

Pharmakotherapie bei Angst- erkrankungen und posttrauma- tischer Belastungsstörung

Mögliche Perspektiven aus dem Blickwinkel der klinisch-experimentellen Pharmakologie

Peter Zwanzger, Wasserburg a. Inn, und Nicolas Singewald, Innsbruck

Angsterkrankungen gehören zu den häufigsten psychischen Störungen. Trotz zahlreicher zur Verfügung stehender wirksamer und evidenzbasierter Therapiestrategien sprechen nicht alle Patienten gleichermaßen gut oder vollständig auf die Therapien an. Demzufolge besteht nach wie vor Bedarf an neuen und gegebenenfalls alternativen medikamentösen Therapieansätzen. Der vorliegende Artikel gibt eine Übersicht über neue oder vielversprechende psychopharmakologische Ansätze aus der Sicht der klinisch-experimentellen Pharmakologie. In den Fokus genommen werden dabei neurobiologische Targetsysteme, die sich abseits der etablierten Neurotransmittersysteme, insbesondere der monoaminergen Systeme, aus klinischer oder neurobiologischer Sicht als sinnvoll erweisen könnten.

Schlüsselwörter: Angststörungen, Pharmakologie, Pharmakotherapie, Therapieresistenz, Neurobiologie

Psychopharmakotherapie 2022;29:122–9.

Angsterkrankungen gehören zu den häufigsten psychischen Störungen. Epidemiologischen Studien zufolge liegt die Lebenszeitprävalenz bei 20 bis 25 %, die 12-Monats-Prävalenz bei 14 % [61]. Neben der im Vergleich zu anderen psychischen Störungen hohen Prävalenz spielt auch die Chronizität dieser Erkrankungsgruppe eine besondere Rolle. So zeigt sich in Langzeitbeobachtungen, dass nur etwa ein Viertel aller Patienten nach neun Jahren als nachhaltig genesen eingestuft werden kann. Die übrigen Patienten weisen in diesem Zeitraum Rezidive auf oder erweisen sich als intermittierend oder durchgehend chronisch im Verlauf [53]. Die hieraus erwachsenden aggregierten jährlichen Krankheitskosten in der Europäischen Union von knapp 75 Mrd. Euro sind aus sozioökonomischer Sicht die logische Konsequenz [41].

Aktuelle Therapieempfehlungen

Allen nationalen wie internationalen Leitlinien zufolge gehören in der Behandlung von Angsterkrankungen psychotherapeutische wie pharmakotherapeutische Maßnahmen zu den



Pharmacotherapy in anxiety disorders and PTSD – Potential perspectives from an experimental pharmacology perspective

Anxiety disorders belong to the most frequent psychiatric disorders. According to all national and international treatment guidelines, effective and evidence-based treatment strategies are available. However, not all patients show a sufficient response to recommended treatment. Thus, there is still a need for new or alternative therapeutic strategies. This article provides an overview on interesting, new or promising psychopharmacological avenues from the perspective of clinical or experimental psychopharmacology. Apart from established neurotransmitter systems such as the monoaminergic system, a specific focus will be on the discussion of alternative systems offering particularly promising perspectives and arising from a refined neurobiological knowledge.

Key words: Anxiety disorders, pharmacology, pharmacotherapy, treatment resistance, neurobiology

Strategien der ersten Wahl. Der Berücksichtigung individueller krankheitsspezifischer Faktoren kommt dabei gleichermaßen Bedeutung zu [54]. In Deutschland richten sich die Therapieempfehlungen im Wesentlichen nach den S3-Leitlinien Angsterkrankungen [5]. Allgemein steht für die *Panikstörung*, die *generalisierte Angststörung (GAS)* sowie die *soziale Phobie* eine breite Palette an wirksamen und gut verträglichen Substanzen zur Verfügung. Hierbei kommt nach wie vor den selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) und den selektiven Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRI)

Prof. Dr. med. Peter Zwanzger, kbo-Inn-Salzach-Klinikum Wasserburg am Inn, Fachbereich Psychosomatische Medizin, Kompetenzschwerpunkt Angst, Gabersee 7, 83512 Wasserburg am Inn, und Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Ludwig-Maximilians-Universität München; E-Mail: peter.zwanzger@kbo.de

a. o. Univ.-Prof. Mag. Pharm. Dr. rer. nat. Nicolas Singewald, Center for Molecular Biosciences Innsbruck (CMBI), Department of Pharmacology and Toxicology, Institute of Pharmacy, Leopold-Franzens-Universität Innsbruck, Innsbruck, Österreich

der höchste Stellenwert zu. Für die spezifische Phobie gibt es keine pharmakologische Therapieempfehlung [5, 66, 67]. Für die Panikstörung und die GAS haben sich mehrheitlich sowohl SSRI als auch SNRI als wirksam erwiesen. Dabei sind unter den SSRI Paroxetin und Escitalopram sowie unter den SNRI Venlafaxin für beide Störungen zugelassen. Für die GAS ist auch eine Verordnung von Duloxetin möglich. Ebenso nur bei der GAS zugelassen ist das hochwirksame, Calciumkanal-modulierende Antikonvulsivum Pregabalin, das durch seine sedierende Komponente eine sinnvolle Alternative zu antriebssteigernden Antidepressiva darstellen kann. Das im Zusammenhang mit Pregabalin immer wieder diskutierte Abhängigkeitspotenzial spielt der klinischen Erfahrung zufolge bei Patienten mit Angsterkrankungen eine untergeordnete Rolle [6, 65]. Zurückhaltung ist allerdings geboten bei Patienten mit bekanntem abhängigem Verhalten, insbesondere bei Alkoholismus und Polytoxikomanie [6]. Als weitere Substanzen mit unterschiedlichen pharmakologischen Wirkungsmechanismen (Tab. 1) sind bei der GAS Opipramol, Hydroxyzin und Buspiron zugelassen sowie bei der Panikstörung Clomipramin als Therapie der zweiten Wahl, zum Beispiel im Falle einer Non-Response auf SSRI/SNRI [5]. Für die Therapie der sozialen Phobie steht neben Paroxetin, Escitalopram und Sertralin der SNRI Venlafaxin sowie der reversible Monoaminoxidase-(MAO-)Hemmer Moclobemid zur Verfügung [5]. Benzodiazepine sollten wegen des bekannten Risikos für Toleranz- und Abhängigkeitsentwicklung nur mit Zurückhaltung eingesetzt werden. Durch das besondere psychopharmakologische Wirkprofil mit Bindung an den GABA(Gamma-Amino-Buttersäure)-A-Benzodiazepin-Rezeptorkomplex ist die Substanzgruppe allerdings wegen der rasch einsetzenden anxiolytischen Potenz dennoch weiterhin geeignet für medikamentöse Kurzinterventionen in Notfallsituationen oder zur Überbrückung bis zum Eintritt der Wirkung eines Antidepressivums [5, 65]. Im Gegensatz zu Benzodiazepinen bergen Antidepressiva kein Abhängigkeitspotenzial. Allerdings ist das abrupte Absetzen von Antidepressiva oftmals von einem sogenannten Absetzsyndrom begleitet, das fälschlicherweise vielfach einem Entzugssyndrom gleichgesetzt wird. Der im angloamerikanischen Sprachgebrauch häufig synonym für das

Tab. 1. Psychopharmakologische Wirkungsmechanismen einzelner derzeit bei Angsterkrankungen therapeutisch angewandter Substanzgruppen und Substanzen

| Substanzgruppe | Substanzen | Wirkungsmechanismus |
|-----------------------------------|--|---|
| Antidepressiva | | |
| SSRI/SNRI | Paroxetin Citalopram Escitalopram Sertralin Venlafaxin | Wiederaufnahmehemmung von Serotonin und/oder Noradrenalin |
| TZA | Clomipramin | Wiederaufnahmehemmung von Serotonin und/oder Noradrenalin, Alpha-1-Antagonismus |
| MAO-Hemmer | Moclobemid | Hemmung des Abbaus von Serotonin und/oder Noradrenalin durch Monoaminoxidaseinhibition |
| Antikonvulsiva | | |
| | Pregabalin | Modulation der Alpha-2-delta-Untereinheit spannungsabhängiger Calciumkanäle |
| Benzodiazepine | | |
| | Alprazolam Lorazepam | Bindung an Benzodiazepin-Bindungsstelle des GABA-A-Rezeptors mit Erhöhung der Sensitivität für endogenes GABA und daraus resultierender verstärkter postsynaptischer Inhibition |
| Weitere Substanzen | | |
| Trizyklische Piperazinyl-derivate | Opipramol | Sigma-Rezeptor-Agonismus H ₁ -Rezeptor-Antagonismus Alpha-1-Rezeptor-Antagonismus |
| Azapirone | Buspiron | 5-HT _{1A} -Rezeptor-Agonismus |
| H ₁ -Antihistaminika | Hydroxyzin | H ₁ -Rezeptor-Antagonismus |
| Lavendelöl | Silexan | Modulation spannungsabhängiger Calciumkanäle |

SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; SNRI: selektive Serotonin-/Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; TZA: trizyklische Antidepressiva; MAO: Monoaminoxidase; 5-HT: 5-Hydroxytryptamin (Serotonin)

Absetzphänomen verwendete Terminus „withdrawal symptoms“ trägt zu dieser Missinterpretation bei [65]. Auf phytopharmakologischer Ebene steht seit einiger Zeit der Lavendelölextrakt Silexan zur Verfügung. Wenngleich nicht für die GAS zugelassen, konnten in zahlreichen Studien gute Effekte für Silexan bei allgemeinem Angstgefühl, insbesondere bei „subthreshold anxiety“ gezeigt werden. Metaanalytischen Auswertungen zufolge wurde die klinische Wirksamkeit an insgesamt 697 Patienten nachgewiesen. Silexan zeigte sich Placebo überlegen im Hinblick auf psychische und somatische Angst. Zudem weist die Substanz positive Effekte auf den Schlaf sowie auf depressive Symptome auf (zur Übersicht siehe [36]).

Neuentwicklungen – allgemeine Aspekte

Trotz guter Wirksamkeit und Verträglichkeit der zur Verfügung stehenden Substanzen erweisen sich unzureichende Response, Nichtansprechen auf die Therapie sowie hohe Rezidivraten weiterhin als problematisch [8, 48]. Daher kommen nach wie vor der Erforschung und Entwicklung neuer pharmakologischer Wirkstrategien und Substanzen große Bedeutung

zu. Vor diesem Hintergrund ist bemerkenswert, dass seit der Zulassung des SNRI Duloxetine für die generalisierte Angststörung in den USA im Jahr 2007 keine weiteren Substanzen mehr hinzugekommen sind [51]. Ebenso sind in Deutschland keine neuen Zulassungen zu verzeichnen.

Grundlage für die Entwicklung neuer Substanzen, die sowohl auf bekannte als auch auf noch nicht etablierte Targetsysteme abzielen, sind neue Erkenntnisse aus der biologischen Forschung. In diesem Zusammenhang spielen Erkenntnisse aus präklinischen Arbeiten, molekularbiologischen Ansätzen und Bildgebungsstudien die entscheidende Rolle. Aus neuroanatomischer Sicht gehören der präfrontale Kortex, der Hippocampus, die Inselregion, die Amygdala sowie der Nucleus striae terminalis (Bed nucleus of the stria terminalis [BNST]) zu den wichtigsten Angst und Furcht modulierenden Gehirnregionen. Insbesondere Subregionen der Amygdala sowie spezifische Zellpopulationen spielen eine Rolle bei Extinktions- und Konsolidierungsprozessen. Erkenntnisse aus der genetischen Forschung mittels genomweiten Analysen (GWAS) identifizieren Zielsysteme auf molekularer Ebene [46].

Darauf basierend soll im Folgenden insbesondere auf potenzielle Targetsysteme eingegangen werden, zu denen interes-

sante Daten aus präklinischen Untersuchungen vorliegen oder deren Wirksamkeit aktuell in Phase-I- bis -III-Studien untersucht wird (Tab. 2). Mögliche interessante Ansatzpunkte bieten dabei unter anderem das Glutamat-System, das Endocannabinoid-System, verschiedene Neuropeptid-Systeme sowie der Angriff an spannungsabhängigen Ionenkanälen. Ebenso soll auf mögliche neue phytopharmakologische Ansätze eingegangen werden. Darüber hinaus werden Überlegungen zum Einsatz bekannter bewusstseinsweiternder Drogen diskutiert, deren Wirkung vor allem auf der Modulation bereits bekannter Monoaminsysteme wie dem serotonergen, noradrenergen und dopaminergen System beruht.

Glutamat-System

Glutamat ist der verbreitetste exzitatorische Neurotransmitter des zentralen Nervensystems. Es entfaltet seine Wirkung über drei Rezeptortypen: (a) den ionotropen N-Methyl-D-Aspartat-(NMDA-)Rezeptor, (b) den Alpha-Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-Isoxazolpropionsäure-(AMPA-)Rezeptor sowie (c) den Kainat-Rezeptor. Darüber hinaus ist der metabotrope Glutamat-Rezeptor (mGluR) mit den Subtypen 1 bis 8 bekannt. Bereits seit Längerem wird diskutiert, dass eine Reduktion des

Tab. 2. Entwicklungen in der Pharmakotherapie bei Angst: Aktuell in Untersuchung oder Entwicklung befindliche Targetsysteme, Substanzen und deren mögliche Indikationsbereiche Panikstörung (PS), generalisierte Angststörung (GAS), soziale Angststörung (SAS), posttraumatische Belastungsstörung (PTBS) sowie „subthreshold anxiety“ (STA), therapieresistente Angst (TRA), Add-on-Einsatz bei Psychotherapie (PT)

| System | Substanz | PS | GAS | SAS | PTBS | STA | TRA | PT Add-on |
|------------------------------|---------------------|----|-----|-----|------|-----|-----|-----------|
| Glutamat | Ketamin | | + | + | + | | + | |
| | Lanicemin | | | | + | | | |
| | Xenon | + | | | + | | | |
| | D-Cycloserin | | | | | | | + |
| | Riluzol/Troriluzol | | + | + | | | | |
| Cannabinoid | Cannabidiol (CBD) | | | + | | | | |
| | Nabilon | + | + | + | + | + | | |
| | Marihuana | | | | + | | | + |
| | FAAH-Inhibitoren | | | | | | | + |
| Neuropeptide | Oxytocin | | | + | + | | | |
| | Suvorexant | + | | | + | | | |
| | Vasopressin/SRX246 | | + | | + | + | | |
| | Neuropeptid Y (NPY) | | | | + | | | |
| | Neuropeptid S (NPS) | + | | | | | | |
| Phytopharmaka | Echinacea | | + | | | + | | |
| | Galphmia glauca | | + | | | | | |
| | Lavendelöl | | | | | + | | |
| | Kamillenextrakt | | + | | | | | |
| Psychedelika/ Entactogene | Psilocybin | | + | | | | | |
| | MDMA | | | | + | | | + |
| HDAC-Inhibitoren | | | | | | | | + |

+: Hinweise aus präklinischen oder klinischen Untersuchungen oder derzeit laufenden klinischen Studien; FAAH: Fettsäureamid-Hydrolase; HDAC: Histon-Deacetylase; MDMA: 3,4-Methylenoxyamphetamin

GABAergen sowie eine Überaktivität des glutamatergen Tonus im Sinne einer exzitatorisch-inhibitorischen Dysbalance in der Ätiologie von Angst- und Panikstörungen eine wichtige Rolle spielen könnte [49, 69]. Demzufolge wird neben der Erhöhung der GABAergen Aktivität auch eine Modulation glutamaterger Aktivität als potenzielle anxiolytische Strategie diskutiert [37, 60, 68, 69].

Ketamin

Eine aktuell im Bereich der Depressionsbehandlung intensiv diskutierte pharmakologische Strategie ist eine Intervention mit dem NMDA-Rezeptor-Antagonisten Ketamin in subanästhetischen Dosen. Den komplexen direkten und indirekten Effekten (AMPA-Rezeptor, mTOR-Signalwege) über die NMDA-Rezeptorblockade werden die rasch einsetzenden antidepressiven Eigenschaften zugewiesen [64]. Dabei weisen tierexperimentelle Untersuchungen sowie erste Studien bei Patienten mit therapieresistenter ängstlicher Depression auch auf eine mögliche anxiolytische Wirksamkeit hin (zur Übersicht siehe [51]). So zeigen mehrere Studien bei Patienten mit posttraumatischer Belastungsstörung (PTBS), dass sich die klinische Symptomatik durch Einsatz von Ketamin bessert [14] sowie möglicherweise eine Interferenz mit der Rekonsolidierung des Furchtgedächtnisses gerade für Patienten mit PTBS günstig sein könnte [14, 51]. Glue und Kollegen beobachteten anxiolytische Effekte bei Patienten mit therapieresistenter Angst, GAS und sozialer Angststörung [18]. Aus der Gruppe der NMDA-Modulatoren wird derzeit zum Beispiel der NMDA-Rezeptoragonist Lanicemin (AZD6765, AstraZeneca) im Rahmen einer Phase-Ib-Studie bei PTBS untersucht.

Xenon-Gas

Bei Xenon handelt es sich um einen „Multi-Target-Wirkstoff“, der durch Antagonismus am NMDA-Rezeptor eine Reduktion der exzitatorischen Neurotransmission zur Folge hat. Darüber hinaus reduziert Xenon proinflammatorische Zytokin-Level [10]. Basierend auf präklinischen Untersuchungen konnte an 80 Patienten mit Panikstörung gezeigt werden, dass eine Inhalation subanästhetischer Konzentrationen eines Xenon-Sauerstoff-Gemischs die Auftretenswahrscheinlichkeit und das allgemeine Angstgefühl bei Panikstörung nachhaltig reduzieren kann [10]. Eine aktuelle Phase-IIb/III-Studie an Patienten mit PTBS ist derzeit in Planung.

D-Cycloserin (DCS)

Eine interessante Entwicklung zum Einsatz des als Partialagonist am NMDA-Rezeptor wirkenden Tuberkulostatikums D-Cycloserin (DCS) wird seit einigen Jahren diskutiert. So konnte in klinischen Studien eine fazitätierende Wirkung auf die Furchttextinktion gezeigt werden. Erste vielversprechende klinische Beobachtungen wurden bereits 2004 bei Patienten mit phobischen Störungen gemacht [45]. Seither wurde die

Augmentation mit DCS bei expositionsbasierten Therapien in verschiedenen Indikationen untersucht, unter anderem bei spezifischer Phobie, sozialer Phobie, Panikstörung und PTBS, allerdings mit unterschiedlichen Ergebnissen. Metaanalytischen Auswertungen zufolge zeigte der Einsatz von DCS zwar statistisch signifikante, klinisch jedoch nur mäßige Effekte [7].

Endocannabinoid-System

Das Endocannabinoid-System ist vor dem Hintergrund der kürzlich in Deutschland erfolgten Freigabe zur Verordnung von Medizinalcannabis von ganz besonderem Interesse. Wenngleich bislang für den Einsatz von Cannabispräparaten bei psychiatrischen Erkrankungen keine Evidenz vorliegt, erfreut sich die Verordnung derselben bereits großer Beliebtheit. Die Rolle in der Therapie von Angststörungen soll daher im Folgenden genauer beleuchtet werden.

Das Endocannabinoid-System besitzt zwei endogene Liganden: Anandamid und 2-Arachidonylglycerol (2-AG). Deren Abbauenzyme sind Fettsäureamid-Hydrolase (FAAH), Cyclooxygenase 2 (COX-2) sowie Monoacylglycerol-Lipase (MAG-L). Die relevanten Rezeptoren umfassen den Cannabinoid-1-Rezeptor (CB₁), den Cannabinoid-2-Rezeptor (CB₂) sowie den präsynaptischen TRPV1-Kanal. Zahlreiche Studien konnten zeigen, dass das Endocannabinoid-System in komplexer Weise in die Modulation von angst- und stressassoziiert neuronaler Aktivität involviert ist (siehe z. B. [9]) und demzufolge ein interessantes Target für die Entwicklung entsprechender Arzneimittel darstellt [32, 42].

Cannabispräparate

Unter den Cannabispräparaten werden vor allem Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC) sowie Cannabidiol (CBD) unterschieden. Während THC partialagonistisch am CB₁-Rezeptor wirkt, hat CBD gleichermaßen niedrige Affinität für beide Rezeptortypen. CBD agiert als negativ allosterischer Modulator am CB₁-Rezeptor sowie als Partialagonist am 5-HT_{1A}-Rezeptor, ein Effekt, der relevant für die potenzielle anxiolytische Aktivität ist. Wenngleich diese vermutete anxiolytische Potenz von Cannabispräparaten von unterschiedlichen Interessengruppen weitreichend propagiert wird, ist die tatsächliche Evidenz für eine potenzielle Wirkung von Cannabis bei Angst derzeit marginal. So konnte in zwei doppelblinden randomisierten kontrollierten Studien mit 24 bzw. 10 Patienten mit sozialer Phobie ein anxiolytischer Effekt von CBD lediglich in einer Expositionssituation nachgewiesen werden. Bei der GAS zeigte das Präparat Nabilon, ein synthetischer CB₁- und CB₂-Rezeptoragonist und THC-Analogen, in einer Phase-I-Studie (n=4), jedoch nicht in einer Phase-II-Studie (n=4) aus dem Jahre 1981 einen klinischen Effekt [56, 57]. In einer multizentrischen Phase-III-Studie werden derzeit die Effekte von CBD bei unterschiedlichen Angststörungen in einer achtwöchigen Behandlungsphase untersucht (NCT035549819). Darüber

hinaus existieren Berichte, dass Nabilon einen verbessernden Effekt auf den Schlaf bei PTBS-Patienten hat [25]. Ähnliche Effekte konnten für THC gezeigt werden [27], obwohl immer wieder auch von anxiogenen Effekten von THC berichtet wird. In einer ersten randomisiert kontrollierten Studie wird derzeit die Kombination von CBD und expositionsbasierter Therapie bei Patienten mit sozialer Phobie und Panikstörung mit Agoraphobie untersucht [58].

FAAH-Inhibitoren

Inhibitoren des Endocannabinoid-Abbauenzym Fettsäureamid-Hydrolase (Fatty acid amide hydrolase; FAAH) sowie der Monoacylglycerol-Lipase (MAGL) verstärken die Furcht-Extinktion und könnten somit ebenso als Augmentationsstrategie zu einer psychotherapeutischen Behandlung eingesetzt werden. Es konnte unter anderem gezeigt werden, dass FAAH-Inhibitoren bei Gesunden den Abruf (Recall) von Furcht-Extinktionserinnerungen verbessern können [32].

Neuropeptide

Bei Neuropeptiden handelt es sich um neuronal synthetisierte und freigesetzte Messengermoleküle, die via Bindung an G-Protein-gekoppelte Rezeptoren neuronale Aktivität modulieren. Die weit über 100 bekannten Neuropeptide stellen die größte Klasse von Signalmolekülen im Nervensystem dar [24], einige sind wichtige Modulatoren von Emotionen [30]. Unter den für die Regulation von Angst relevanten Neuropeptiden spielen insbesondere Vasopressin, Oxytocin, Orexin, NPY, NPS sowie Substanz P eine wichtige Rolle.

Vasopressin

Vasopressin wird im Hypothalamus gebildet und von der Neurohypophyse sezerniert. Es bindet an die G-Protein-gekoppelten Rezeptoren V_{1A} und V_{1B} . Studien zufolge existiert ein Zusammenhang zwischen Vasopressinfreisetzung und Angstsymptomen bei substanzinduzierter Panik sowie bei PTBS (Übersicht: [51]). Hinweise auf anxiolytische Potenz eines Vasopressinantagonismus zeigen „proof of concept“-Untersuchungen mit dem V_{1A} -Rezeptorantagonisten SRX246 [4, 26]. Derzeit werden in laufenden Studien (Phase I und Phase II) Effekte bei PTBS und GAS untersucht.

Oxytocin

Oxytocin wird ebenfalls im Hypothalamus gebildet und gleichermaßen von der Neurohypophyse sezerniert. Neben seiner Funktion für die Uteruskontraktion und die Laktation wird das „Love-Hormon“ Oxytocin im Rahmen von Stresssituationen ausgeschüttet, um gegebenenfalls Furcht und Angstreaktionen zu antagonisieren [38]. Untersuchungen zufolge ist eine niedrige Oxytocin-Funktion mit hoher Ängstlichkeit assoziiert. In tierexperimentellen Studien konnte Oxytocin anxiolytische Eigenschaften sowie extinktionsfördernde Effekte

zeigen [38]. Beim Menschen wurde nach intranasaler Applikation ein rascher anxiolytischer Effekt beschrieben [39]. Eine Verstärkung prosozialen Verhaltens bei Patienten mit sozialer Angst wurde ebenfalls mit anxiolytischen Effekten in Verbindung gebracht [22].

Wie für DCS dargestellt, erweist sich auch Oxytocin als hilfreich in Kombination mit expositionsbasierten Therapien. Trotz einer beobachteten verstärkten Extinktion konditionierter Furcht bei gesunden Probanden [13] konnte bei Patienten mit sozialer Phobie und Spinnenphobie kein Effekt gezeigt werden [1, 17]. Zwar konnten in zwei Studien positive Effekte von Oxytocin bei PTBS nachgewiesen werden [15, 59], jedoch zeigte sich im Ergebnis eine erhebliche Varianz, sodass es bezüglich optimaler Dosierung und anderer Aspekte nach exogener Oxytocin-Applikation noch Forschungsbedarf gibt [43].

Orexin

Die beiden Orexin-Isoformen, Orexin A und Orexin B, entfalten ihre Wirkung nach Synthese im Hypothalamus durch Bindung an die G-Protein-gekoppelten Orexin-Rezeptoren 1 und 2. Orexine spielen eine Rolle in der Regulation von Arousal, Wachzustand sowie der Belohnungs- und Stressregulation. Zudem besitzen Orexine anabole Eigenschaften [16]. In Bezug auf Angst konnte gezeigt werden, dass Orexin die Furcht-Extinktion antagonisiert [16]. Eine mögliche anxiolytische Funktion wurde dualen (z.B. Daridorexant [55]) bzw. Orexin-1 selektiven [50] Rezeptorantagonisten zugeschrieben, wobei Suvorexant in den USA bereits seit 2014 für die Behandlung der Insomnie zugelassen ist sowie inzwischen auch Daridorexant, sowohl in den USA als auch in der EU (siehe auch [53a]). Studien an Patienten mit PTBS und Panikstörung werden derzeit auf Phase-II-Level durchgeführt.

Neuropeptid Y (NPY)

NPY ist das am häufigsten vorkommende Neuropeptid des zentralen Nervensystems. NPY entfaltet seine Wirksamkeit über fünf verschiedene G-Protein-gekoppelte Rezeptoren [44]. Präklinischen Studien zufolge wirkt NPY unter anderem inhibitorisch auf die Aktivität der Amygdala, antagonisiert anxiogene Effekte des Corticotropin-Releasing-Hormons (CRH), reduziert noradrenerge Aktivität im Locus coeruleus und weist überdies inhibitorische Effekte auf die exzitatorische Neurotransmission im dorsalen periaquäduktalen Grau auf [44]. Niedrige NPY-Spiegel im Liquor waren bei PTBS-Patienten mit klinischer Symptomatik korreliert [44]. Erste klinische Erfahrungen in Phase-I-Studien zeigen, dass intranasal verabreichtes NPY im Vergleich zu Placebo dosisabhängig gute anxiolytische Effekte aufweist [52].

Neuropeptid S (NPS)

Das unter anderem in der Amygdala freigesetzte Neuropeptid S bindet an G-Protein-gekoppelte NPS-Rezeptoren und

spielt eine wichtige Rolle im Bereich Anxiolyse und Arousal sowie beim Extinktionslernen [19]. Präklinische Untersuchungen legen nahe, dass durch eine intranasale Applikation von NPS bei einem primär ängstlichen Phänotyp eine behaviorale Modifikation hin zu einem dem „Normal-Phänotyp“ entsprechenden Verhaltensmuster erreichbar ist [11]. Zudem konnte in präklinischen Untersuchungen gezeigt werden, dass eine intranasale Applikation zu einer Reduktion angstassozierten Verhaltens im Elevated-Plus-Maze führt [28]. Zahlreiche präklinische und klinische Studien weisen zudem auf die besondere Rolle von NPS in der Regulation von ängstlichem Verhalten hin. Hierbei spielt ein Polymorphismus im NPS-Rezeptorgen möglicherweise eine wichtige Rolle. Studien an Patienten mit Panikstörung legen eine erhöhte Vulnerabilität bei Trägern des T-Allels nahe [12, 19].

Substanz P

Seit Langem wird Substanz P als möglicher Modulator angstassozierten Verhaltens diskutiert. Das Neuropeptid entfaltet seine Wirkung vor allem über den NK₁-Rezeptor-Subtyp der Neurokinin-Rezeptoren. Allerdings zeigten sich in zahlreichen Studien zu Antagonisten am NK-1-, -2- oder -3-Rezeptor keine konsistenten Ergebnisse [30]. Aufgrund neuerer Befunde, denen zufolge die NK₁-Rezeptorexpression der Amygdala positiv mit Trait-Angst korreliert ist, wird weiterhin ein gewisses anxiolytisches Potential für NK₁-Rezeptorantagonisten diskutiert [23].

Spannungsabhängige Ionenkanäle

Riluzol und Troriluzol

Riluzol reduziert die glutamaterge Neurotransmission. Zudem hemmt es die spannungsabhängigen Natriumkanäle. Studien an Patienten mit GAS weisen auf eine Reduktion der ängstlichen Symptomatik sowie der Angstsensitivität hin [31]. Derzeit wird die klinische Wirksamkeit bei PTBS untersucht. Zudem wird aktuell eine Studie zu Akuteffekten einer sublingualen Einmalgabe von Riluzol auf Angstsymptome bei sozialer Angst im Rahmen einer Public-Speaking-Task untersucht (BHV-0223, Biohaven). Darüber hinaus wird in einer Phase-III-Studie an Patienten mit GAS die Wirkung der Substanz Troriluzol untersucht. Dabei handelt es sich um ein Prodrug von Riluzol, nämlich ein Konjugat mit einem Tripeptid, dem eine bessere Riluzol-Bioverfügbarkeit zugeschrieben wird (NCT03829241).

Phytopharmaka

Auf phytopharmakologischer Ebene gibt es diskrete Hinweise für eine mögliche anxiolytische Wirksamkeit einer Reihe von Substanzen. So existieren zwei randomisierte klinische Studien zur Behandlung der GAS, in denen sich Kamillenextrakt (*Matricaria recutita*) als wirksam auf Angstsymptome bei mittelgradiger GAS erwies [3, 29]. Gleichmaßen konnte gezeigt

werden, dass die Gabe von Safranextrakt (*Crocus sativus*) bei 54 Patienten mit ängstlicher Depression zu einer Reduktion von depressiver Symptomatik und Ängstlichkeit führt [33]. Ebenso finden sich Befunde für Echinacin (*Echinacea angustifolia*) auf Ängstlichkeit bei gesunden Probanden [20]. Eine randomisierte klinische Studie zu „subthreshold anxiety“ wird derzeit durchgeführt (NCT03463018). Eine weitere Substanz kann der traditionell-mexikanischen Medizin zugeordnet werden: *Galphimia glauca* (Kleiner Goldregen) entfaltet seine Wirkung tierexperimentellen Studien zufolge über NMDA-Rezeptoren. So führte eine Behandlung mit Galphimin-B im Rahmen einer 10-wöchigen Behandlung an 152 Patienten zu einer ähnlichen Reduktion von Angst wie die Vergleichssubstanz Lorazepam [21]. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich in einer weiteren Studie mit 167 Patienten im Vergleich zu Alprazolam [47].

Serotonerge Psychedelika und MDMA

Im Zuge einer oft als „Renaissance der klassischen Psychedelika“ bezeichneten Entwicklung werden in den letzten Jahren zunehmend vorwiegend serotonerg wirkende Psychedelika im Hinblick auf ihren möglichen Einsatz bei psychischen Erkrankungen diskutiert. Präliminäre Daten existieren für Depression, Abhängigkeitserkrankungen, PTBS sowie Angsterkrankungen [40]. Während zu depressiven Störungen bereits relativ viele Studien vorliegen, ist die Evidenz bei Angsterkrankungen noch sehr gering. Allerdings wird beispielsweise die Substanz Psilocybin im Zusammenhang mit „end-of-life anxiety“ bei Patienten mit schweren körperlichen Erkrankungen mit palliativer Prognose ins Spiel gebracht. So zeigen Yu und Kollegen, dass Psilocybin in einer Metaanalyse von fünf Placebo-kontrollierten Studien im Hinblick auf Ängstlichkeit sowohl an Tag 1 als auch nach sechs Monaten signifikant Placebo überlegen war. Die Autoren schlussfolgern, dass Psilocybin eine mögliche Perspektive in der Therapie von „end-of-life anxiety“ darstellen könnte [63].

Das Entactogen MDMA (3,4-Methylenedioxyamphetamin, Ecstasy) verstärkt vor allem die serotonerge, aber auch dopaminerge und noradrenerge Neurotransmission über präsynaptische Monoaminfreisetzung bzw. Transporterhemmung. Neben den bekannten psychomimetischen Effekten zeigt MDMA in einzelnen Studien positive Effekte als Augmentativum bei Psychotherapie, zum Beispiel bei PTBS [35]. Auf dieser Basis wurden bereits 2018 groß angelegte Phase-III-Studien gestartet. Bei Patienten mit therapieresistenter PTBS konnten metaanalytischen Auswertungen zufolge ebenfalls positive Effekte gezeigt werden [2, 34].

Ausblick: Modulation epigenetischer Mechanismen

Ein interessanter neuer Ansatz könnte sich durch eine pharmakologische Hemmung der Histon-Deacetylase (HDAC) mittels sogenannter HDAC-Inhibitoren bei Furcht, Angst und

Trauma ergeben. Dabei sind insbesondere neue Erkenntnisse hinsichtlich der epigenetischen Regulation spezifischer Gene von Bedeutung, die mit der Furchtextinktion in Zusammenhang stehen. So zeigen präklinische Studien, dass eine verstärkte Histon-Acetylierung, beispielsweise durch pharmakologische Hemmung der Histon-Deacetylase (HDAC) mittels Valproinsäure oder anderen Substanzen, die Furchtextinktion unterstützt und dabei eine Langzeitextinktionserinnerung herstellt, die möglicherweise einen Rezidivschutz bieten könnte [62].

Zusammenfassung

Zusammenfassend könnten sich die unterschiedlichen hier angeführten neurobiologischen Target-Systeme als hilfreich für die Entwicklung neuer und alternativer Therapiestrategien bei Angst erweisen. Dem Glutamat-System kommt dabei möglicherweise auch aufgrund der guten Erfahrungen aus der Depressionsbehandlung eine wichtige Rolle zu. Das Endocannabinoid-System, wenngleich gerade in Deutschland von besonderem Interesse, wird in seiner Relevanz für die Therapie von Angsterkrankungen angesichts noch sehr begrenzter Evidenz aktuell eher überbewertet. Die Möglichkeiten des Eingriffs über Neuropeptidsysteme sollten weiterverfolgt werden. Hier sollte die Aufmerksamkeit neben anderen Kandidaten vor allem Orexin und Neuropeptid S gelten. Von besonderer Bedeutung scheint überdies die pharmakologische Modulation von Lern- und Extinktionsprozessen zu sein, die in Kombination mit Psychotherapie perspektivisch Unterstützung bieten könnte; zu nennen sind hier zum Beispiel D-Cycloserin, aber auch FAAH-Inhibitoren oder neue Ansätze mit HDAC-Inhibitoren. Während für MDMA schon zahlreiche Hinweise auf eine potenzielle Wirksamkeit vorliegen, muss das mögliche Potenzial von Psychedelika in der Angst- und PTBS-Therapie in weiteren Studien erst noch erforscht bzw. bestätigt werden.

Interessenkonflikterklärung

Prof. Zwanzger erhielt 2020/2021 Honorare für Referententätigkeit und/oder Beratungsleistungen von Janssen-Cilag und Schwabe. Prof. Singewald gibt keine Interessenkonflikte an.

Acknowledgement

Die Autoren danken Frau Rosi Riedl für die redaktionelle Unterstützung. Prof. Zwanzger und Prof. Singewald sind Mitglieder des Anxiety Disorders Research Network (ADRN) des European College of Neuropsychopharmacology (ECNP).

Literatur

1. Acheson DT, Feifel D, Kamenski M, Mckinney R, et al. Intranasal oxytocin administration prior to exposure therapy for arachnophobia impedes treatment response. *Depress Anxiety* 2015;32:400–7.
2. Amoroso T, Workman M. Treating posttraumatic stress disorder with MDMA-assisted psychotherapy: A preliminary meta-analysis and comparison to prolonged exposure therapy. *J Psychopharmacol* 2016;30:595–600.
3. Amsterdam JD, Li Y, Soeller I, Rockwell K, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral *Matricaria recutita* (chamomile) extract therapy for generalized anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2009;29:378–82.

4. Azevan Pharmaceuticals reports positive phase 2 exploratory clinical study results with SRX246 in intermittent explosive disorder. 2016, Sep 14, 10:39 ET. <https://www.prnewswire.com/news/azevan-pharmaceuticals%2C-inc/> (Zugriff am 24.01.2022).
5. Bandelow B, Wiltink J, Alpers GW, Benecke C, et al. Deutsche S3-Leitlinie Behandlung von Angststörungen, Version 2 (2021). <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/051-028.html> (Zugriff am 24.01.2022).
6. Bonnet U, Scherbaum N. How addictive are gabapentin and pregabalin? A systematic review. *Eur Neuropsychopharmacol* 2017;27:1185–215.
7. Bürkner PC, Bittner N, Holling H, Buhlmann U. D-cycloserine augmentation of behavior therapy for anxiety and obsessive-compulsive disorders: A meta-analysis. *PLoS One* 2017;12:e0173660.
8. Bystritsky A. Treatment-resistant anxiety disorders. *Mol Psychiatry* 2006;11:805–14.
9. Crombie KM, Privratsky AA, Schomaker CM, Heilicher M, et al. The influence of FAAH genetic variation on physiological, cognitive, and neural signatures of fear acquisition and extinction learning in women with PTBS. *Neuroimage Clin* 2021;33:102922.
10. Dobrovolsky A, Ichim TE, Ma D, Kesari S, et al. Xenon in the treatment of panic disorder: an open label study. *J Transl Med* 2017;15:137.
11. Dine J, Ionescu A, Avrabos C, Yen YC, et al. Intranasally applied neuropeptide S shifts a high-anxiety electrophysiological endophenotype in the ventral hippocampus towards a “normal”-anxiety one. *PLoS One* 2015;10(4):e0120272.
12. Domschke K, Reif A, Weber H, Richter J, et al. Neuropeptide S receptor gene – converging evidence for a role in panic disorder. *Mol Psychiatry* 2011;16:938–48.
13. Eckstein M, Becker B, Scheele D, Scholz C, et al. Oxytocin facilitates the extinction of conditioned fear in humans. *Biol Psychiatry* 2015;78:194–202.
14. Feder A, Costi S, Rutter SB, Collins AB, et al. A randomized controlled trial of repeated ketamine administration for chronic posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 2021;178:193–202.
15. Flanagan JC, Allan NP, Calhoun CD, Badour CL, et al. Effects of oxytocin on stress reactivity and craving in veterans with co-occurring PTBS and alcohol use disorder. *Exp Clin Psychopharmacol* 2019;27:45–54.
16. Flores Á, Saravia R, Maldonado R, Berrendero F. Orexins and fear: implications for the treatment of anxiety disorders. *Trends Neurosci* 2015;38:550–9.
17. Guastella AJ, Howard AL, Dadds MR, Mitchell P, et al. A randomized controlled trial of intranasal oxytocin as an adjunct to exposure therapy for social anxiety disorder. *Psychoneuroendocrinology* 2009;34:917–23.
18. Glue P, Neehoff SM, Medlicott NJ, Gray A, et al. Safety and efficacy of maintenance ketamine treatment in patients with treatment-refractory generalized anxiety and social anxiety disorders. *J Psychopharmacol* 2018;32:663–7.
19. Grund T, Neumann ID. Brain neuropeptide S: via GPCR activation to a powerful neuromodulator of socio-emotional behaviors. *Cell Tissue Res* 2019;375:123–32.
20. Haller J, Freund TF, Pelczar KG, Füredi J, et al. The anxiolytic potential and psychotropic side effects of an echinacea preparation in laboratory animals and healthy volunteers. *Phytother Res* 2013;27:54–61.
21. Herrera-Arellano A, Jiménez-Ferrer E, Zamilpa A, Morales-Valdéz M, et al. Efficacy and tolerability of a standardized herbal product from *Galphimia glauca* on generalized anxiety disorder. A randomized, double-blind clinical trial controlled with lorazepam. *Planta Med* 2007;73:713–7.
22. Hofmann SG, Fang A, Brager DN. Removal notice to Effect of Intranasal Oxytocin Administration on Psychiatric Symptoms: A Meta-Analysis of Placebo-Controlled Studies *Psychiatr Res* 228 (2015) 708–714. *Psychiatry Res* 2018;263:299.
23. Hoppe JM, Frick A, Åhs F, Linnman C, et al. Association between amygdala neurokinin-1 receptor availability and anxiety-related personality traits. *Transl Psychiatry* 2018;8:168.
24. Hökfelt T, Barde S, Xu ZD, Kuteeva E, et al. Neuropeptide and small transmitter coexistence: Fundamental studies and relevance to mental illness. *Front Neural Circuits* 2018;12:106.
25. Jetly R, Heber A, Fraser G, Boisvert D. The efficacy of nabilone, a synthetic cannabinoid, in the treatment of PTBS-associated nightmares: A preliminary randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over design study. *Psychoneuroendocrinology* 2015;51:585–8.
26. Lago TR, Brownstein MJ, Page E, Beydler E, et al. The novel vasopressin receptor (V1aR) antagonist SRX246 reduces anxiety in an experimental model in humans: a randomized proof-of-concept study. *Psychopharmacology* 2021;238:2393–403.
27. Lisboa SF, Vila-Verde C, Rosa J, Uliana DL, et al. Tempering aversive/traumatic memories with cannabinoids: a review of evidence from animal and human studies. *Psychopharmacology* 2019;236:201–26.
28. Lukas M, Neumann D. Nasal application of neuropeptide S reduces anxiety and prolongs memory in rats: social versus non-social effects. *Neuropharmacology* 2012;62:398–405.

29. Mao JJ, Xie SX, Keefe JR, Soeller I, et al. Long-term chamomile (*Matricaria chamomilla* L.) treatment for generalized anxiety disorder: A randomized clinical trial. *Phytomedicine* 2016;23:1735–42.
30. Marvar PJ, Andero R, Hurlmann R, Lago TR, et al. Limbic neuropeptidergic modulators of emotion and their therapeutic potential for anxiety and post-traumatic stress disorder. *J Neurosci* 2021;41:901–10.
31. Mathew SJ, Amiel JM, Coplan JD, Fitterling HA, et al. Open-label trial of riluzole in generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry* 2005;162:2379–81.
32. Mayo LM, Rabinak CA, Hill MN, Heilig M. Targeting the endocannabinoid system in the treatment of posttraumatic stress disorder: A promising case of preclinical-clinical translation? *Biol Psychiatry* 2022;91:262–72.
33. Mazidi M, Shemshian M, Mousavi SH, Norouzy A, et al. A double-blind, randomized and placebo-controlled trial of Saffron (*Crocus sativus* L.) in the treatment of anxiety and depression. *J Complement Integr Med* 2016;13:195–9.
34. Mitchell JM, Bogenschutz M, Lilienstein A, Harrison C et al. MDMA-assisted therapy for severe PTSD: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Nat Med* 2021;27:1025–33.
35. Mithoefer MC, Mithoefer AT, Feduccia AA, Jerome L et al. 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA)-assisted psychotherapy for post-traumatic stress disorder in military veterans, firefighters, and police officers: a randomized, double-blind, dose-response, phase 2 clinical trial. *Lancet Psychiatry* 2018;5:486–97.
36. Möller HJ, Volz HP, Dienel A, Schläpke S, et al. Efficacy of Silexan in subthreshold anxiety: meta-analysis of randomised, placebo-controlled trials. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2019;269:183–93.
37. Nasir M, Trujillo D, Levine J, Dwyer JB, et al. Glutamate systems in DSM-5 anxiety disorders: Their role and a review of glutamate and GABA psychopharmacology. *Front Psychiatry* 2020;11:548505
38. Naja WJ, Aoun MP. Oxytocin and anxiety disorders: Translational and therapeutic aspects. *Curr Psychiatry Rep* 2017;19:67.
39. Neumann ID, Slattery DA. Oxytocin in general anxiety and social fear: A translational approach. *Biol Psychiatry* 2016;79:213–21.
40. Nutt D. Psychedelic drugs-a new era in psychiatry? *Dialogues Clin Neurosci* 2019;21:139–47.
41. Olesen J, Gustavsson A, Svensson M, Wittchen HU, et al. The economic cost of brain disorders in Europe. *Eur J Neurol* 2012;19:155–62.
42. Patel S, Hill MN, Cheer JF, Wotjak CT, et al. The endocannabinoid system as a target for novel anxiolytic drugs. *Neurosci Biobehav Rev* 2017;76:56–66.
43. Peled-Avron L, Abu-Akel A, Shamay-Tsoory S. Exogenous effects of oxytocin in five psychiatric disorders: a systematic review, meta-analyses and a personalized approach through the lens of the social salience hypothesis. *Neurosci Biobehav Rev* 2020;114:70–95.
44. Reichmann F, Holzer P. Neuropeptide Y: A stressful review. *Neuropeptides* 2016;55:99–109.
45. Ressler KJ, Rothbaum BO, Tannenbaum L, Anderson P, et al. Cognitive enhancers as adjuncts to psychotherapy: use of D-cycloserine in phobic individuals to facilitate extinction of fear. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:1136–44.
46. Ressler KJ. Translating across circuits and genetics toward progress in fear and anxiety-related disorders. *Am J Psychiatry* 2020;177:214–22.
47. Romero-Cerecero O, Islas-Garduño AL, Zamilpa A, Herrera-Arellano A, et al. Galphimime-B standardized extract versus alprazolam in patients with generalized anxiety disorder: A ten-week, double-blind, randomized clinical trial. *Biomed Res Int* 2019;1037036.
48. Roy-Byrne P. Treatment-refractory anxiety; definition, risk factors, and treatment challenges. *Dialogues Clin Neurosci* 2015;17:191–206.
49. Rupperecht R, Zwanzger P. Die Bedeutung von GABA_A-Rezeptoren für Pathophysiologie und Therapie der Panikstörung [Significance of GABA_A receptors for the pathophysiology and therapy of panic disorders]. *Nervenarzt* 2003;74:543–51.
50. Salvatore G, Bonaventure P, Shekhar A, et al. Translational evaluation of novel selective orexin-1 receptor antagonist JNJ-61393215 in an experimental model for panic in rodents and humans. *Transl Psychiatry* 2020;10:308.
51. Sartori SB, Singewald N. Novel pharmacological targets in drug development for the treatment of anxiety and anxiety-related disorders. *Pharmacol Ther* 2019;204:107402.
52. Sayed S, Van Dam NT, Horn SR, Kautz MM, et al. A randomized dose-ranging study of neuropeptide Y in patients with posttraumatic stress disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2018;21:3–11.
53. Solis EC, van Hemert AM, Carlier IVE, Wardenaar KJ, et al. The 9-year clinical course of depressive and anxiety disorders: New NESDA findings. *J Affect Disord* 2021;295:1269–79.
- 53a. Steiger A. Daridorexant, ein neuer duale Orexin-Rezeptor-Antagonist zur Behandlung der Insomnie. *Psychopharmakotherapie* 2022;29:130–7.
54. Stein DJ, Craske MG, Rothbaum BO, Chamberlain SR. The clinical characterization of the adult patient with an anxiety or related disorder aimed at personalization of management. *World Psychiatry* 2021;20:336–56.
55. Steiner MA, Locher R, Lecourt H, Jenck F. W15. The novel insomnia drug daridorexant also reduces behavioral and physiological stress responses in rats. *Neuropsychopharmacology* 2020;45:286.
56. Turna J, Patterson B, Van Ameringen M. Is cannabis treatment for anxiety, mood, and related disorders ready for prime time? *Depress Anxiety* 2017;11:1006–17.
57. van Ameringen M, Turna J, Patterson B, Pipe A, et al. The gut microbiome in psychiatry: A primer for clinicians. *Depress Anxiety* 2019;11:1004–25.
58. van der Flier FE, Kwee CMB, Cath DC, Batelaan NM, et al. Cannabidiol enhancement of exposure therapy in treatment refractory patients with phobias: study protocol of a randomized controlled trial. *BMC Psychiatry* 2019;19:69.
59. van Zuiden M, Frijling JL, Nawijn L, Koch SBJ et al. Intranasal oxytocin to prevent posttraumatic stress disorder symptoms: A randomized controlled trial in emergency department patients. *Biol Psychiatry* 2017;81:1030–40.
60. Williams W, Sanacora G. Stress, anxiety and depression and the role of glutamate neurotransmission. In: Pine DS, Rothbaum BO, Ressler KJ. *Anxiety Disorders: Translational perspectives on diagnosis and treatment*. New York, USA: Oxford University Press, 2015;389–400.
61. Wittchen HU, Jacobi F, Rehm J, Gustavsson A, et al. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropharmacol* 2011;9:655–79.
62. Whittle N, Singewald N. HDAC inhibitors as cognitive enhancers in fear, anxiety and trauma therapy: where do we stand? *Biochem Soc Trans* 2014;42:569–81.
63. Yu CL, Yang FC, Yang SN, Tseng PT, et al. Psilocybin for end-of-life anxiety symptoms: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Investig* 2021;10:958–67.
64. Zanos P, Gould TD. Mechanisms of ketamine action as an antidepressant. *Mol Psychiatry* 2018;4:801–11.
65. Zwanzger P, Singewald N, Bandelow B. Pharmakotherapie von Angsterkrankungen – leitliniengerechte Therapie und Neuentwicklungen [Pharmacotherapy of anxiety disorders-Guideline-conform treatment and new developments]. *Nervenarzt* 2021;92:433–40.
66. Zwanzger P. Pharmakotherapie bei Angsterkrankungen. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2016;84:306–14
67. Zwanzger P. Pharmakotherapie. In: Zwanzger P. (Hrsg) *Angst – Medizin. Psychologie. Gesellschaft. Berlin: Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2019: 185–96.*
68. Zwanzger P, Eser D, Rupperecht R. Antiepileptika in der Therapie von Angsterkrankungen – eine mögliche therapeutische alternative? [Anticonvulsants in the treatment of anxiety – an alternative treatment option?]. *Nervenarzt* 2007;78:1274–82.
69. Zwanzger P, Rupperecht R. Selective GABAergic treatment for panic? Investigations in experimental panic induction and panic disorder. *J Psychiatry Neurosci* 2005;20:167–75.