

PSYKOFARMAKOLOGISK BEHANDLING AF ANGST

Raben Rosenberg
 Institut for Psykiatrisk Grundforskning
 Psykiatrisk Hospital i Århus

Det kliniske og teoretiske rationale for psykofarmakologisk behandling af angst belyses ud fra et neuropsykiatrisk synspunkt. Det fremhæves, at angst i klinisk sammenhæng er et bredt begreb, og at grundig differentialdiagnostik efter DSM-III eller ICD-10 er en forudsætning for rationel farmakoterapi. Nyere undersøgelser over angstdæmpende farmakas virkningsmekanismer har fokuseret på neurotransmittere, enzymer og receptorer. Afgrænsning af forskellige undergrupper (familier) af serotonin- og dopaminreceptorer betragtes som et væsentligt fremskridt i udviklingen af farmaka med større effekt og færre bivirkninger. Betydningen af kombineret psykofarmakologisk og psykoterapeutisk behandling diskuteres.

Indledning

Hvilken droge startede det med? Mandrake, opium, hellebore eller chàm-pignon? Måske teonanacatl i Mexico, rauwolfia i Indien eller de amerikanske indianeres peyote? Var det yohimbine, alkohol, ibogaine, cannabis, kokain, ololiuqui, kaffe, te eller LSD? Meningerne varierer med hensyn til droge, tid og sted. Men, hvis man definerer det præcist som brugen af droger til at genvinde eller opretholde psykisk sundhed og til at udforske sindet, så er alle enige: stoffet er klorpromazin, tiden 1951 og stedet Val-de-Grace, det berømte militær-hospital i Paris. Der startede klorpromazin sin rejse ud over hele verden, strygende gennem de psykiatriske hospitaler, med omformning af turbulente afdelinger og reformering af behandling og forskning. Dette placerede psykofarmakologien i zenit af psykiatrien og faget lige ind i centrum af lægevidenskaben – hvor den med rette hører til!

Som det fremgår af Caldwell's (1978) malende indledning til et kapitel om psykofarmakologiens historie, har mennesket langt tilbage i tiden benyttet kemiske stoffer til at påvirke højere psykiske funktioner. Alkohol er i vor kulturkreds i dag det hyppigst benyttede *anxiolytikum*, og det ordineres nok langt hyppigere af samfundets læge medlemmer end af de *lægelige*. Som psykofarmakon er det imidlertid ringe. Nok er det særdeles effektivt til at dæmpe angst, men virkningen er kortvarig og bivirkningerne

så mange og svære, at det også fremover vil garantere sikker beskæftigelse til talrige faggrupper i samfundet.

Det er dog næppe øl- eller vinflasker, der umiddelbart fremstår i bevidstheden, når der uden for psykiateres og praktiserende lægers kreds udtrykkes usikkerhed eller afvisning over for kemisk behandling af angst. Snarere et pilleglas med betegnelsen *stesolid*. Effektiv markedsføring og dårlig presseomtale har gjort de såkaldte *benzodiazepiner* velkendte i medierne. Folkelige betegnelser som *tørsprit* henviser til, at stofferne virker som alkohol, hvilket i socialmedicinsk og psykiatrisk sammenhæng unægtelig ikke er nogen anbefaling. Ikke overraskende, at deres ry er blakket. Ud fra mediernes beskæftigelse med emnet kan man ligefrem få det indtryk, at her står vi over for en af de største trusler mod befolkningens helbredstilstand. Hertil kommer, at angst er en almenmenneskelig foreteelse, og at mange intuitivt eller under indflydelse af filosofisk og psykologisk visdom derfor primært ser angst indlejret i eksistentielle eller psyko-sociale sfærer.

For at forstå rationalet for psykofarmakologisk behandling af angst er det nødvendigt med et vist kendskab til den *videnskabelige psykiatri*, specielt udviklingen inden for de sidste 30-40 år som har stået i *neuropsykiatriens* tegn (se Rosenberg, 1990, 1991). Neuropsykiatriens program kan forenklet sammenfattes under følgende hovedpunkter:

Empiristisk erkendelsesteori som afspejlet i moderne klinisk og epidemiologisk forskningsmetodologi.

Diatese-stress sygdomsmodellen med kliniske symptomer som resultat af et samspil mellem genetisk disposition og biologiske, psykologiske og sociale miljøfaktorer.

Neurobiologiske teorier som essentielle ved patogenetisk afklaring samt ved grundelse af behandling.

Kemiske eller fysiske behandlingsmetoder som vigtige, men ikke nødvendigvis tilstrækkelige.

På baggrund af det neuropsykiatriske program og med udgangspunkt i *kliniske problemstillinger* skal den psykofarmakologiske behandling af angst kort diskuteres. Men, hvad er *angst*?

Afgræsning og definition af angst

Det er primært gennem den *psykopatologiske* analyse, at psykiske lidelser defineres og afgrænses. Det er kun ved de organiske psykoser, at der i den diagnostiske proces indgår parakliniske undersøgelser som laboratorieanalyser, elektroencefalografi eller skanning af centralnervesystemet. Psyki-

atrisk diagnostik må derfor primært hvile på samtalen mellem behandler og patient.

I *psykopatologiens* univers er der imidlertid en broget række begreber, der snart henviser til *symptomer*, snart til *syndromer*, og noget sjældnere til *teoretiske begreber* eller *nosologiske enheder*. Det fremmer ikke klarheden, at dette også gælder for angst. De sidste decenniers forskning i psykiatrien har været domineret af en forskningsmetodologi, der står i dyb gæld til *empirismen*. Uanset de særlige problemer, der udspringer heraf, har det i det mindste ført til en vis terminologisk klarhed.

Angst benyttes både symptomatisk og syndromatisk. I den mest snævre *symptomatiske* betydning henvises til en subjektiv tilstand, der opleves med varierende grader af ubehag fra anspændthed og uro over panisk angst til den psykotiske persons *Weltuntergangserlebniss*. Kun få har interesseret sig for en dybtgående *fænomenologisk* karakteristik af denne tilstand, og det må være skuffende for filosoffer med rod i en hermeneutisk ramme, at der i psykopatologien sjældent skelnes skarpt mellem *angst* og *frygt*. Det genstandsløse ligger derfor ingenlunde implicit i det moderne psykopatologiske angstbegreb.

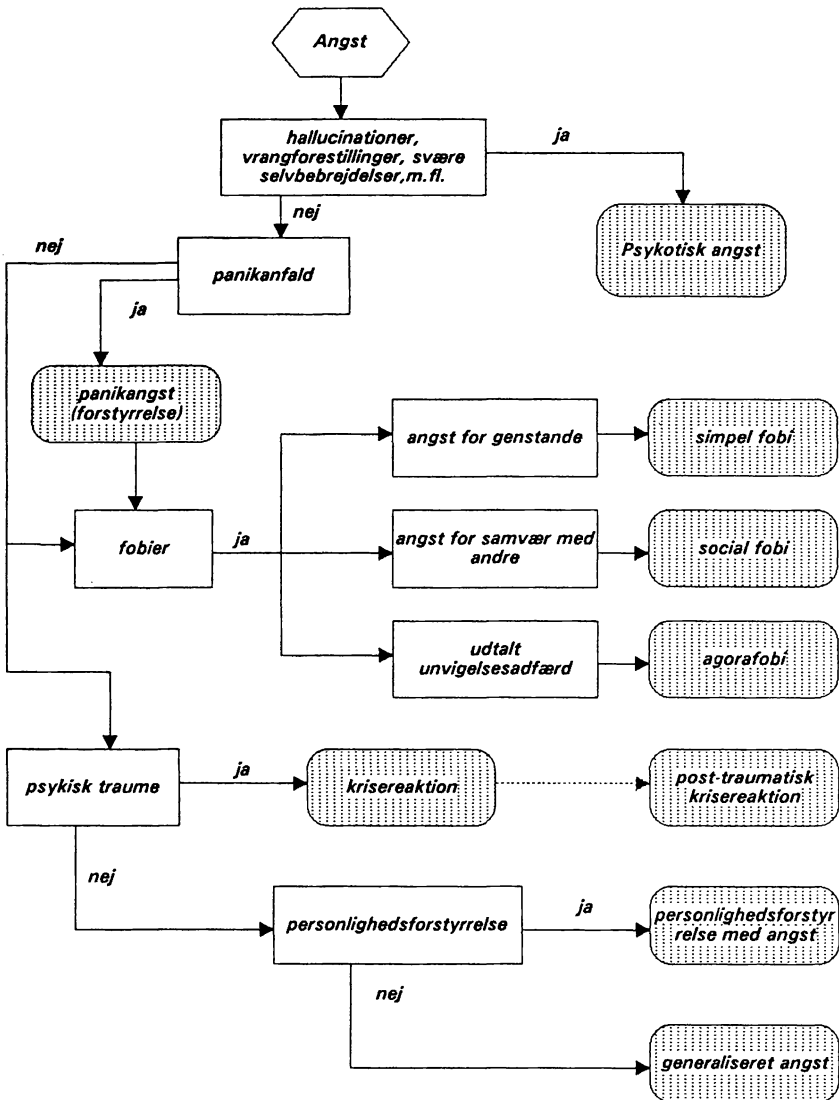
Når angst benyttes *syndromatisk* henvises til en *psyko-biologisk tilstand* med såvel karakteristiske psykiske som somatiske tegn (symptomer). I fylogenetisk sammenhæng er det nærliggende at se angst i denne betydning som en genetisk kodet psyko-biologisk reaktionsmåde over for belastninger og farer, der især tjener til at aktivere organismen til *fight or flight*. Det er således en biologisk pendant til angst som et eksistentiale i *Heideggersk* forstand, dvs en fundamental menneskelig egenskab. Ikke overraskende kan angst i denne betydning ses ved en lang række, ja vel ved alle, psykiske lidelser. Syndromet er dermed *diagnostisk uspecifikt*, og det implicerer derfor *ikke* en særlig *behandlingsmæssig* tilgang.

Det er en afgørende psykopatologisk pointe, at tilstande med angst må karakteriseres yderligere, før behandling eller andre tiltag kan initieres. I det medicinske univers implicerer det grundige *differentialdiagnostiske* overvejelser. Med angst som et psyko-biologisk syndrom betyder det afklaring af såvel *psykiske* som *somatiske* (legemlige) lidelser.

En lang række legemlige sygdomme har angst i symptompanoramaet. Ud over ved alle alvorlige livstruende tilstande ses angst som et karakteristisk symptom ved visse hjerte-, lunge- og stofskiftesygdomme, samt ved abstinensstilstande. Det er velkendt fra psykoterapiens historie, at personer med forhøjet stofskifte (thyreotoksikose) er blevet opfattet som angstneurotiske og underkastet virkningsløs psykoterapeutisk behandling, indtil forværring af den legemlige tilstand gjorde den diagnostiske fejl evident. Ligeledes, at angstklager kan dække over et ikke erkendt alkoholmisbrug, hvor abstinenssymptomer upræcist er blevet betegnet som neurotisk angst.

Til hjælp i den differentialdiagnostiske proces vedrørende psykiske lidelser kan man opstille et beslutningstræ (se Figur 1) som vejledning

Figur 1. Psykotiske og ikke-psykotiske angsttilstande



til den adækvate *klassifikatoriske enhed*, således som den er defineret i de dominerende internationale klassifikationssystemer. I 1980 udgav det amerikanske psykiatriske selskab *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* ((American Psychiatric Association, 1980) og en revideret udgave i 1987: DSM-III-R). Da psykiatriske diagnoser havde haft ry for upålidelighed eller indforstået teoretisk forankring, indførte man ny *terminologi* og *operationelle* definitioner af psykiske lidelser ud fra in- og eksklusionskriterier. Den kommende 10. udgave af WHO's *International Classification of Diseases (ICD-10)* (World Health Organization, 1992) følger for det psykiatriske afsnit i vid udstrækning traditionen fra DSM-III. Uden her at problematisere denne klassifikatoriske tradition skal det fremhæves, at disse klassifikationssystemer nok tillader mere pålidelig diagnostik end tidligere, men at *validitetsproblemerne* er påtrængende. I erkendelse heraf er den forskningsmæssig aktivitet i psykiatrien intensiveret i de senere år, specielt inden for gruppen af neurotiske tilstande og i særdeleshed *panikangst* (eng. panic disorder) (Rosenberg, Bech, Møller-gaard, & Ottosson, 1991).

I Figur 2 angives de diagnostiske kriterier for DSM-III's *panic disorder*. Klinisk minder tilstanden om tidligere benævnte *angstneurose*, men den er ikke identisk hermed. Der har således i dansk psykiatri været tradition for at anlægge *positive* neurosekriterier baseret på symptomer, personlighedsstruktur og psykodynamik (Vanggaard, 1979). I DSM-III traditionen afgrænses panikangst ud fra psykiske og legemlige symptomer samt social adfærd, men derimod *ikke* ud fra personlighedsmæssige forhold.

Sammenfattende skal det fremhæves, at det i psykiatrien kun tjener til en indledende afklaring at omtale klager som angst, og at det specielt med hensyn til eventuelle *behandlingsmæssige* konsekvenser kræver vidtgående supplerende diagnostisk afklaring, bl.a. detaljeret psykopatologisk analyse og undersøgelse af den legemlige helbredstilstand.

Psykofarmakologisk behandling af psykotisk angst

Det indledende citat af Caldwell illustrerer den begejstring, som introduktionen af *neuroleptisk* behandling i psykiatrien fremkaldte. Neuroleptika eller *antipsykotika* viste sig effektive i behandling af sværere former for angst, typisk når angsten var led i en psykotisk tilstand med hallucinationer og vrangforestillinger. Selv om behandlingen kun sjældent førte til radikal helbredelse, fik man med de nye lægemidler mulighed for på kort tid at mildne invaliderende former for skizofreni og turbulente maniske tilstande. Dette ændrede miljøet på afdelingerne, muliggjorde varierende grader af rehabilitering, og førte til en kraftig *afinstitutionisering* af de gamle asylers.

Den markante kliniske effekt er siden blevet dokumenteret i talrige kontrollerede undersøgelser og naturalistiske forløbsstudier, og det vil i dag opfattes som *uetisk* at gennemføre en undersøgelse af en ny behandling

af skizofrene, såfremt det indebærer, at de ikke samtidig modtager neuroleptisk behandling. Risici er nemlig de velkendte følger til ubehandlede skizofrene tilstande: elendig livskvalitet med markant øget suicidal adfærd på grund af pinefulde oplevelser og alvorlig aggressiv eller svær dyssocial adfærd (jf. *posedamer*). Det er dog vigtigt at understrege, at behandlingen indgår integreret med *støttende psykoterapi, social færdighedstræning, miljøterapi og rehabilitering* (Gerlach & Vestergaard, 1988).

Det viste sig hurtigt, at neuroleptika havde mange bivirkninger, der siden ikke mindst i medierne har stillet dem i miskredit, bl.a. vægtøgning, parkinsonisme-lignende symptomer og uhensigtsmæssig emotionel indifferens. Ved skizofreni er det i sær de *produktive* psykotiske symptomer, der lader sig behandle med neuroleptika og i mindre grad de *negative* symptomer, dvs bl.a. initiativløshed, emotionel apati og vaghed i tænkningen. Den psykofarmakologiske forskning søger derfor intenst efter nye stoffer med mere specifik virkning over for psykotiske symptomer, men uden de anførte bivirkninger. En afgørende forudsætning herfor er et dybere kendskab til stoffernes *farmakodynamiske* forhold, dvs deres biologiske virkninger samt biologiske forstyrrelser ved psykoserne.

Andre klassiske former for psykotisk angst ses ved *melankolske* tilstande, dvs som led i manio-depressiv psykose. Angsten må ses som et led i de sygelige skyld- og selvbefredelser, fx når en depressiv person føler sig personligt ansvarlig for tørken i Sudan eller krigen i det tidligere Jugoslavien. Den påtrængende suicidalrisiko gør effektiv og hurtig behandling yderst påkrævet. Med elektrostimulationsbehandlingen skete der allerede i slutningen af 1930'erne et vigtigt fremskridt, der dog senere blev overskygget ved fremkomsten af *antidepressiva*, bl.a. imipramin og amitriptylin (Gerlach & Vestergaard, 1988). På få uger kunne såvel angst som depression bringes til ophør. Tilstande, som ubehandlet kunne antage varighed på ½-1 år, hvis ikke selvmordet bragte en afslutning på den pinefulde tilstand inden da. Med fremkomsten af *lithium* i 1950'erne kunne man tilmed farmakologisk forebygge stemningssvingninger af såvel manisk som depressiv art. Neuroleptika er ikke virksomme ved melankolske tilstande, hvilket understreger nødvendigheden af grundig psykopatologisk analyse for at sikre sufficient psykofarmakologisk behandling (Gerlach & Vestergaard, 1988).

I 1937 kunne man i en bog om psykiatriens historie læse, at sengeleje og en særlig sprøjte til tvangsmadning var blandt de største nyere behandlingsfremskridt – 15 år senere holdt psykofarmaka deres indtog! Svært urolige psykotiske patienter havde nok tidligere kunnet behandles kemisk, men mulighederne var begrænset til morfin, skopolamin og barbiturater, dvs stoffer med ringe effekt og alvorlige bivirkninger. Neuroleptika, antidepressiva og lithium er derfor i dag essentielle komponenter i behandling af psykotiske former for angst, men stoffernes virkning er ikke begrænset hertil, idet de er effektive over for et bredt spektrum af psykotiske symptomer.

Psykofarmakologisk behandling af »neurotisk angst«

Citationstegnene omkring *neurotisk angst* henviser til, at denne betegnelse i DSM-III traditionen er delvist opgivet, især fordi neurosebegrebet har været brugt i mange forskellige betydninger, hvorved betegnelsen bliver upræcis. Man har derfor som tidligere nævnt valgt en ny terminologi (se Figur 2) og opstillet in- og eksklusionskriterier for de klassifikatoriske enheder. Neurosebetegnelsen benyttes dog fortsat i daglig tale til at afgrænse tilstande af ikke-psykotisk art, præget af angst, depression, tvangstanker m.v.

Det er igen vigtigt at understrege, at DSM-III's klassifikatoriske enheder primært har et heuristisk præg, idet mange tilstande – specielt inden for de tidligere benævnte neurotiske tilstande – er utilstrækkeligt empirisk og teoretisk valideret. Det har dog været kendetegnende for de senere års forskning, at der er tilvejebragt ny viden om epidemiologiske, kliniske og behandlingsmæssige forhold for flere af disse tilstande, som på afgørende punkter bryder med hidtidigt accepterede teoretiske opfattelser og behandlingsprincipper.

Figur 2. Panikangst: diagnostiske kriterier efter DSM-III-R

- A. Et eller flere panikanfald er opstået uventet eller i situationer, hvor den pågældende ikke var genstand for andres opmærksomhed.
- B. Mindst fire panikanfald inden for en fire ugers periode, eller ét eller flere anfald fulgt af en periode på mindst én måned med vedvarende frygt for at få et nyt anfald.
- C. Mindst fire af følgende symptomer ved mindst et af anfaldene:
 1. åndenød
 2. hjertebanken
 3. smerter eller ubehag i brystet
 4. kvælningfølelse
 5. ørhed, svimmelhed eller usikkerhedsfølelse
 6. uvirkelighedsfølelse
 7. prikkende følelser i hænder eller fødder
 8. kulde- eller varmfølelse
 9. svedudbrud
 10. besvimelsesfølelse
 11. skælven eller rysten
 12. dødsangst, angst for at blive sindssyg eller miste selvbeherskelsen under et anfald.
- D. Ved mindst ét anfald er symptomerne indtrådt pludseligt med maksimal intensitet inden for ti minutter.
- E. Panikanfaldene er ikke en følge af legemlig lidelse eller stofindtagelse

Panikangst

Panic disorder er en af de hyppigst udforskede tilstande inden for spektret af de tidligere benævnte neurotiske tilstande (Rosenberg, Bech, Møller-gaard, & Ottosson, 1991; Rosenberg & Rosenberg, 1989). Klinisk er den karakteriseret af angstanfald, der typisk fører til udvikling af forventningsangst og varierende grader af fobisk undvigelsesadfærd, som i de sværeste former benævnes *agorafobi*.

Ved brug af DSM-III-kriterier har man på fem forskellige steder i USA fundet 6-måneders prævalensrater på mellem 0,6 og 1% for ukompliceret panikangst (Weissman, 1988). Angivelserne var højere hos kvinder, men der er ikke påvist sikker sammenhæng med race eller uddannelse. Tilsvarende tal for agorafobi varierer mellem områderne fra 2,7% til 5,8%. Skøn over livstidsrisiko er på 1,6%. Fra almen praksis er fremkommet prævalensskøn på 6%. Panikangst synes således ingeniunde sjælden. Panikangst debuterer typisk i 20-40 års alderen, og sjældent hos personer over 70 år.

Forløbsstudier peger på, at mange patienter med panikangst har en kronisk forløbende lidelse præget af dårlig livskvalitet og nedsat social funktionsevne samt høj grad af somatiske sygdomsklager (Markowitz, Weissman, Ouellette, Lish, & Klerman, 1989; Weissman, Klerman, Markowitz, & Ouellette, 1989; Katon & Roy-Byrne, 1989). Andre komplikationer er alkoholmisbrug og depression med suicidal adfærd (Weissman, 1988; Weissman, Klerman, Markowitz, & Ouellette, 1989). Overdødelighed for sværere angstneurotiske patienter er fundet i en nyere undersøgelse (Allgulander & Lavori, 1991). Set ud fra et rent sundhedsøkonomisk synspunkt er panikangst en »*dyr lidelse*«.

Det forhold, at panikangst hyppigt er familiært forekommende, i nogle undersøgelser med en hyppighed blandt førstegradsslægtninge på 15-25%, har intensiveret studier af *genetiske* forhold ved lidelsen. De foreliggende få studier, der er udført med moderne forskningsmetodologi, er forenelige med en betydelig genetisk disposition (Torgersen, 1983). Blandt slægtninge til personer med panikangst, er det denne lidelse, der dominerer angstilstande, og *ikke* den »angstneurotiske« lidelse, hvor angsten ikke kommer i anfald (*generaliseret angst*) (Crowe, Noyes, Pauls, & Slymen, 1983; Noyes, Clarkson, Crowe, Yates, & McChesney, 1987).

Et kronisk forløb delvist betinget af en vis genetisk disposition til angstanfald under uspecifikke biologiske, psykologiske og sociale forhold udgør en vigtig *pragmatisk dimension* i begrundelsen for psykofarmakologisk behandling, naturligvis under den forudsætning at denne behandling er virksom.

Psykofarmakologisk behandling af panikangst

Benzodiazepiner

Det er næppe chokerende læsning, at de nu klassiske og så udskældte neurosemidler, *benzodiazepinerne*, i kontrollerede undersøgelser er fundet effektive over for en række af panikpatienternes klager, inklusive panik- og forventningsangst samt fobisk undvigelsesadfærd (Andersch, Ottosson, Bech, Hansson, Lorentzen, Møllergaard, Rasmussen, Rosenberg, & Rosenberg, 1991). Det er det dog nok, når det oplyses, at der ofte må anvendes dobbelt så høje doser som vanligt foreskrevet, og at længerevarende benzodiazepinbehandling (dvs 6-8 måneder eller mere) ofte vil være påkrævet ved sværere former for panikangst.

Den høje dosering og månedlange behandlingsvarighed vil hos en betydelig del føre til udvikling af såkaldt fysisk afhængighed med optræden af *diskontinuerings symptomer* ved pludselig seponering. I kontrollerede undersøgelser kunne der allerede efter to måneders behandling påvises moderate diskontinuerings symptomer hos 50% ved relativt hurtig aftrapning (American Psychiatric Association, 1990). Ved forsøg på ophør anbefaler man derfor gradvis aftrapning.

Benzodiazepiner virker hurtigt over for panikangst, men det er endnu ikke dokumenteret, at man ved tidlig behandling kan undgå et kronisk forløb. Man må snarere forvente, at mange patienter vil have behov for langvarig behandling, da *toleransudvikling* ikke som tidligere antaget synes at udvikles over for den antipaniske effekt (Nagy, Krystal, Woods, & Charney, 1989).

Der er dog langt fra enighed blandt psykiatere om benzodiazepinernes plads i behandling af sværere neurotiske angsttilstande. En traditionel *duehøg* holdning karakteriserer området og ejendommeligt nok med Atlanterhavet som skillelinie. I USA er der i lyset af den dårlige livskvalitet og nedsatte sociale funktionsevne, som kendetegner mange angstlidelser, sket en revurdering af benzodiazepinernes rolle i behandlingen. Hertil kommer risikoen for udvikling af sekundært alkoholmisbrug. En overvejende holdning blandt mange psykiatere i USA er derfor, at stofgruppen er indiceret ved sværere former for panikangst (American Psychiatric Association, 1990).

I England har man især fokuseret på diskontinueringsproblemet og ser dette som en væsentlig indvending mod brug af stofferne (Chen & Lader, 1990). Selv om de fleste patienter kan ophøre med behandlingen ved gradvis aftrapning, gælder det dog ikke alle. Nogle patienter beskyldes med urette for at være *misbrugere*, fordi de ikke øjeblikkeligt kan ophøre med behandlingen. Det er ofte en urimelig anklage, der lægges oven i panikpatienternes byrder, og som må virke personligt krænkende. Diskontinuerings symptomer er nemlig et farmakologisk fænomen, der kan optræde ved en række forskellige lægemidler, og som ikke har noget med

det misbrug at gøre, hvor stoffer indtages for at opnå en ruseffekt, typisk *eufori*.

Kronisk brug af benzodiazepiner findes hos omkring 1-2% af befolkningen. Der er vanskeligt at afgøre, om dette skyldes en kronisk angstlidelse, eller at de pågældende ikke formår at ophøre med behandlingen på grund af diskontinuerings symptomer. De epidemiologiske undersøgelser peger dog ikke på et væsentligt misforhold mellem brug af anxiolytika og prævalenstal for sværere angstlidelser (Roth, 1989)

Antidepressiva

Problemerne med benzodiazepinbehandlingen har givet en gammel iagttagelse ny aktualitet. I begyndelsen af 1960'erne blev det påvist, at angstlidelser med panikanfald kan bedres ved behandling med imipramin, der er et antidepressivum. Forskellige kontrollerede undersøgelser har siden bekræftet dette fund. I den metodologisk set bedste placebo-kontrollerede undersøgelse med deltagelse af mere end 1100 patienter blev imipramin sammenlignet med benzodiazepinet alprazolam (Cross-national collaborative panic study, 1992). En klar antipanic effekt blev demonstreret, og det blev yderligere vist, at denne effekt *ikke* er afhængig af samtidige depressive symptomer. Der var desuden klar effekt på forventningsangst og fobisk undvigelsesadfærd. Effekten er ikke specifik for imipramin. Også andre tricykliske antidepressiva (bl.a. klomipramin) samt de nyere serotonin-specifikke genoptagelseshæmmere synes at have effekt på panikangst (bl.a. fluvoxamin). Effekten indtræder dog som ved behandling af depressive tilstande først efter nogle uger, men ved seponering ses *ikke* væsentlige diskontinuerings symptomer. *Antidepressiva* fremstår derfor i dag som en vigtig behandlingsmulighed ved sværere former for panikangst.

Som i psykosebehandling står den psykofarmakologiske behandling af angst ikke alene. Det er kendetegnende for moderne psykofarmakologisk behandling af neurotiske tilstande, at man *ikke* ser nogen principiel modsætning mellem psykofarmakologisk og psykoterapeutisk behandling. Enhver form for psykofarmakologisk behandling baseres på god kontakt mellem behandler og patient, og der er næppe tvivl om, at der ved enhver farmakologisk behandling også indgår effekten af en mere uspecifik støttende psykoterapi. Man har dog i kontrollerede undersøgelser søgt at vurdere effekten af kombinationsbehandling af psykofarmaka og psykoterapi. Det er især indlæringspsykologiske teknikker, der er anvendt i sådanne undersøgelser. Selv om der endnu kun foreligger et begrænset antal, peger resultaterne på større effekt ved kombinationsbehandling (Mattick, Andrews, Hadzi-Pavlovic, & Christensen, 1990; McNally, 1990).

Andre angsttilstande

Om end langt fra så grundigt undersøgt er der fra de senere års forskning også kommet væsentligt nyt omkring andre angsttilstandes epidemiologi, kliniske forløb og effekten af psykofarmakologisk behandling. Det gælder således for *obsessive-kompulsive tilstande*, hvis klassifikatoriske placering blandt angstlidelser dog er omdiskuteret. Angsten optræder jo især kun, når tvangsfænomenerne ikke efterkommes, typisk hvis personen undlader kompulsive ritualer. Det er klinisk betydningsfuldt og teoretisk interessant, at antidepressiva også er virkningsfulde ved denne lidelse, men at det især gælder for stoffer, der hæmmer den præsynaptiske tilbagetransport af neurotransmitteren *serotonin*. Effekten er dog kun delvis, og omkring halvdelen af patienterne synes behandlingsresistente.

Ved *generaliseret angst* er effekten af benzodiazepiner bedst dokumenteret, men også antidepressiva kan her have en vigtig indikation. Yderligere undersøgelser til belysning heraf er dog påkrævet.

Social fobi er endnu en angstlidelse, hvor der i svære invaliderende tilfælde kan være indikation for psykofarmakologisk behandling. Man har især interesseret sig for effekten af en gruppe af antidepressiva med en speciel virkningsmekanisme, nemlig en hæmning af enzymet *monoaminoxidase*, der også findes præsynaptisk, og som nedbryder monoaminerne neurotransmittere.

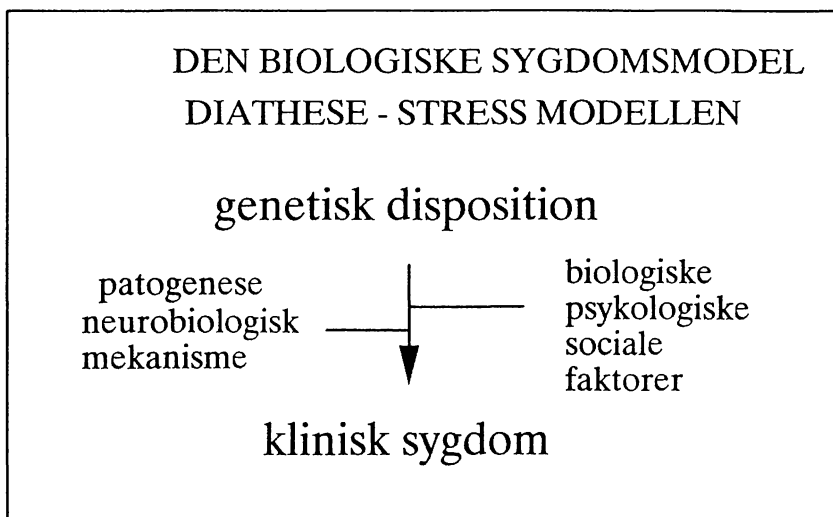
Antidepressivas potentielle rolle i angstbehandlingen skyldes ikke mindst, at der for de væsentligste undergrupper er kommet såkaldte *2. generations-stoffer*, som udmærker sig ved i vidtgående grad at være fri for de potentielt alvorlige bivirkninger, som kendetegner de klassiske antidepressiva (imipramin, amitriptylin, isokarboxazid m.fl.).

Sammenfattende skyldes revurderingen af psykofarmakas indikation ved ikke-psykotiske angstlidelser et voksende kendskab til tilstandenes ofte kroniske forløb med udtalt indvirkning på livskvalitet og social funktions-evne, samt at mange forskellige farmaka i kontrollerede undersøgelser er fundet effektive over for et bredt spektrum af neurotiske symptomer, bl.a. angstanfald, forventningsangst, fobier og tvangsfænomener.

Naturalismens neuroseopfattelse

De senere års revurdering af psykofarmakologisk behandling af neurotiske tilstande må også ses i sammenhæng med en *teoretisk nyorientering* af tilstande præget af ikke-psykotisk angst bort fra en dominerende psykodynamisk neuroseteori til en naturalistisk opfattelse, baseret på neurobiologi og indlæringspsykologi og med udgangspunkt i diatese-stress sygdoms-modellen.

Figur 3. Diatese-stress sygdomsmodellen



Diatese-stress modellen

Denne sygdomsmodel ser de kliniske symptomer som resultat af et *samspil* mellem genetisk disposition og biologiske, psykologiske og sociale miljøfaktorer (se Figur 3). Ved nogle lidelser (fx psykosser) spiller genetiske forhold stor rolle, men mindre ved andre. Det er en væsentlig opgave for biologisk-psykiatrisk forskning at afklare de *patogenetiske mekanismer*, hvorigennem et sådant samspil manifesterer sig. Neurobiologisk forskning indtager derfor en central placering, men det ligger ingenlunde i denne sygdomsmodel, at neurobiologiske forhold udtømmende kan forklare udvikling og behandling af psykiske lidelser. Psykofarmakologi må derfor ikke identificeres med *apparatfejlsmodellen*. Det er i neuropsykiatrien en trivialitet at pege på centralnervesystemets biologiske integritet som væsentlig forudsætning for højere psykiske og dermed de specifikt menneskelige funktioner. Det er derfor ikke overflødigt at inddrage viden om centralnervesystemets biologi i en almen konception om mennesket, men en uomgængelig nødvendighed.

Biologisk psykiatri kan kun vanskeligt adskilles fra *klinisk psykiatri* – nogle finder betegnelsen redundant – afgrænsningen over for *neuropsykologi* er uskarp, og da *epidemiologiske metoder* finder vid anvendelse, er betegnelsen biologisk psykiatri måske ikke velvalgt. *Neuropsykiatri* er en næsten identisk og måske mere moderne betegnelse for en forsknings-tradition, der altså hverken ønsker en *mindless* eller en *brainless* psykiatri,

men snarere ser det som en væsentlig fremtidig opgave at integrere biologi, psykologi og adfærdsvidenskab inden for samme videnskabelige ramme.

Psykologiske teorier

Det har teoretisk været lettere at integrere psykologisk viden inden for indlæringspsykologi i en sådan diatese-stress model, der tilgodeser neurobiologiske forhold, end de psykodynamiske teorier, der hidtil har domineret neuroseopfattelsen. Det skyldes også, at man i indlæringspsykologien benytter sig af *empirismen* som erkendelsesteori, og at der derved benyttes samme kriterier på videnskabelighed og forskningsmetoder som kendt fra psykofarmakologien, bl.a. kontrollerede undersøgelser af behandlingseffekt.

Den psykodynamiske neuroseopfattelse er så velkendt, at den ikke her skal uddybes yderligere, og det er naturligvis alt for præmaturligt at afskrive dens betydning fremover, blot fordi den vanskeligere har kunnet vinde indpas i en naturalistisk ramme. Det er i denne sammenhæng blot tilstrækkeligt at fremhæve en vigtig konsekvens af den psykodynamiske neuroseopfattelse, nemlig dens skepsis eller afvisning over for en psykofarmakologisk behandling, som primært må opfattes som symptomdæmpende og dermed pseudokurativ. Det er indlysende, at en neuroseopfattelse, der ser personlighedsudvikling som et vigtigt element i behandlingen, næppe vil finde psykofarmaka synderligt anvendelige. Det har da også været den dominerende opfattelse i dansk psykiatri, at medicinsk behandling af neurotiske tilstande, specielt med benzodiazepiner, ikke er anbefalelsesværdigt, ja måske endog direkte *kontraindiceret*.

Der fremsættes dog også væsentlige indvendinger fra indlæringspsykologisk hold mod psykofarmakologisk behandling af angst, dels ud fra en generel skepsis over for den medicinske sygdomsopfattelse ved ikke-psykotiske angsttilstande, dels ud fra gode terapeutiske resultater opnået ved kognitiv eller adfærdsterapeutiske teknikker, anvendt uden medicin, bl.a. ved panikangst (Marks, Greist, Basoglu, Noshirvani, & O'Sullivan, 1992; Lelliott, Marks, Monteiro, Tsakiris, & Noshirvani, 1987).

Trods de lovende resultater ved brug af sådanne teknikker er det for tidligt at udnævne dem som tilstrækkelige til behandling af alle angstpatienter. Det er endnu kun et begrænset antal patienter, der er indgået i undersøgelserne, og det er ofte vanskeligt at vurdere, i hvilket omfang der kan have indgået særlige *selektions-bias*, fx udeladelse af patienter, som enten ikke har været tilstrækkeligt motiveret, eller som har haft samtidig depressiv lidelse, personlighedsforstyrrelse eller alkoholmisbrug.

Inden for den naturalistiske ramme vil man i vid udstrækning opfatte det som et *empirisk* spørgsmål, hvad der må betragtes som den vigtigste behandlingsmodalitet over for neurotiske angstlidelser, dvs. om det er psykoterapi, farmakoterapi eller en kombination heraf.

Den neurobiologiske angstopfattelse

Efter den massive *antipsykiatriske kritik* i slutningen af 1960'erne er det ironisk, at psykiatrien ikke blot lever i bedste velgående, men at neuropsykiatrien i disse år er *en vogue*, specielt i USA. Det skyldes givetvis flere forhold, bl.a. de teknologiske fremskridt, som har givet nye muligheder for studier af hjernens struktur og biokemiske og fysiologiske mekanismer på *levende* mennesker. Man er ikke længere begrænset til studier af laverestående dyr. I klinisk sammenhæng stilles der forventning til forskellige *billeddannende teknikker* (bl.a. MR-, PET- og SPECT-skanning) og på det basalvidenskabelige niveau til nye metoder inden for *molekylær biologi og genetik*. Hertil kommer, at *reel* oplysning om de psykiske lidelser og moderne behandling, inklusive den psykofarmakologiske, har været med til at fjerne myter om psykiske lidelser. Det er tidstypisk, at en forfatter som *Colette Dowling* kan skrive en bestseller om psykofarmakologisk behandling, som hun har fået kendskab til gennem psykisk sygdom i sin egen familie og tilmed give en positiv fremstilling heraf (Dowling, 1993).

Der er store forventninger til, at et øget kendskab til hjernens biologi vil føre til nye og langt mere effektive, men mere skånsomme psykofarmaka over for de mest invaliderende psykiske lidelser. Optimismen skyldes ikke kun generel fremskridstro, men at der på få år med de nye molekylære teknikker er sket en eksplosiv vækst i vor viden, fx omkring psykofarmakas virkningsmekanisme. Karakteristisk udøver mange farmaka deres virkning via specifikke *receptorer* i nervecellerne, hvorved de griber ind i fundamentale biologiske processer i centralnervesystemet. Mange psykofarmaka interagerer med særlige signalstoffer, *neurotransmittere*, i den *synaptiske* transmission. Neuroleptika blokerer således neurotransmitteren *dopamin*, mens virkningen af antidepressiva forklares gennem en hæmning af den præsynaptiske genoptagelse af signalstofferne *serotonin* og *noradrenalin*. Inden for få år har man identificeret flere forskellige familier af *receptorer* for dopamin (Sibley & Monsma, 1992) og serotonin (Peroutka, 1991) samt påvist den kromosomale lokalisation for de gener, der koder de proteinstoffer, som udgør en vigtig komponent i receptorstrukturen. Der er samtidigt udviklet farmaka, der både stimulerer og hæmmer specifikke receptorer, og man har herved fået holdpunkt for, at visse receptorer har en ret specifik funktion. Påvirkning af serotoninssystemets forskellige undergrupper af receptorer ledsages af så forskellige kliniske virkninger som antidepressiv og/eller anxiolytisk effekt, nedsættelse af den alvorlige kvalme, der optræder ved kemoterapeutisk behandling af forskellige cancer tilstande, og en kraftig migrænestillende effekt medieres også via serotoninssystemet. Ud fra disse og en række andre biologiske fund er der opstillet en *serotoninhypotese* for panikangst, der dog endnu kun er så bredt formuleret, at den postulerer en serotonerg dysfunktion som en vigtig patogenetisk komponent.

Antidepressiva, der som nævnt er klinisk virkningsfulde ved panikangst påvirker *ikke* benzodiazepin-GABA-receptorkomplekset, men derimod enten noradrenalin- eller serotonin-transportmolekyler i den præsynaptiske cellemembran. Dette fører sekundært til kompensatoriske ændringer, der efter ugers behandling fører til klinisk bedring. Det er dog indlysende, at en klinisk så broget tilstand som panikangst næppe neurobiologisk kan forklares gennem en lokaliseret forstyrrelse af synaptiske eller receptormæssige forhold. Ud fra den aktuelle neurofysiologiske og neuropsykologiske viden, har Gorman et al. (Gorman, Liebowitz, Fyer, & Stein, 1989) foreslået, at panikanfald udløses af noradrenerg hyperaktivitet i *locus ceruleus* i den forlængede marv (medulla oblongata), at forventningsangst medieres via det limbiske system og fobisk udvigelsesadfærd gennem neuronale systemer i frontallappen. Trods en imponerende neurofysiologisk forskning omkring angst i dyreeksperimentelle *settings* (jf Gray, 1982; LeDoux, 1987) er det usikkert, i hvilken udstrækning fundene lader sig generalisere til mennesket. De billeddannende teknikker, som muliggør studier af blodgennemstrømning, stofskifte og receptorforhold på det *vågne* individ under relevante psykologiske situationer, er derfor imødeset med særligt store forventninger. I 1980'erne fandt Reiman med den følsomme PET-skanningsteknik forskellige ændringer i blodgennemstrømning og metabolisme i parahippokampale områder hos panikpatienter (Reiman, Raichle, Robins, Butler, Herscovitch, Fox, & Perlmutter, 1986). Hans arbejder har været meget citeret og brugt som dokumentation for, at selv så subtile psykologiske processer som angst lader sig *objektivere*, men nogle af forskergruppens fund synes dog at være artefakter, betinget af at patienterne spændte musklerne i tindingen under PET-skanningen! Nok er de nye teknikker lovende, men fejlmuligheder ved tolkning af undersøgelserne er store (Drevets, Videen, MacLeod, Heller, & Raichle, 1992).

Sammenfattende kan den naturalistiske opfattelse af angst karakteriseres således: det drejer sig om en psyko-biologisk reaktionmåde, der er opstået under den fylogenetiske udvikling, og som er af afgørende vigtighed for artens overlevelse (Jensen, Drejer, & Buchmann, 1989). Der er et vist kendskab til de underliggende neuronale systemer, både på det makro- og det mikroskopiske plan, samt til de indlæringspsykologiske processer, hvorunder angst forstærkes, generaliseres eller afbetinges. Der vil være forskellige måder at påvirke disse systemer på, men det er et delvist empirisk spørgsmål, om det ved klinisk betydningsfulde angsttilstande er en primært psykologisk eller psykofarmakologisk tilgang, der vil vise sig mest effektiv, eller en kombination heraf.

Nogle problemer ved naturalismens angstopfattelse

Som nævnt er der holdepunkt for en vis genetisk disposition til panikangst. Forsøg på at give begrebet *genetisk disposition* en mere præcis mening

gennem påvisning af den kromosomale lokalisation af de relevante gener for psykiske sygdomme har hidtil været skuffende. Dette i modsætning til flere neurologiske syndromer. Der er nu udført en række genetiske koblingsanalyser, hvor man har studeret gener for en række af de enzymer eller receptorer, der er involveret i den synaptiske transmission. Undersøgelserne er stort set er faldet negativt ud, hvad enten det gælder panikangst, skizofreni eller manio-depressiv psykose (Moises, Gelernter, Giuffra, Zarcone, Wetterberg, Civelli, Kidd, & Sforza, 1991). En mulig forklaring på dette er, at betegnelser som skizofreni og panikangst dækker over biologisk set heterogene grupper af patienter. En anden, at de nuværende neurobiologiske hypoteser er alt for primitive og slet ikke tilgodeser centralnervesystemets kompleksitet samt naturligvis, at neurotransmitterhypoteserne er fejlagtige. Det er derfor fortsat de klassiske genetiske undersøgelser (familie-, adoptions- og tvillingestudier), der mest overbevisende har demonstreret genetiske faktorerers betydning ved en række psykiske lidelser, inkl. panikangst, og som dermed peger på vigtigheden af at udforske de biologiske mekanismer bag en sådan empirisk sammenhæng.

Det skal bemærkes, at selv om meget tyder på, at påvirkning af neurotransmittere eller receptorfunktioner er vigtige led i psykofarmakas virkningsmekanisme, er det kun grove arbejdshypoteser at se forstyrrelser af neurotransmission som den vigtigste neurobiologiske proces ved sværere angstlidelser. Det er lige så sandsynligt, at en forstyrret synaptisk transmission blot er et led i en lang kæde af biologiske forstyrrelser, der på det kliniske niveau viser sig ved angst. Ved Alzheimers sygdom med svækkelse af intellektuelle evner og personlighedsændringer er der således påvist forstyrrelser af mange forskellige transmittere, især acetylkolin. Den essentielle forstyrrelse synes dog i nogle tilfælde af lidelsen at ligge et helt andet sted, nemlig i dannelsen af nogle ustabile proteiner, der udfælder i neuronerne, hvorved de går til grunde (Selkoe, 1991). Denne ustabilitet skyldes ændring af en enkelte aminosyre blandt de tusinde, som udgør proteinet. Sådanne ændringer i makromolekyleres struktur er formentlig genetisk betinget, men andre funktionelle ændringer kan være et udslag af miljømæssige påvirkninger. Det er derfor op til systematisk forskning at afklare den relative betydning af det gamle spørgsmål om forholdet mellem arv og miljø og specielt deres interaktion. Ny klinisk, epidemiologisk og basal forskningsmetodologi har på få år givet os redskaber til på mere kvalificeret måde at belyse sådanne essentielle forhold.

Praktiske forhold ved psykofarmakologisk behandling af angst

Psykofarmakologisk behandling kræver naturligvis et indgående kendskab til *farmakologiske* forhold for de forskellige psykofarmaka, der kan benyttes i angstbehandlingen, især farmakokinetiske og dynamiske aspekter. Enhver lærebog i farmakologi giver en vis basal fremstilling heraf, men grundet

omfattende biologisk variation inden for den menneskelige race er det også vigtigt at studere behandlingen under konkrete kliniske forhold og afpasse behandlingen herefter. Denne forskning benævnes ofte *klinisk farmakologi* i modsætning til den mere teoretisk prægede *farmakologiske* forskning.

Afslutningsvist skal der gives en kort oversigt over de vigtigste praktiske forhold før påbegyndelse af psykofarmakologisk behandling af angst.

Diagnostik

Psykofarmakologisk behandling *lege artis* må baseres på grundig diagnostisk udredning, hvilket igen forudsætter psykopatologisk viden og skoling samt kendskab til gældende klassifikationssystemer med henblik på grundige differentialdiagnostiske overvejelser.

Symptomernes relative betydning

Tilstandsbilleder henført til samme diagnostiske enhed kan klinisk være ret forskellige. Ved angstlidelser er der patienter, for hvem de psykiske klager dominerer. De føler sig anspændte, urolige, bekymrede, ængstelige m.v., mens billedet hos andre præges af de somatiske symptomer. De frygter typisk, at et hjertetilfælde er forestående, at de skal besvime, eller de er generede over rysten på hænderne, som andre uundgåeligt vil bemærke. Atter andre noterer knapt andet end ubehag og somatiske symptomer, før de har fjernet sig fra angstprovokerende situationer, og fremover vil de holde sig borte herfra. De oplever deres sociale insufficiens og mindreværd som det mest generende symptom. Ud over angst kan patienterne have andre betydningsfulde klager.

Komorbiditet

En angstdiagnose behøver ikke at være eneste psykiske lidelse. Komorbiditet henviser til samtidig forekomst af flere psykiske lidelser. I DSM-III traditionen klassificeres personlighedsforstyrrelser på axe II i modsætning til angstsyndromer, der er axe I-diagnoser. Det er specielt for den psykofarmakologiske behandling vigtigt at vurdere personlighedsmæssige forhold. Der er således særlig stor risiko for egentligt misbrug af benzodiazepiner hos personer med personlighedsforstyrrelse. Sekundært til angst kan der være udviklet depressive symptomer, der i sig selv kan have en sådan sværhedsgrad, at egentlig antidepressiv behandling kommer på tale. Alkoholoverforbrug eller misbrug gør også benzodiazepiner til et mindre velegnet valg. Tvangstanker og tvangshandlinger ses ofte ved anxiøse tilstande og kan gøre antidepressiva med antiserotonerg virkning et rimeligt valg.

Også den somatiske helbredstilstand må vurderes som led i en helhedsanalyse af personens klager.

Indikation for psykofarmakologisk behandling

Et globalt skøn over sværhedsgraden af subjektive klager, social funktions-evne, tilstandens varighed og resultatet af tidligere behandling, indgår i diskussionen med patienten. Dennes holdning og motivation til behandlingen er naturligvis af central betydning ved behandling af ikke-psykotiske tilstande. Fra den kliniske hverdag kendes såvel patienter, som under ingen omstændigheder ønsker psykofarmakologisk behandling, som patienter, der *kun* ønsker den velkendte behandlingsform.

Det er kun ved visse former for psykotisk angst, at tvangsbehandling med psykofarmaka må effektueres i henhold til lovgivningen om *Tvang og anden frihedsberøvelse i psykiatri*. Ellers er det generelle princip, at afgørelsen overdrages til patienten efter en rimelig grundig information om behandlingens fordele og ulemper. En forudsætning for en rationel dialog er dog ikke mindst, at informationerne om behandlingen er seriøse og ikke blot en repetitiv opsummering af myter om angstlidelsernes bagatelagtige karakter (*»tag dig nu sammen«*-holdningen) og den truende fare ved psykofarmakologisk behandling (*»du risikerer at blive doped og afhængig«*-holdningen).

Stofgruppe

Der er i dag mange forskellige stofgrupper med forskellige neurobiologisk angrebspunkt, som i kontrollerede undersøgelser er vist effektive ved behandling af angst, bl.a. benzodiazepiner, antidepressiva og benzodiazepiner. De foregående overvejelser indgår ved valget af psykofarmakon, og det vil typisk være en slags *»cost-benefit«* overvejelse, der vil være udslagsgivende for valget. Valget mellem benzodiazepiner og andre anxiolytika ved neurotisk angst er et dagligt dilemma, da de førstnævnte stoffer er hurtigt virkende og har få bivirkninger, men risikoen for, at det kan blive vanskeligt at ophøre med behandlingen, opfattes af mange som så væsentlig, at de hellere vil behandle med stoffer, der har flere bivirkninger på kortere sigt, men som ikke frembyder problemer ved seponering.

Det er nødvendigt med regelmæssige mellemrum at revurdere indikationen for fortsat psykofarmakologisk behandling samt at holde medicinpauser, da nogle angstlidelser som panikangst har et fasisk forløb med relativt symptomfattige perioder.

Integration med psykoterapi

Som tidligere fremhævet er det specielt ved angstlidelser vigtigt at bruge den bedring, der induceres af den farmakologiske behandling, til at intensivere den psykoterapeutiske behandling. Ved panikangst kan psykofarmakologisk behandling være en forudsætning for, at *exposure-in-vivo* teknikker lader sig gennemføre. Det er dog uafklaret, om behandling med benzodiazepiner hos nogle patienter kan *mindske* effekten af de indlæringspsykologisk begrundede psykoterapeutiske teknikker. På den foreløbige dokumentation ser det dog ud til, at psykofarmakologisk og psykoterapeutisk behandling af angst supplerer hinanden.

En forudsætning for den psykofarmakologiske behandling er i sagens natur, at patienten indtager medicinen! *Non-komplians*-problemer er imidlertid velkendte og hyppigt forekommende, hvad der har fået psykodynamisk orienterede klinikere til at hævde, at afklaring af psykofarmakologiens psykodynamik er uomgængeligt *nødvendig* for en ændring af dette forhold.

Alt i alt peger udviklingen i de senere år således på, at netop en *eklektisk* holdning synes at føre til de bedste behandlingsresultater. For de teoretisk puritanske er det nok en provokation, for *klinikerne* lidt af en triviell konstatering, som det åbenbart skulle tage *videnskabsmænd* lang tid at erkende. Hvor om alting er, de senere års forskning har givet så megen ny viden om angsttilstandes klinik, forløb og behandling, at mange lærebøger snarere udtrykker relativt udokumenterede *Die Welt von Gestern*-meninger end solidt videnskabeligt begundede fremstillinger.

LITTERATUR

- ALLGULANDER, C. & LAVORI, P.W. (1991). Excess mortality among 3302 patients with 'pure' anxiety neurosis. *Archives of General Psychiatry*, 48, 599-602.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. (1980). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. Washington, DC: American Psychiatric Association.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. (1990). *Benzodiazepine dependence, toxicity, and abuse. A Task Force report of the American Psychiatric Association*. Washington, DC: American Psychiatric Association.
- ANDERSCH, S., OTTOSSON, J.-O., BECH, P., HANSSON, L., LORENTZEN, K., MELLERGAARD, M., RASMUSSEN, S., ROSENBERG, N.K., & ROSENBERG, R. (1991). Efficacy and safety of alprazolam, imipramine, and placebo in the treatment of panic disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 365 (Suppl.83), 18-27.
- BRAESTRUP, C. & SQUIRES, R.F. (1977). Specific benzodiazepines in rat brain characterized by high-affinity 3H-diazepam binding. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 74, 3805-3809.
- CALDWELL, A.E. (1978). History of psychopharmacology. In W.G. Clark & J Giudice, del. (Eds.). *Principles of Psychopharmacology* 2nd ed. (pp. 10-40). New York: Academic Press
- CHEN, Y. & LADER, M. (1990). Long-term benzodiazepine treatment. is it ever justified? *Human Psychopharmacology*, 5, 301-312.

- CROSS-NATIONAL COLLABORATIVE PANIC STUDY, (1992). Drug treatment of panic disorder comparative efficacy of alprazolam, imipramine, and placebo. *British Journal of Psychiatry*, *160*, 191-202.
- CROWE, R.R., NOYES, R., PAULS, D.L., & SLYMEN, D. (1983). A family study of panic disorder. *Archives of General Psychiatry*, *40*, 1065-1069.
- DOWLING, C. (1993). *Vil det sige at jeg ikke behøver have det sådan?* København: Lindhart og Ringhof.
- DREVETS, W.C., VIDEEN, T.O., MACLEOD, A.K., HELLER, J.W., & RAICHLE, M.E. (1992). PET images of blood flow changes during anxiety: correction. *Science*, *256*, 1696.
- GERLACH, J. & VESTERGAARD, P. (1988). *Behandling med psykofarmaka – samspillet med andre behandlingsformer*. Copenhagen: Munksgaard.
- GORMAN, J.M., LIEBOWITZ, M.R., FYER, A.J., & STEIN, J. (1989). A Neuroanatomical Hypothesis for Panic Disorder. *American Journal of Psychiatry*, *146*, 148-161.
- GRAY, J.A. (1982). *The neuropsychology of anxiety: an enquiry into the function of the septo-hippocampal system*. Oxford: Clarendon Press.
- JENSEN, H.H., DREJER, K., & BUCHMANN, J. (1989). Angstens neuropsykologi og personlighedens dimensioner. *Psyke & Logos*, *10*, 330-348.
- KATON, W. & ROY-BYRNE, P.P. (1989). Panic disorder in the medically ill. *Journal of Clinical Psychiatry*, *50*, 299-302.
- LEDOUX, J.E (1987). Emotion. In V.B. Mountcastle, F. Plum & S.R. Geiger (Eds.). *Handbook of physiology. Section 1: The nervous system* (pp. 419-459). Bethesda: American Physiological Society
- LELLIOTT, P.T., MARKS, I.M., MONTEIRO, W.O., TSAKIRIS, F., & NOSHIRVANI, H. (1987). Agoraphobics 5 years after imipramine and exposure. Outcome and predictors. *Journal of Nervous and Mental Disease*, *175*, 599-605.
- MARKOWITZ, J.S., WEISSMAN, M.M., OUELLETTE, R., LISH, J.D., & KLERMAN, G.L. (1989). Quality of life in panic disorder. *Archives of General Psychiatry*, *46*, 984-992.
- MARKS, I., GREIST, J., BASOGLU, M., NOSHIRVANI, H., & OISULLIVAN, G. (1992). Comment on the second phase of the cross-national collaborative panic study. *British Journal of Psychiatry*, *160*, 202-205.
- MATTICK, R.P., ANDREWS, G., HADZI-PAVLOVIC, D., & CHRISTENSEN, H. (1990). Treatment of panic and agoraphobia. An integrative review. *Journal of Nervous and Mental Disease*, *178*, 567-576.
- MCNALLY, R. (1990). Psychological approaches to panic disorder: A review. *Psychological Bulletin*, *108*, 403-419.
- MOISES, H.W., GELERNTER, J., GIUFFRA, L.A., ZARCONI, V., WETTERBERG, L., CIVELLI, O., KIDD, K.K., & SFORZA, L.L.C (1991). No linkage between D2 dopamine receptor gene region and schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, *48*, 643-647.
- NAGY, L.M., KRYSZAL, J.H., WOODS, S.W., & CHARNEY, D.S. (1989). Clinical and medication outcome after short-term alprazolam and behavioral group treatment in panic disorder. 2.5-Year naturalistic follow-up study. *Archives of General Psychiatry*, *46*, 993-999.
- NOYES, R., CLARKSON, C., CROWE, R.R., YATES, W.R., & MCCHESENEY, C.M. (1987). A family study of generalized anxiety disorder. *American Journal of Psychiatry*, *144*, 1019-1024.
- PEROUTKA, S.J. (1991). *Serotonin receptor subtypes. Basic and clinical aspects*. New York: Wiley-Liss.
- REIMAN, E.M., RAICHLE, M.E., ROBINS, E., BUTLER, F.K., HERSCOVITCH, P., FOX, P., & PERLMUTTER, J. (1986). The application of positron emission tomography to the study of panic disorder. *American Journal of Psychiatry*, *143*, 469-477.

- ROSENBERG, R. (1990). 90'erne, hjernens årti. *Psyke & Logos*, 11, 352-366.
- ROSENBERG, R. (1991). 1990'-erne neuropsykiatriens årti. Et essay om biologisk psykiatri. *Bibliotek for Laeger*, 183, 415-458.
- ROSENBERG, R., BECH, P., MELLERGAARD, M., & OTTOSSON, J.-O. (1991). Panic disorder (DSM-III and DSM-III-R) as a nosological entity – a review of main validation criteria. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 83 Suppl.385, 7-17.
- ROSENBERG, R. & ROSENBERG, N.K. (1989). *Angst, krise og stress*. Copenhagen: Munksgaard.
- ROTH, S.M. (1989). Anxiety disorders and the use and abuse of drugs. *Journal of Clinical Psychiatry*, 50 (Suppl.11), 30-35.
- SELKOE, D.J. (1991). The molecular pathology of Alzheimer's disease. *Neuron*, 6, 487-498.
- SIBLEY, D.R. & MONSMA, F.J. (1992). Molecular biology of dopamine receptors. *TIPS*, 13, 61-69.
- TORGERSEN, S. (1983). Genetic factors in anxiety disorders. *Archives of General Psychiatry*, 40, 1085-1089.
- VANGGAARD, T. (1979). *Borderlands of sanity*. Copenhagen: Munksgaard.
- WEISSMAN, M.M. (1988). The epidemiology of anxiety disorders: rates, risks and familial patterns. *Journal of Psychiatric Research*, 22 Suppl 1, 99-114.
- WEISSMAN, M.M. (1988). Anxiety and alcoholism. *Journal of Clinical Psychiatry*, 49, 17-19.
- WEISSMAN, M.M., KLERMAN, G.L., MARKOWITZ, J.S., & OUELLETTE, R. (1989). Suicidal ideation and suicide attempts in panic disorder and attacks. *The New England Journal of Medicine*, 321, 1209-1261.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION, (1992). *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders. Clinical descriptions and diagnostic guidelines*. Geneva: World Health Organization.