss-werneck.de

Dr. Klaus-Dieter Stoll, Dr. Rüdiger Merkel, Novartis Pharma GmbH, Roonstraße 25, 90429 Nürnberg

Priv.-Doz. Dr. Hans-Peter Wunderlich, Carolinenstr. 8, 01097 Dresden

Dr. Silke Jörgens-Coburger, INPUT Clinical Research GmbH, Lütticher Straße 281, 52074 Aachen

Wirksamkeit bei somatoformen Störungen Placebo-kontrolliert belegt werden konnte.

Epidemiologischen Daten [12] zufolge sind *Angst-* und *Somatisierungsstörungen* in der Bevölkerung zahlreich präsent, beide sind beispielsweise häufiger als die affektiven Störungen (vorwiegend depressive Episoden). Bei allen drei Störungsgruppen liegt die 4-Wochen-Prävalenz für Frauen höher als für Männer; Komorbidität zwischen den drei Störungen liegt bei etwa einem Drittel der Betroffenen vor. Epidemiologische Daten aus einer WHO-Erhebung in Deutschland [5] zeigten, dass die generalisierte Angststörung (GAS) und somatoforme Störungen zwar eine hohe zeitliche Konstanz aufweisen, jedoch auch wechselseitige Verschiebungen, Remissionen und Shifts zu einer depressiven Episode im Verlauf eines Jahres erfolgen können.

Placebo-kontrollierte konfirmatorische klinische Prüfungen mit Opipramol bei GAS und somatoformen Störungen wurden 1994 bis 1996 durchgeführt, und die wichtigsten Ergebnisse wurden 1998 erstmals kurz mitgeteilt [10]. Da diese Placebo-kontrollierten klinischen Prüfungen unter rigiden Standardbedingungen ablaufen mussten, war es nahe liegend, sie durch praxisnahe, naturalistische Studien zu ergänzen. Zwei Anwendungsbeobachtungen (AWB) mit zusammen 2507 Patienten wurden daher durchgeführt [1, 4], die die gute Wirksamkeit und Verträglichkeit von Opipramol bei somatoformen Störungen bestätigten.

Die vorliegende dritte AWB verfolgte Ziele, die über den üblichen Rahmen solcher Studien hinausgehen. Sie wurde durch DocCheck von 2002 bis 2003 via Internet durchgeführt. Opipramol in Dragee-Form konnte im Rahmen der damals gültigen Fachinformation relativ breit eingesetzt werden, also nicht nur bei somatoformen Störungen. Daten zur Wirksamkeit global und unter Verwendung einer eigens erstellten 7-Item-Liste sowie zur Verträglichkeit sollten zwar erhoben werden, aber von Interesse war auch, wie sich die Diagnosen verteilen und wie gut sich die Symptommuster

aus der 7-Item-Liste mit den klinisch gestellten Diagnosen decken und die Diagnosen gegeneinander abgrenzen können. Bei Planung, Durchführung, statistischer Auswertung und biometrischer Berichterstattung wurden die vom BfArM am 12. November 1998 bekannt gegebenen Empfehlungen umgesetzt. Die medizinische Bewertung ist Bestandteil der vorliegenden Arbeit.

## Methodik

Im Jahr 2002 wurden via Internet 328 Zentren (Praxen, Klinikambulanzen) für die Teilnahme gewonnen. Sie bezogen insgesamt 2339 Patienten ein, für die eine Therapie mit Opipramol gemäß Fachinformation indiziert war. Die Daten zu den Patienten, der Therapie und den Behandlungseffekten wurde elektronisch über die Vorgabe von Masken auf dem Bildschirm abgefragt. Die Bearbeitung seitens des Arztes erfolgte am PC; die Daten wurden unmittelbar elektronisch an DocCheck geleitet. Die Diagnosen aus dem Bereich der somatoformen Störungen (F45) waren ebenso wie die generalisierte Angststörung (F41.1) und die Diagnose F41.2 (Angst und depressive Störung, gemischt) auf der Datenerfassungsmaske vorgegeben; andere Diagnosen konnten unter Nutzung der Codes aus ICD-10 numerisch eingegeben werden. Psychiatrische Zweitdiagnosen, sonstige Diagnosen, persönliche Daten, anamnestische Angaben, die psychopathologische Befundung (Liste mit 7 Items) und die erste Dosisempfehlung wurden ebenfalls initial dokumentiert und elektronisch an DocCheck gesendet. Die sieben Items lauten:

- Ängstliche Stimmung (aus der Angstskala von Hamilton, dort wichtigstes Item)
- Motorische Spannung
- Häufig Schmerzen ohne Organbefund
- Sonstige Körpersymptome ohne Organbefund
- Schlafstörungen
- Depressive Stimmung (aus der Depressionsskala von Hamilton, wichtigstes Item)

● Depressive Hemmung  
Pro Befundung waren Einschätzungen zum Schweregrad der sieben Symptome (Beschwerdebereiche) vorzunehmen: nicht vorhanden, gering, mäßig, stark, sehr stark.

Bei der allgemein üblichen Zweitvisite in der ambulanten Psychopharmakotherapie nach rund vier Wochen wurde die Psychopathologie erneut global und anhand der 7-Item-Liste eingeschätzt. Diese Daten gingen wiederum zusammen mit der neuen Dosisempfehlung und der Dokumentation gegebenenfalls beklagter unerwünschter Arzneimittelwirkungen und sonstiger unerwünschter Ereignisse elektronisch an DocCheck. Etwaige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse waren gemäß dem üblichen Meldeverfahren unmittelbar per Fax an die Novartis Pharma GmbH (Hersteller von Insidon®) mitzuteilen.

Eine Abschlussbewertung war für etwa acht Wochen nach Aufnahme in die AWB vorgesehen. Ergänzend zu den Erhebungen bei der Zweitvisite erfolgte hier die globale Abschlussbewertung der Wirksamkeit. Die Art der geplanten Weiterbehandlung wurde zusätzlich dokumentiert. Nur vollständige Datensätze pro Patient und Visite wurden von dem System akzeptiert und dann anonymisiert an DocCheck transferiert. Die statistischen Auswertungen – zunächst plangemäß ausschließlich deskriptiver Natur – wurden von der Firma Input durchgeführt und in Berichtsform gebracht.

Ergänzend wurden dann multivariate statistische Verfahren durchgeführt, um zu prüfen, wie gut sich die diagnostischen Entitäten auf Beschwerdebene mit Hilfe der 7-Item-Liste statistisch klassifizieren und voneinander abgrenzen lassen. Bei der *Faktorenanalyse* wurden entsprechend der Q-Technik Korrelationen der Messwertträger (hier Diagnosen) über die Variablen (7 Items der Liste) ermittelt; Extraktionsverfahren: Schwerpunktverfahren; Rotation nach Varimax-Kriterium. Eine *kanonische Diskriminanzanalyse* erfolgte mit SAS V. 8.2. Da die Frage, in welchem Ausmaß sich die aktuellen Resultate mit Erkenntnissen aus früheren Stu-

dien zur Deckung bringen lassen, von Interesse ist, wurden Daten aus zwei früheren Anwendungsbeobachtungen und den konfirmatorischen klinischen Prüfungen berücksichtigt.

## Ergebnisse

### Patientenkollektiv

Die 328 beteiligten Zentren dokumentierten 2339 mit Opipramol behandelte Patienten (69 % weiblich) mit einem Durchschnittsalter von 51 Jahren. **Tabelle 1** gibt eine Übersicht zu den erhobenen Merkmalen und den nicht-psychiatrischen Begleitdiagnosen. Der körperliche Allgemeinzustand wurde überwiegend als gut und in nur 4 % der Fälle als schlecht bewertet.

1 221 Patienten (52 %) hatten eine Angststörung, 1 075 eine somatoforme Störung (46 %) und 24 einen depressiven Zustand gemäß Hauptdiagnose; **Tabelle 2** zeigt die Häufigkeiten für die Subdiagnosen. Mit jeweils mehr als 200 Fällen dominierten die Diagnosegruppen F41.2 (Angst und depressive Störung, gemischt), F41.1 (GAS), F45.0 (Somatisierungsstörung) und F45.1 (undifferenzierte Somatisierungs-

**Tab. 1. Demographische Daten der 2339 ambulanten Patienten aus 328 Zentren**

Geschlecht:	
Weiblich	1 625 (69 %)
Männlich	714 (31 %)
Alter [Jahre]	51,1 ± 14,2
Body-Mass-Index	25,5 ± 3,8
Häufigste nicht-psychiatrische Zusatzdiagnosen nach Bereichen:	
Herz-Kreislauf-System	428 (18,3 %)
Endokrinium, Stoffwechsel	189 (8,1 %)
Verdauungssystem	163 (7 %)
Muskel, Skelett, Bindegewebe	109 (4,7 %)
Atmungssystem	45 (1,9 %)
Nervensystem	41 (1,8 %)
Urogenitalsystem	30 (1,3 %)
Neubildungen	29 (1,2 %)
(Bei allen anderen Bereichen n < 30 Nennungen; insgesamt 1 184 Nennungen)	
Körperlicher Allgemeinzustand (global):	
Gut	68,1 %
Grenzwertig	27,9 %
Schlecht	4,0 %

**Tab. 2. Psychiatrische Diagnosen und Subdiagnosen sowie deren Frequenz**

Vorgegebene psychiatrische Hauptdiagnosen, durch Ärzte markiert:	
<b>Generalisierte Angststörung (F41.1)</b>	<b>291 (12,4 %)</b>
<b>Angst und depressive Störung, gemischt (F41.2)</b>	<b>930 (39,7 %)</b>
<b>Somatisierungsstörung (F45.0)</b>	<b>290 (12,4 %)</b>
<b>Undifferenzierte Somatisierungsstörung (F45.1)</b>	<b>213 (9,1 %)</b>
<b>Somatoforme autonome Funktionsstörung (F45.3)</b>	<b>402 (17,2 %)</b>
– des kardiovaskulären Systems (F45.30)	182 (7,8 %)
– des oberen Gastrointestinaltrakts (F45.31)	133 (5,7 %)
– des unteren Gastrointestinaltrakts (F45.32)	45 (1,9 %)
– des respiratorischen Systems (F45.33)	23 (1 %)
– des urogenitalen Systems (F45.34)	19 (0,8 %)
<b>Anhaltende somatoforme Schmerzstörung (F45.4)</b>	<b>170 (7,3 %)</b>
Andere psychiatrische Hauptdiagnose, frei kodiert:	
Insgesamt	43 (1,8 %)
– Depressive Störungen (F32 bis F34): n = 24,	
– Neurotische Störungen (F41.0 bis F48): n = 10	
– Sonstige Diagnosen: n = 9	
In 92 Fällen psychiatrische Zusatzdiagnosen (frei kodierte Zweitnennungen):	
Neurotische Störungen aus F4: n = 50, depressive Störungen aus F3: n = 21, alle anderen n < 10	

störung). Die Gruppe F45.4 (anhaltende somatoforme Schmerzstörung) hat mit n = 170 Fällen eine bemerkenswert starke Besetzung.

Die Subdiagnosen F45.31 (oberer Gastrointestinaltrakt) und F45.30 (kardiovaskuläres System) aus dem Bereich der autonomen Funktionsstörungen (F45.3) waren mit 133 bzw. sogar 182 Fällen zwar noch dreistellig vertreten, aber für die drei anderen Subdiagnosen des Bereichs lagen die Fallzahlen bei nur 19 bis 45, was den Schluss nahe legte, für weitere Auswertungen alle 402 Fälle mit somatoformen autonomen Funktionsstörungen (F45.3) zusammenzufassen; dies bot sich auch an, weil die spezifischen organ- oder systembezogenen Beschwerden im Unterschied zu den beiden vorangegangenen Anwendungsbeobachtungen, in denen der Screener for Somatoform Disorders

der WHO zum Einsatz gekommen war, nicht dokumentiert wurden.

### Initiale Beschwerdebilder

Ohne Aufgliederung nach Diagnosen führten die *Schlafstörungen* und die *ängstliche Stimmung* nach Intensität und Häufigkeit vor den anderen fünf Beschwerdekomplessen der 7-Item-Liste (**Tab. 3**). In vier der sieben Diagnosegruppen waren Schlafstörungen die häufigste Beschwerde (**Tab. 4**).

Symptome mit *starker* oder *sehr starker* Ausprägung kamen in unterschiedlichen Frequenzen bei den sieben Diagnosegruppen vor, wie **Tabelle 4** verdeutlicht. Die Diagnosen sind gemäß abnehmender Insomniefrequenzen aufgeführt. Es deuten sich typische *Schlüsselsymptome* und charakteristisch erscheinende *Symptommuster* (Profile) für die einzelnen Diagnosegruppen sowie Ähnlichkeiten

**Tab. 3. Symptome und Ausprägungsgrade bei Aufnahme in die AWB**

Symptom	Nicht vor-handen	Gering	Mäßig	Stark	Sehr stark	Stark oder sehr stark <sup>a</sup>
Ängstliche Stimmung	85	285	808	1 013	148	1 161 (49,6 %)
Motorische Spannung	135	486	923	700	95	795 (34 %)
Häufig Schmerzen ohne Organbefund	413	572	42	589	123	712 (30,4 %)
Sonstige Körpersymptome ohne Organbefund	293	536	856	562	92	654 (28 %)
Schlafstörungen	85	325	768	937	224	1 161 (49,6 %)
Depressive Stimmung	119	390	922	777	131	908 (38,8 %)
Depressive Hemmung	387	771	752	385	44	429 (18,3 %)

<sup>a</sup> Median-nahe Dichotomisierung

Tab. 4. Symptomfrequenzen (% für starke und sehr starke Ausprägungen) bei sieben Diagnosegruppen; Gruppen geordnet nach abfallender Frequenz bei dem Item Schlafstörungen (höchste Spaltenwerte fett, höchste Zeilenwerte unterstrichen, vergleichbare Frequenzen nebeneinander stehender Diagnosen sind kursiv gedruckt)

	Depression		Angststörungen		Somatoforme Störungen		
	F3	F41.2	F41.1	F45.0	F45.1	F45.4	F45.3
Schlafstörungen	<b>87</b>	<b>61</b>	54	<b>48</b>	<b>44</b>	41	28
Ängstliche Stimmung	42	<i>60</i>	<b>83</b>	31	35	35	32
Motorische Spannung	<i>54</i>	32	37	37	34	49	29
Häufig Schmerzen ohne Organbefund	13	14	17	37	32	<b>84</b>	<b>51</b>
Sonstige Körpersymptome ohne Organbefund	21	20	20	<i>45</i>	37	36	34
Depressive Stimmung	<i>71</i>	55	33	32	28	29	20
Depressive Hemmung	25	<i>26</i>	17	12	12	19	10

in den Profilen benachbart aufgeführter Diagnosen an.

Die ängstliche Stimmung ist Schlüsselsymptom für beide Angststörungen (F41.1 und F41.2), die depressive Stimmung für die Depressionen und das Mischsyndrom F41.2. Die gemeinsame Schlüsselsymptomatik für die somatoformen Störungen wird eher durch das Item „häufig Schmerzen ohne Organbefund“ als durch das Item „sonstige Körpersymptome ohne Organbefund“ repräsentiert.

Mit Ausnahme der somatoformen autonomen Funktionsstörungen (F45.3) hatten alle Gruppen Frequenzen von >40% für starke oder sehr starke Insomnie. Bezüglich Schlafproblemen bei den somatoformen Störungen erbringt die aktuelle AWB 2002 eine Präzisierung der Befunde aus den vorangegangenen Anwendungsbeobachtungen von 1997 und 1998. Die hohe Frequenz von mehr als 80% kam partiell durch Schlafstörungen auch leichteren Grades zustande. Mehr Insomnien finden sich bei den Angststörungen, wo zudem die stärkeren Ausprägungen auffallen (Abb. 1).

**Tagesdosen im Verlauf der Behandlung**

Die initialen Dosen lagen für 19% bei nur einem Opipramol-Dragee pro Tag (50 mg Wirkstoff), für 42% bei 2 Dragees (100 mg), für 27% bei 3 Dragees (150 mg), für 11% bei 4 Dragees und für nur 1% der Patienten bei 5 bis 6 Dragees (250–300 mg).

Tendenziell liegen die Dosisangaben für die Zwischensite minimal höher und am Ende der Beobachtungszeit wieder niedriger (Tab. 5).

Bei der Zwischensite hatten 39% der Patienten eine Tagesdosierung von 3 bis 4 Dragees (150–200 mg); dabei zeigten sich aber gewisse Unterschiede zwischen den Diagnosegruppen mit folgenden Extremwerten: 33% bei den anhaltenden somatoformen Schmerzstörungen (F45.4) und 45% bei der generalisierten Angststörung (F41.1).

**Behandlungsergebnisse auf Symptomebene**

Für alle sieben Beschwerdebereiche (7-Item-Liste) ergaben sich Befundbesserungen von der Ausgangslage über die Zwischensite bis zur Abschlussbewertung. Für die einzelnen Diagnosegruppen ergaben sich vergleichbare, wenig unterschiedliche Kurvenverläufe, die Medianwerte sind in Tabelle 6 aufgeführt.

Der Rückgang im Schlüsselsymptom – ängstliche Stimmung bei den Angststörungen (F41), depressive Stimmung für die Mischsyndrome (F41.2) und häufige Schmerzen bei den Patienten mit somatoformen Störungen (alle 4 Gruppen aus F45) – ist in Abbildung 2 skizziert.

Die Therapieergebnisse zu den Schlafstörungen sind aus Abbildung 1 ablesbar, wo der Vergleich zwischen somatoformen Störungen (F45) und Angststörungen (F41.1 und F41.2 zusammen) ermöglicht ist.

Es zeigt sich, dass sowohl bei den somatoformen als auch bei den Angststörungen die Insomnie nach Häufigkeit und Schwere erheblich zurückging.

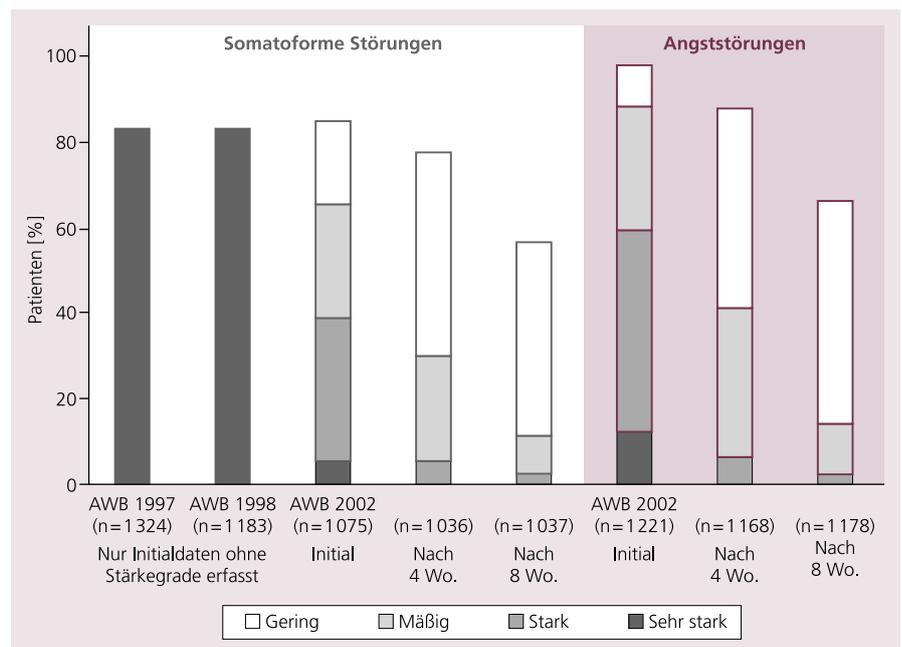


Abb. 1. Häufigkeit von Schlafstörungen vor und unter Behandlung mit Opipramol; Untergliederung nach diagnostischer Gruppierung in somatoforme Störungen (F45) und Angststörungen (F41). Daten aus zwei früheren Anwendungsbeobachtungen und der aktuellen AWB 2002

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.ppt-online.de

Tab. 5. Dosierungen von Opipramol

Tagesdosis	Bei Behandlungsbeginn (n=2339)	Bei Zwischenvisite nach etwa 4 Wochen (n=2246 mit Angaben)	Bei Abschlussvisite nach etwa 8 Wochen (n=2256 mit Angaben)
50 mg	445 (19%)	349 (16%)	560 (25%)
100 mg	660 (42%)	991 (44%)	898 (40%)
150 mg	632 (27%)	625 (28%)	554 (25%)
200 mg	245 (11%)	236 (11%)	209 (9%)
250 mg	23 (1%)	28 (1%)	25 (1%)
300 mg	12	17 (1%)	10
Medianwert	112 mg	114 mg	106 mg
150–200 mg	38% der Fälle	39% der Fälle	34% der Fälle
Anhaltende somatoforme Schmerzstörung:		33% der Fälle (niedrigster Prozent-Wert)	33% der Fälle
Generalisierte Angststörung:		45% der Fälle (höchster Prozent-Wert)	38% der Fälle

### Therapieabbrüche, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Arzneimittelwirkungen

In 53 Fällen (2,3%) kam es zu Therapieabbrüchen; in 18 Fällen schien eine Therapiefortsetzung nicht mehr nötig, in 9 Fällen galt die Wirksamkeit als ungenügend, 14-mal sind die Patienten nicht mehr erschienen; sonstige Abbruchgründe gab es in 10 Fällen, und in 2 Fällen lagen schwerwiegende unerwünschte Ereignisse vor, beide als ohne

Kausalzusammenhang mit der Behandlung bewertet: Hospitalisierung einer 60-jährigen Patientin wegen Nierenkolik und ureterendoskopischer Steinentfernung sowie Tod einer 89-jährigen Patientin nach Sturz (kardiales Ereignis). Von 28 Patienten (1,2%) wurden 32 Symptome benannt, die als unerwünschte Arzneimittelwirkungen aufgefasst werden müssen. Häufiger als einmal (entsprechende Patientenzahlen in Klammern) wurden folgende uner-

Tab. 6. Medianwerte der Urteilsverteilungen für sieben diagnostische Gruppen in sieben Symptomskalen bei Ausgangslage (AL), Zwischenvisite (ZV) und Endbewertung (EB)

Symptom		Diagnostische Gruppe						
		Angststörungen			Somatoforme Störungen			
		F41.1	F41.2	F45.0	F45.1	F45.3	F45.4	Sonst.
	n	291	930	290	213	402	170	43
Ängstliche Stimmung	AL	3,00	2,68	2,03	2,09	2,07	2,10	2,08
	ZV	1,73	1,57	1,13	1,24	1,19	1,26	1,39
	EB	1,04	0,93	0,77	0,79	0,78	0,82	0,94
Motorische Spannung	AL	2,21	2,05	2,13	2,09	1,99	2,46	2,03
	ZV	1,17	1,10	1,12	1,24	1,05	1,43	1,30
	EB	0,55	0,48	0,58	0,79	0,44	0,77	0,59
Häufig Schmerzen ohne Organbefund	AL	1,28	1,22	2,15	1,96	2,52	3,08	1,15
	ZV	0,72	0,62	1,42	1,02	1,06	1,58	0,68
	EB	0,26	0,24	0,50	0,42	0,39	0,94	0,32
Sonstige Körpersymptome ohne Organbefund	AL	1,59	1,67	2,37	2,18	2,08	2,09	1,38
	ZV	0,81	0,80	1,08	1,16	1,00	1,21	0,86
	EB	0,33	0,32	0,57	0,53	0,45	0,66	0,63
Schlafstörungen	AL	2,58	2,73	2,43	2,30	1,95	2,24	2,68
	ZV	1,22	1,34	1,15	1,14	0,98	1,10	1,44
	EB	0,75	0,83	0,75	0,67	0,49	0,72	0,86
Depressive Stimmung	AL	2,05	2,60	2,07	1,95	1,73	2,01	2,53
	ZV	1,15	1,31	1,02	1,02	0,90	1,11	1,50
	EB	0,57	0,79	0,50	0,49	0,41	0,65	0,93
Depressive Hemmung	AL	1,55	1,81	1,39	1,27	1,11	1,29	1,67
	ZV	0,71	0,82	0,54	0,53	0,38	0,58	1,03
	EB	0,24	0,24	0,20	0,17	0,16	0,20	0,52

(Intervall für 0 = nicht vorhanden erstreckt sich zwischen -0,5 und +0,49, für 1 = leicht von 0,5 bis 1,49 usw.)

wünschten Arzneimittelwirkungen angegeben: Müdigkeit (10), Schwindel (3), Mundtrockenheit (3), Unwohlsein/Übelkeit (2), Obstipation/Blähungen (2), Unruhe (2) sowie Kopfschmerz (2).

### Globalergebnisse der Anwendungsbeobachtung

Von den 2339 Patienten hatte die Mehrzahl (81%) bei Beginn der Therapie mit Opipramol und Einschluss in die AWB eine deutliche bis extrem schwere Störung somatoformer, ängstlicher oder sonstiger Art. Bei der Zwischenvisite nach rund vier Wochen gab es Störungsgrade diesen Ausmaßes nur noch in 31% der bewerteten 2246 Patienten und bei Abschluss in 11% der bewerteten 2256 Fälle (Tab. 7).

Komplementär dazu stieg der Prozentsatz allenfalls leicht gestörter Fälle von initial 2,7% über 32% auf 67%. Damit korrespondiert der Prozentsatz der Fälle mit Besserung (zumindest deutliche Zustandsbesserung); er liegt bei 84% oder 81%, je nach dem, ob man sich auf die 2256 Patienten mit Abschlussbewertung oder die 2339 einbezogenen Fälle bezieht.

Für die sechs Diagnosegruppen liegen die Prozentsätze für deutlich und sehr gut gebesserte Zustände zwischen 80% (anhaltende somatoforme Schmerzstörung) und 89% (somatoforme autonome Funktionsstörungen); in der mit 894 Fällen am stärksten besetzten Diagnosegruppe, den Patienten mit der Diagnose F41.2 (Angst und depressive Störung, gemischt), liegt der Behandlungserfolg bei 83%, ebenso wie bei der GAS (F41.1).

Passend zu den Globalbewertungen sind gemäß Tabelle 7 die Daten zur Art der Weiterbehandlung nach Abschluss der achtwöchigen Beobachtungszeit: Zumindest 77% der Patienten erhielten weiterhin Opipramol (72% in Mono-, 5% in Kombinationstherapie); keine Weiterbehandlung erhielten 16%, darunter befinden sich die oben genannten 18 Fälle, bei denen eine Weiterbehandlung nicht mehr nötig erschien.

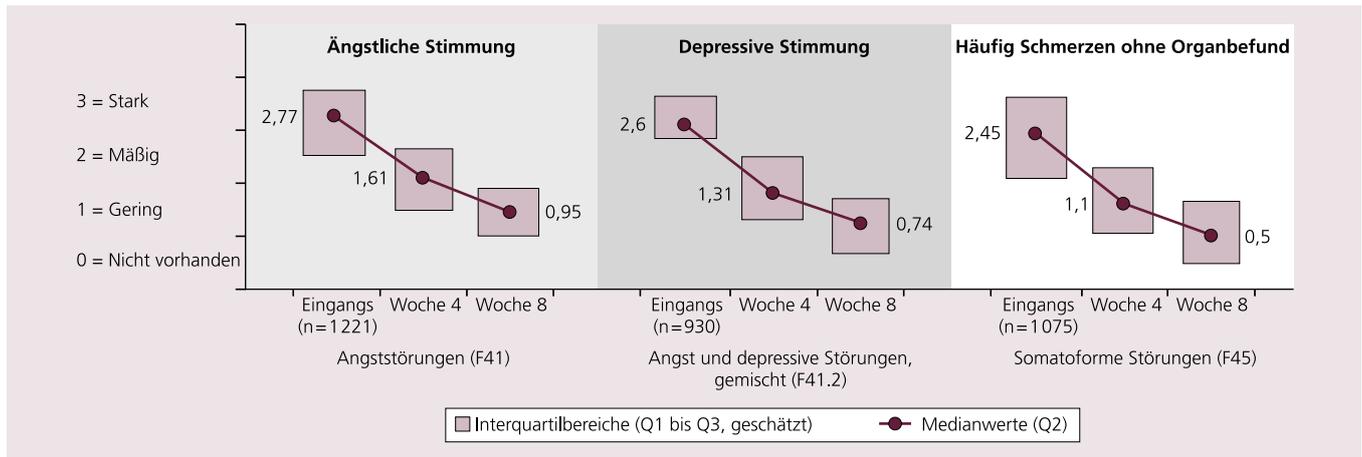


Abb. 2. Rückgang der Schlüsselsymptomatik unter Opipramol in drei relevanten diagnostischen Gruppierungen (die Stufe 4 [sehr stark] ist nicht dargestellt, da sie nicht besetzt ist, auch die Q3-Werte liegen nicht in diesem Bereich).

**Ergebnisse der multivariaten Analysen**

Unter Verwendung der Daten aus **Tabelle 4** wurden die paarweisen Ähnlichkeiten zwischen den sieben Diagnosen be-

stimmt, indem die Diagnosen über die Variablen miteinander korreliert wurden. Das Symptommuster der Depressiven korreliert dabei mit  $r=0,83$  hoch zu dem Symptommuster der Patienten mit

dem Mischsyndrom F41.2, mit  $r=0,48$  zur GAS (F41.1), nochmals niedriger zu den Somatisierungsstörungen ( $r=0,45$  bei F45.1,  $r=0,34$  bei F45.0) und negativ zu den Schmerz- und Funktionsstörungen ( $r=-0,30$  bei F45.4,  $r=-0,35$  bei F45.3).

Die Matrix der Korrelationskoeffizienten wurde einer *Faktorenanalyse* unterworfen. In drei Dimensionen (Varimaxfaktoren) ordneten sich dabei die sieben Diagnosen, wie **Abbildung 3** vermittelt. In der ersten Dimension reihen sich die Diagnosen fast in der Weise, wie sie in **Tabelle 4** aufgeführt sind und so wie ihre oben aufgeführten Korrelationen zur Depression schrittweise abfallen. Unschwer lässt sich diese 1. Achse interpretieren als *depressive* versus *nicht-depressive Symptomatik*. Die zweite Achse (Faktor 2) lässt sich interpretieren als *somatische* versus *psychische Schlüsselsymptomatik* (**Abb. 3**).

Senkrecht zu der Ebene ist der 3. Faktor zu denken (Lokalisationswerte in Klammern), der sich als *Somatisierung* benennen lässt, denn er hebt die Diagnosen F45.0 und F45.1 am weitesten aus der Ebene heraus.

In die *Diskriminanzanalyse* wurden pro Patient die sieben Initialwerte der 7-Item-Liste als Variablen und die Diagnose als Klassifikationskennzeichnung einbezogen. Unberücksichtigt blieb die Gruppe der Depressiven wegen geringen Umfangs. Die Ergebnisse der kanonischen Diskriminanzanalyse sind detailliert in **Tabelle 8** aufgeführt. Es

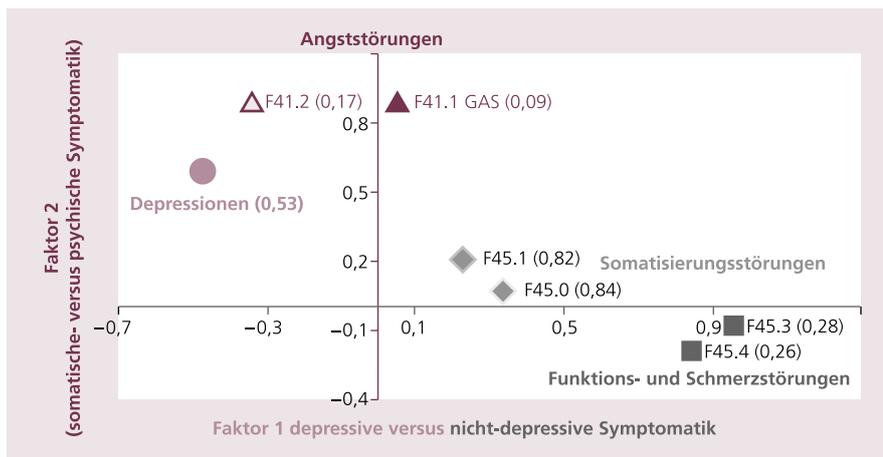
Tab. 7. Therapieresultate global

	Bei Eingangsvisite (n=2339)	Bei Zwischensite nach etwa 4 Wochen (n=2246 mit Ang.)	Bei Endvisite nach etwa 8 Wochen (n=2256 mit Ang.)
<b>Schwere der Störung</b>			
1 = extrem schwer	38	1	1
2 = schwer	574	102	32
3 = deutlich	1 288	591	194
4 = mäßig	376	797	461
5 = leicht	61	547	687
6 = grenzwertig	2	174	605
7 = nicht gestört	0	34	276
1–3 (mindestens deutlich)	1 900 (81 %)	694 (31 %)	227 (10 %)
5–7 (höchstens leicht)	63 (2,7 %)	755 (34 %) (32 %) <sup>a</sup>	1 568 (70 %) (67 %) <sup>a</sup>
Medianwerte	2,97 (~deutlich)	4,04 (~mäßig)	5,1 (~leicht)
<b>Zustand bei Abschluss der Beobachtung</b>			
Sehr gut gebessert			762
Deutlich gebessert			1 129
Etwas gebessert			310
Unverändert			47
Verschlechtert			8
Mind. deutlich gebessert			1 891 (84 %) <sup>b</sup> (81 %) <sup>a</sup>
<b>Weiterbehandlung nach Abschluss der Beobachtung</b>			
Keine Weiterbehandlung			380
Opipramol in Monotherapie			1 685 (75 %) (72 %) <sup>a</sup>
Opipramol in Kombination			114 (5,1 %) (4,9 %) <sup>a</sup>
Anders			24
Unklar			53
Weiterhin Opipramol			1 799 (80 %) (77 %) <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Bezogen auf n = 2 339 aufgenommene Fälle  
<sup>b</sup> Bei anhaltender somatoformer Schmerzstörung 80 %, bei somatoformer autonomer Funktionsstörung 89 %, bei Angststörungen (F41.1, F41.2) 83 %

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.ppt-online.de



**Abb. 3.** Ergebnis der Faktorenanalyse; Lokalisation der sieben Diagnosen in der Ebene aus den ersten beiden Varimaxfaktoren und Angabe des Lokalisationswerts gemäß orthogonalem Faktor 3 (Werte in Klammern hinter Diagnosecode)

ergaben sich vier statistisch hoch signifikant gesicherte Dimensionen, von denen die erste für 77,2% des gesamten Trennergebnisses verantwortlich zeichnet und die sechs Diagnosegruppen in fast gleicher Abfolge „sortiert“ wie Faktor 1 der Faktorenanalyse. In erster Linie werden jedoch die eng zusammengerückten Angststörungen F41.1 und F41.2 deutlich von den vier Gruppen

mit den somatoformen Störungen abgehoben, die sich ihrerseits in recht enger Nachbarschaft zueinander anordnen. Die kanonischen Variablen 2 bis 4 trennen mit abnehmender Relevanz die GAS (F41.1), die Schmerzstörungen (F45.4) und die Funktionsstörungen (F45.3) recht spezifisch von den jeweils anderen fünf Diagnosegruppen ab.

**Tab. 8.** Ergebnisse der Diskriminanzanalyse

Funktion (Ifd. Nr.)	F-Wert mit p Beitrag zur Gruppentrennung [%]	Trenneffekt (und Lokalisationswerte auf den kanonischen Variablen)	Items mit höchstem Gewicht (standardisierte kanonische Koeffizienten)
1	$F_{35;9610} = 47,24$ $p < 0,0001$ 77,2 %	Wichtige kanonische Variable: Trennung primär zwischen <b>Angststörungen</b> und somatoformen Störungen bei Abfolge: <b>F41.2 (0,74), F41.1 (GAS, 0,67), F45.1 (-0,52), F45.0 (-0,61), F45.3 (-0,91), F45.4 (-1,35)</b>	Ängstliche Stimmung (0,56), Schmerzen ohne Organbefund (-0,83); geringe Gewichte von -0,24 bis 0,29 (depressive Stimmung) für die anderen 5 Items
2	$F_{24;7973} = 17,48$ $p < 0,0001$ 14,2 %	Spezifische Abtrennung der GAS (F41.1) mit Lokalisationswert von -0,78 von allen anderen Gruppen (-0,19 bis 0,34 für F45.0)	Ängstliche Stimmung (-0,95), Depressive Stimmung (0,93); alle anderen geringer: -0,24 (Schmerzen) bis 0,32 (sonstige Körpersymptome)
3	$F_{15;6311} = 10,63$ $p < 0,0001$ 6,5 %	Spezifische Abtrennung der anhaltenden somatoformen Schmerzstörung (F45.4) mit Lokalisationswert 0,64 von allen anderen Gruppen (-0,35 bis 0,09 für F45.1)	Häufig Schmerzen ohne Organbefund (0,85), sonstige Körpersymptome ohne Organbefund (-0,85); Rest: -0,02 bis 0,42 (depressive Stimmung)
4	$F_{8;4574} = 4,88$ $p < 0,0001$ 1,9 %	Schwache, spezifische Abtrennung moder somatoformen autonomen Funktionsstörungen (-0,21) von allen anderen Gruppen (-0,04 bis 0,17 für F45.0)	Schlafstörungen (0,77), motorische Spannung (0,58) und depressive Stimmung (-0,41); Rest: -0,08 bis 0,22 (sonstige Körpersymptome ohne Organbefund)

Das höchst signifikante globale Trennergebnis der Diskriminanzanalyse ( $p < 0,001$ ) lässt sich wie folgt in allgemeinverständlicher Form benennen: Bei 51,2% der Fälle stimmt die ärztliche Diagnose mit der diskriminanzanalytischen Zuordnung aufgrund der Symptommuster überein; per Zufall hätte man nur 16,7% Übereinstimmungen erwarten dürfen\*.

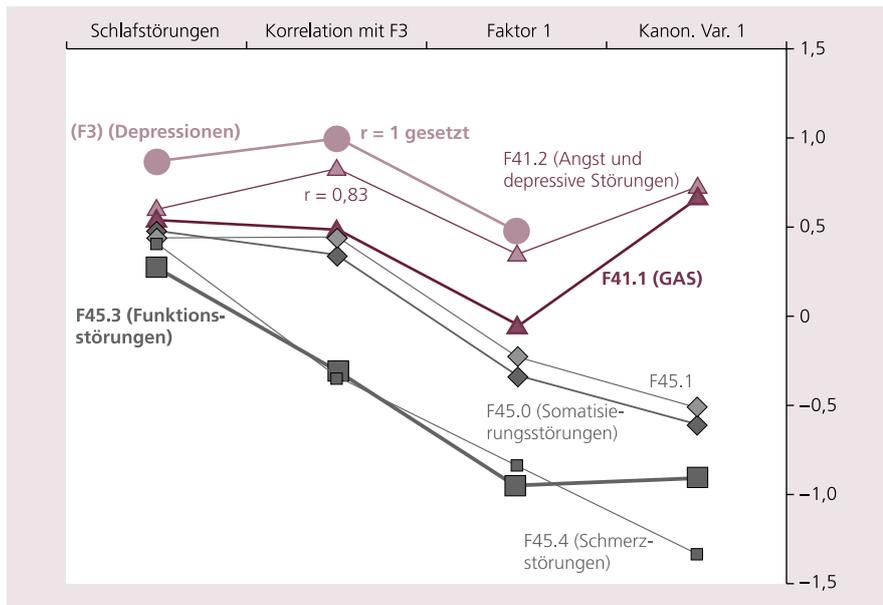
**Abbildung 4** verdeutlicht, dass die Anordnung der Diagnosen gemäß Lokalisationen in der ersten kanonischen Variable der Diskriminanzanalyse (rechte Punktekolumne) mit den Positionen in Faktor 1 der Faktorenanalyse (Punktekolumne links davon) – soweit vergleichbar – gut übereinstimmt. Schon die Anordnung der Diagnosen nach der Frequenz starker Schlafstörungen (erste Punktekolumne) und die Abfolge der Korrelationen zwischen dem Symptomenprofil der Depressionen und den Symptommustern der anderen sechs Diagnosen (zweite Punktekolumne) passt zu dem Ergebnis aus den beiden multivariaten statistischen Analysen.

**Vergleich der Resultate mit vorangegangenen Studien auf Symptomebene**

Das Ergebnis der Diskriminanzanalyse rechtfertigt Zusammenfassungen und den Vergleich der Angststörungen (F41.1 und F41.2) mit den somatoformen Störungen (die vier F45-Gruppen vereint). Im Symptom *häufig Schmerzen ohne Organbefund* zeigt sich eine deutlich höhere Frequenz starker Ausprägungen seitens der somatoformen Störungen, während spiegelbildlich dazu die Angststörungen häufiger durch *deutliche ängstliche Stimmung* auffallen (**Abb. 5**). Ein vergleichbares Ergebnis liegt vor, wenn die Ausgangslagen aus beiden konfirmatorischen Studien [6, 11] betrachtet werden. In der Subskala somatische Symptome ( $HAMA_{som}$ ) der

\*Summe aus den 6 Diagonalfeldern der Kreuztabelle mit 6 Zeilen (für die 6 Diagnosen) und 6 Spalten (für die 6 Reklassifikationen via Diskriminanzanalyseergebnis); Häufigkeit für ein Diagonalfeld: Häufigkeit der Diagnose dividiert durch 6. Prozentsatz für die 6 Diagonalfelder: 100 geteilt durch 6.

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

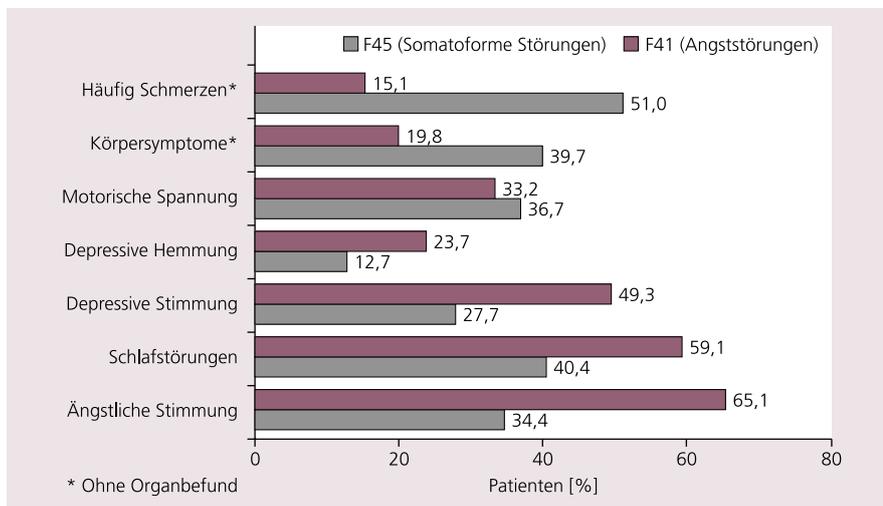


**Abb. 4. Zusammenfassung der klassifizierenden Ergebnisse; Anteil starker Insomnien (Schlafstörungen), Korrelation des Symptommusters bei Depressionen (F3) mit den anderen Symptommustern (Korrelation mit F3), Lokalisationen gemäß Faktorenanalyse (Faktor 1) und Positionierungen gemäß Diskriminanzanalyse (kanon. Var. 1)**

Hamilton-Angstskala (HAMA) ergab sich für die Patienten mit somatoformen Störungen ( $13,6 \pm 4,7$ ) ein signifikant höherer Mittelwert ( $p < 0,001$ , t-Test) als für die GAS-Fälle ( $16,8 \pm 3,4$ ), während sich das umgekehrte Verhältnis in der Subskala psychische Angstsymptome ( $HAMA_{psy}$ ) ergab ( $14,7 \pm 3,7$  vs.  $8,3 \pm 4,1$ ).

Die Daten, die in diesen beiden klinischen Prüfungen mit der *SCL-90-R* (Symptom-Checkliste von Derogatis) erhoben wurden, ergänzen das Bild.

Patienten mit somatoformen Störungen hatten ihren höchsten Mittelwert in der Subskala Somatisierung, diejenigen mit GAS in der Subskala Ängstlichkeit. In der Somatisierungsskala zeigt sich jedoch kein signifikanter Mittelwertunterschied zwischen beiden Diagnosegruppen. Signifikante Mittelwertunterschiede ( $p < 0,01$ ) zeigen sich aber in allen anderen Subskalen mit jeweils höherem Mittelwert seitens der GAS-Fälle, also in den Angstskalen Ängstlichkeit, phobische Angst und Unsicherheit



**Abb. 5. Symptommuster bei Angststörungen (F41.1 und F41.2 zusammen) und somatoformen Störungen (F45, 4 Subgruppen zusammengefasst) gemäß 7-Item-Liste; Frequenz starker oder sehr starker Symptomausprägungen [%]**

im Sozialkontakt sowie auch in der Subskala Depressivität (Abb. 6).

Die Daten aus der vorliegenden AWB decken sich mit Resultaten früherer Studien. Bei Patienten mit somatoformen Störungen dominiert die Körpersymptomatik. Der markante Unterschied zu den Patienten mit Angststörungen besteht jedoch darin, dass diese durch die deutlichere psychische Symptomatik auffallen; sie sind dabei aber nicht nur ängstlicher, sondern auch depressiver als die Patienten mit somatoformen Störungen.

### Diskussion

Es zeigte sich, dass Anwendungsbeobachtungen bei guter Organisation durch erfahrene Institutionen über das Internet durchführbar sind. Soweit im vorliegenden Fall vergleichbare Daten mit beiden konventionell durchgeführten Anwendungsbeobachtungen verfügbar sind, zeigen sich Übereinstimmungen in den Ergebnissen. Die vorliegende AWB aus dem Jahr 2002 zeigt, was die Präsenz initialer Schlafstörungen bei somatoformen Störungen anbelangt, ein Resultat, das sich mit den entsprechenden Ergebnissen der Anwendungsbeobachtungen aus 1997 und 1998 zur Deckung bringen lässt. Einschränkend ist zu bemerken, dass aufgrund des offenen Designs von Anwendungsbeobachtungen starke Placebo-Effekte auftreten können und dass aufgrund anderer methodischer Einschränkungen (z.B. Fehlen einer Kontrollgruppe, keine Randomisierung) die wissenschaftliche Bedeutung der im Rahmen einer AWB erzielten Ergebnisse deutlich eingeschränkt ist.

Bei Angststörungen waren *Insomnien* häufiger und in höheren Stärkegraden vorhanden als bei somatoformen Störungen; dies steht in Parallele zu den stärkeren Ausprägungsgraden vor allem der *ängstlichen Stimmung* und der *depressiven Stimmung* (Tab. 4). Schon bei gemeinsamer Auswertung [7] der beiden konfirmatorischen Studien bei GAS [6] und somatoformen Störungen [11] zeigte sich, dass GAS-Patienten signifikant höhere Mittelwerte in den Subskalen Ängstlichkeit und Depressivität der

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.ppt-online.de

SCL-90-R aufweisen als Patienten mit somatoformen Störungen. Charakteristische Merkmale beider Diagnosegruppen kommen in der vorliegenden AWB aus 2002 durchaus zum Ausdruck, was ebenfalls für die *Validität* der AWB spricht.

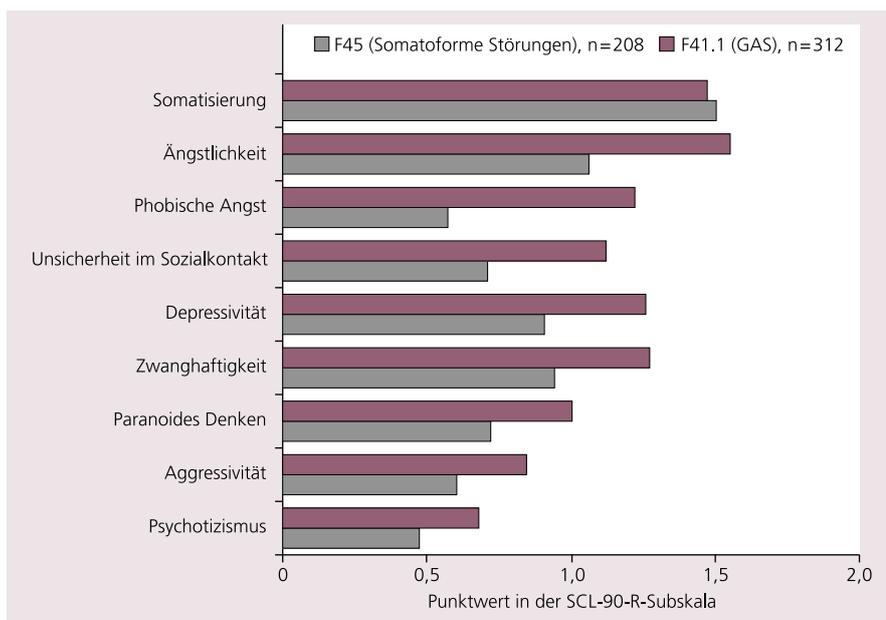
Global zeigt sich die *Wirksamkeit von Opipramol* bei den Angststörungen (F41.1 und F41.2) und den somatoformen Störungen (F45) bei guter Verträglichkeit wie in den Placebo-kontrollierten klinischen Prüfungen [6, 11]; die Wirkungen auf die ängstlichen, depressiven und somatischen Symptome der Betroffenen lassen sich ebenfalls deutlich erkennen. Von besonderer Wichtigkeit ist die Wirkung auf die Insomnie, die – obgleich unspezifisch und nicht diagnostisch relevant – ein häufiges Symptom in beiden Indikationsfeldern darstellt. Aus anderen Studien [3] ist bekannt, dass Opipramol unmittelbar nach der ersten Abendgabe den gestörten Schlaf positiv beeinflusst. Patienten mit Angst- und Somatisierungsstörungen können also ein wirksames, zugelassenes Medikament erhalten, bei dem sie einen günstigen Soforteffekt erleben dürfen. Dies sollte sich positiv auf die

Compliance auswirken. Das insgesamt günstige Wirkungsbild in einem breiten Indikationsfeld mag die hohe Akzeptanz erklären, die inzwischen dazu geführt hat, dass Opipramol seit 1999 das meistverordnete Psychopharmakon in Deutschland ist. Auch in der hohen Frequenz der Weiterverordnungen nach Abschluss der Beobachtungsphase steckt ein Indikator für Akzeptanz. Diese Weiterbehandlungen über acht Wochen hinaus sind möglich wegen des fehlenden Abhängigkeitspotenzials, und sie sind gegebenenfalls nötig, da es sich bei den behandelten Störungen um chronische Erkrankungen und chronisch fluktuierende Verläufe handelt.

Mit der vorliegenden AWB wird das im Rahmen von Opipramol-Studien erhobene Datenmaterial zu Angst- und Somatisierungsstörungen im niedergelassenen Bereich entscheidend bereichert. Diagnosekonforme, charakteristische *Symptommuster* kamen auf Grund der Initialdaten mit der 7-Item-Liste zustande. Überraschend ist, dass sich via Diskriminanzanalyse nur eine prominente Trennfunktion ergab, die in erster Linie die beiden Angststörungen in dichter Nachbarschaft deutlich von den

ihrerseits eng beieinander liegenden Gruppen mit somatoformen Störungen separiert und bei Detailbetrachtung hohe Ähnlichkeit mit dem faktorenanalytischen Ergebnis aufweist. Dort liegen unter Einbezug des Symptommusters der depressiven Patienten die Angstsymptome zwischen den depressiven und somatoformen Störungen. Schon bei Betrachtung der Symptomfrequenzen und der Symptommuster kann man zu dieser Bewertung kommen.

Die Zusammenfassung der beiden Angststörungen (F41.1, F41.2) einerseits und der vier Formen somatoformer Störungen andererseits erscheint für weiterführende Betrachtungen gerechtfertigt. **Abbildung 6** verdeutlicht, dass sich das Symptommuster der 1221 Angstpatienten (F41) deutlich von dem der 1075 Patienten mit somatoformen Störungen abhebt. Auffällig ist, dass das Item ängstliche Stimmung deutlicher trennt als das Item Körpersymptome ohne Organbefund. Man findet dazu Parallelen in den Ergebnissen der konfirmatorischen Studien [6, 7, 11]. Die Differenz der arithmetischen Mittelwerte zwischen den Patienten mit GAS und denen mit somatoformen Störungen war in der Subskala psychische Angstsymptome der HAMA deutlicher als in der Subskala somatische Symptome (**Abb. 6**). In dem Selbstbewertungsverfahren SCL-90-R zeigt sich zwar, dass GAS-Patienten ihre höchsten Werte in der Subskala Ängstlichkeit besitzen und Patienten mit somatoformen Störungen in der Subskala Somatisierung, dass aber in dieser Subskala ein nur geringer, nicht signifikanter Mittelwertsunterschied zwischen beiden Diagnosegruppen vorliegt. Bezüglich der Subskalen Ängstlichkeit, phobische Angst und Unsicherheit im Sozialkontakt zeigen sich ebenso wie in der Subskala Depressivität deutlich höhere Mittelwerte für die Angstpatienten. Für die ambulanten Patienten ergibt sich aufgrund der Datenlage aus dem niedergelassenen Bereich ein relativ konsistentes Bild: Angststörungen (F41.1, F41.2) sind gemäß ihrer Symptomatik zwischen Depressionen und somatoformen Störungen (F45) einzuordnen.



**Abb. 6.** Arithmetische Mittelwerte für generalisierte Angststörungen (F41.1) und somatoforme Störungen (F45) in den neun Subskalen der SCL-90-R vor Aufnahme der Patienten in die konfirmatorischen klinischen Prüfungen [6, 7, 11]. Es zeigt sich kein signifikanter Mittelwertsunterschied in der Somatisierungsskala, in allen anderen acht Subskalen sind die Mittelwerte für die GAS signifikant größer ( $p < 0,01$ , t-Test) als für die somatoformen Störungen.

Entgegen älteren Bestrebungen, somatoforme Störungen als larvierte Depressionen sensu P. Kielholz aufzufassen und somit unter den affektiven Störungen zu führen, oder entgegen neueren Versuchen, somatoforme Störungen auf Grund von „Begrifflichkeiten“ in einem Überlappungsfeld aus Depressionen und Angstsyndromen zu orten, beruht die Ordnung der diagnostischen Entitäten gemäß den Therapiestudien mit Opipramol auf empirischen Daten aus der Praxis und deckt sich weitgehend mit der Reihenfolge, in der die Störungen in der ICD-10 abgehandelt und mit Codeziffern belegt sind, und die Angststörungen zwischen depressiven und somatoformen Störungen positioniert.

### Third post marketing surveillance study with opipramol, focussing on generalized anxiety and somatoform disorders

In order to get insight in the use of opipramol in practice, especially regarding efficacy, tolerability and dosing as well as to obtain precise informations about the treated patients with somatoform or generalized anxiety disorders (diagnosis, symptomatology), a post marketing surveillance study was performed. An 8-week-observation-period was defined for treatment of outpatients with opipramol. Psychopathology was repeatedly rated by use of a 7-item-list with disorder-specific symptom complexes. A total of 2,339 patients

were treated by 328 centers. Data were recorded by PC use and online transmitted for evaluation. There is a decrease in symptomatology according to the 7-item list. Success of treatment was present in more than 80% of patients in all diagnostic subgroups. Due to a low number of adverse drug reactions (<2%) the good tolerability of opipramol was confirmed. Due to the chronic nature of anxiety and somatoform disorders the fact that opipramol (mostly 100 or 150 mg per day) was continued in the majority (77%) of patients after the study period is of special interest.

Insomnia was the most frequently complained symptom in two patient groups with anxiety disorders (F41.1, F41.2), four subgroups of somatoform disorders (F41.0, F41.1, F41.3, F41.4), and a small group with depression (from F32, F33, F34). There are specific patterns of symptoms, and diagnostic groups could be separated by four significant ( $p < 0.001$ ) functions (dimensions) of a canonical discriminant analysis. The 7 diagnostic entities (depressed patients included) were located in a 3-dimensional space on the basis of their symptom patterns by factor analysis. Results of both multivariate approaches – as far as comparable – are in good concordance.

**Keywords:** Somatoform disorders, generalized anxiety disorder, opipramol, sigma site ligand, PMS-study

### Literatur

1. Freyberger HJ, Grabe HJ, Maier W, Janca A, et al. Opipramol (Insidon) in der Therapie somatoformer Störungen. *Fortschr Neurol Psychiatr* 1998;66(Suppl I):S25–30.
2. Gentsch C. Opipramol in verhaltenspharmakologischen Angst- und Depressionsmodellen. *Fortschr Neurol Psychiatr* 1998;66(Suppl I):S17–20.

3. Gerlach K, Uhlig T, Plathof J, Klassen A, et al. Effects of opipramol as an evening anaesthetic premedication. *Neuropsychobiology* 2002;46:161–6.
4. Grabe HJ, Freyberger HJ, Maier W, Gammel G, et al. In der Anwendung: Opipramol bei somatoformen Störungen. *Nervenheilkunde* 1999;18:145–50.
5. Maier W. Angst und Somatisierungsstörungen. Zu Diagnostik, Epidemiologie, biologischen Ursachen und Therapie. *Fortschr Neurol Psychiatr* 1998;66(Suppl I):S3–8.
6. Möller HJ, Volz HP, Reimann IR, Stoll KD. Opipramol for the treatment of generalized anxiety disorder. A placebo-controlled trial including an alprazolam treated group. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21:59–65.
7. Möller HJ, Volz HP, Stoll KD. Psychopharmacotherapy of somatoform disorders: effects of opipramol on symptoms of somatization, anxiety and depression. *Acta Neuropsychiatr* 2003;15:217–26.
8. Müller WE, Siebert B. Opipramol im Vergleich zu anderen Therapeutika – Neuere pharmakologische Daten. *Fortschr Neurol Psychiatr* 1998;66(Suppl I):S9–12.
9. Müller WE, Siebert B. Opipramol, ein Sigma-Ligand mit zusätzlichem Rezeptorprofil. In: Müller W, Möller HJ (editors). *Sigmalligand und stimmungsaufhellendes Anxiolytikum*. Neu-Isenburg: LinguaMed, 2001:23–39.
10. Volz HP, Möller HJ. Opipramol bei Angst- und Somatisierungsstörungen. *Fortschr Neurol Psychiatr* 1998;66(Suppl I):S21–4.
11. Volz HP, Möller HJ, Reimann IR, Stoll KD. Opipramol for the treatment of somatoform disorders, results of a placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2000;10:211–7.

## PPT – Bücherforum

### Gerontoneurologie

Herausgegeben von Günther Deuschl und Heinz Reichmann. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2006. 424 Seiten, 47 Abbildungen. Kartoniert 89,95 Euro.

Die Behandlung von neurologischen Erkrankungen erfordert ein fundiertes neurowissenschaftliches Grundverständnis und breite Erfahrung in der Verlaufsdynamik dieser oft chronischen Krankheiten. Aufgrund der zunehmenden Alterung der Bevölkerung und der im Alter steigenden Inzidenz vieler neurologischer Erkrankungen ist es entscheidend, dass sich fachärztliche Kompetenz auch auf die besonderen

Erfordernisse des alten Patienten einstellt. Es ist der komplizierten Materie angemessen, wenn jetzt ein erstes deutschsprachiges Lehrbuch der Gerontoneurologie unter der Herausgeberschaft von zwei führenden Neurologen vorgelegt wird.

Im ersten Teil des Buchs werden alle wesentlichen neurologischen Syndrome unter geriatrischen Gesichtspunkten dargestellt. Besonders herausgestellt werden Verknüpfungen mit Begleiterkrankungen bei multimorbiden Patienten, die daraus resultierende Wahrscheinlichkeit von Interaktionen und altersspezifischen Nebenwirkungen von Medikamenten. Ein eigenes Kapitel beschäftigt sich mit der Neuropharmakologie des alten Menschen und sollte sehr

beachtet werden. Im zweiten Teil werden Fragen zur Rehabilitation, zur Ernährung, zur Palliativmedizin, zum Sozialrecht, zu geriatrischen Versorgungsstrukturen und zur Begutachtung kompetent beantwortet. Den Herausgebern und den fachkundigen Kapitelautoren ist ein ansehnliches und aktuelles Werk von hoher praktischer Relevanz gelungen, es ist gut gegliedert und sehr übersichtlich dargestellt. Jedes Kapitel enthält ein gut ausgewähltes und aktuelles Literaturverzeichnis. Das Buch gehört auf den Schreibtisch von Neurologen, Psychiatern, Internisten, Allgemeinmedizinern und allen Ärzten, die auch an der Versorgung von alten Patienten beteiligt sind.

Prof. Dr. Lutz Lachenmayer, Hamburg