

## **Bericht über das 26. Symposium der Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP) – Highlights**

Christoph Hiemke, Mainz, & Beate Schlösser, Reichertshausen

Vom 7. bis 10. Oktober 2009 fand in München das 26. Symposium der AGNP statt. Knapp 400 Teilnehmer aus forschenden Kliniken und Instituten und aus der Industrie versammelten sich für drei Tage zu einem intensiven Austausch. Das Treffen behandelte grundlegende molekulare Forschung am Tier- oder Zellmodell ebenso wie praktisch klinische Forschung am Patienten. In den 28 Symposien wurden Erkrankungen wie Angststörungen, affektive Störungen, Demenz, Schizophrenie oder Sucht beleuchtet. Ein Schwerpunkt war auch das Thema Schlaf, der bei vielen psychischen Erkrankungen gestört ist. Und auch Ergebnisse von molekular- und systembiologischen Untersuchungsansätzen wurden vorgestellt. Die Tagung lieferte damit einen guten Überblick über die aktuelle biologisch-psychiatrische Forschung, und sie gestattete einen Blick in die Zukunft der Psychopharmakotherapie (siehe hierzu Pharmacopsychiatry Vol. 42, September 2009, S. 209-249).

### **Fortbildungsnachmittag**

Dem AGNP-Symposium war erstmalig ein Fortbildungsnachmittag vorangestellt worden, der von Rainer Rupprecht, dem Vorsitzenden der AGNP, organisiert worden war und von ihm auch moderiert wurde. Vier State of the Art-Referate lieferten aktuellstes Wissen zum Stand der Diagnostik und Therapie von Demenzen (Lutz Frölich, Mannheim), Angsterkrankungen (Borwin Bandelow, Göttingen), Schizophrenien (Peter Falkai, Göttingen) und Depressionen (Thomas Baghai, München). Im abschließenden Referat „Therapeutisches Drug Monitoring“ (Christoph Hiemke, Mainz) wurde der nachgewiesene und potenzielle Nutzen von Blutspiegelmessungen für Steuerung der medikamentösen Therapie der vier psychiatrischen Erkrankungen beleuchtet. Anhand der Analyse des Verschreibungsverhaltens wurde für Angsterkrankungen verdeutlicht, dass Behandlungsrealität und Behandlungsleitlinien, die auf Wirksamkeitsstudien basieren, deutlich voneinander abweichen können. Nur bei 21% der Angstpatienten kommen die nach Leitlinien als Erstmedikation empfohlenen Serotonin- oder Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer zum Einsatz. Bei 58% der Patienten sind Benzodiazepine die Mittel der ersten Wahl.

### **Eröffnungsveranstaltung**

Im Rahmen der Eröffnungsveranstaltung wurde der **AGNP-Preis** für Forschung in der Psychopharmakologie überreicht, der von Lilly Deutschland GmbH gestiftet wird. Er wurde zu drei gleichen Teilen an die folgenden Bewerber verliehen:

Theo Rein und Jürgen Zschocke, Max-Planck-Institut für Psychiatrie, München, für die Arbeit "Charakterisierung epigenetischer Wirkmechanismen von Antidepressiva und Stimmungsstabilisatoren"

Kristina Leuner und Walter E. Müller, Pharmakologisches Institut für Naturwissenschaftler, Universität Frankfurt am Main, für die Arbeit "Einfache Phloroglucinolderivate als TRPC6 Aktivatoren - eine neuartige Klasse von Antidepressiva"

Christoph K. Thöringer, Max-Planck-Institut für Psychiatrie, München, für die Arbeit "Corticotropin releasing factor (CRF) promotes the formation of trauma-related remote fear memories"

Eine besondere Ehrung war die Verleihung des Anna-Monika-Preises an Gerard Sanacora und John H. Krystal, Professoren der Yale Universität in West Haven, USA, für ihre wegweisenden Arbeiten auf dem Gebiet der Depressionsforschung.

Manfred Uhr, Arbeitsgruppenleiter am Max Planck-Institut für Psychiatrie in München und AGNP-Preisträger des Jahres 2007, berichtete über seine Arbeiten zur Bedeutung von P-Glykoprotein (Pgp) für die Wirkung von Psychopharmaka. Seine tierexperimentellen und klinischen Untersuchungen weisen darauf hin, dass Effluxtransporter wie Pgp für die orale Verfügbarkeit und die Hirngängigkeit von Psychopharmaka bedeutsam sind. Genetisch bedingte Unterschiede in der Expression von Pgp scheinen sogar mitentscheidend zu sein, ob ein Patient auf ein gewähltes Antidepressivum anspricht oder nicht.

Den Festvortrag des Eröffnungsabends hielt Arno Villringer, seit 2007 Direktor des Max-Planck-Instituts für Kognitions- und Neurowissenschaften in Leipzig. Mit Hilfe der Bildgebung versuchte er die Frage zu beantworten, warum wir zu viel essen. Er zeigte auf, wie Gehirne von Menschen mit Adipositas strukturell und funktionell verändert sind. Auffälligkeiten findet man in Cortex, Putamen und Corpus callosum. Veränderte Konnektivitäten wirken sich auf die Fähigkeit zur Selbstkontrolle und Nahrungsaufnahme aus.

### **Über den Nutzen der Neuropsychologie für die Psychiatrie**

Josef Zihl, Lehrstuhlinhaber an der Ludwig-Maximilians-Universität München und Arbeitsgruppenleiter am Max-Planck-Institut für Psychiatrie, befasste sich in seinem Plenarvortrag mit der Frage nach dem Nutzen aus der Neuropsychologie für die Psychiatrie. Im Zentrum seiner Ausführungen stand die Diagnostik kognitiver Leistungen. Störungen auf dieser Ebene sind von herausragender Bedeutung für die Alltagsbewältigung, und sie kommen mehr oder weniger ausgeprägt bei vielen psychiatrischen Erkrankungen vor. Zihl stellte vor, welche Kognitionsstörungen bei Schizophrenie und Depression auftreten. Nach seinen Ausführungen ist es zwar nicht möglich, mit Hilfe der neuropsychologischen Testung differentialdiagnostisch zwischen Depression und Schizophrenie zu unterscheiden. Einzelstörungen lassen sich jedoch zuverlässig darstellen, und sie sind geeignete Marker für Verlaufsbeobachtungen. Sie persistieren häufiger als die Psychopathologie und ermöglichen auch ein Monitoring pharmakologischer und nichtpsychologischer Behandlungsformen.

### **Datablitz und Posterpreise**

Eine besondere Neuerung des 26. AGNP-Symposiums war die sogenannte Datablitz-Präsentation. Das Programm-Komitee wollte mit dieser Aktion den wissenschaftlichen Nachwuchs in besonderer Weise fördern. Dazu wurden die 160 eingereichten Poster-Abstracts von einem Preisrichtergremium, bestehend aus den Mitgliedern des Programmkomitees (ohne die Vorsitzenden), bewertet und sechzehn potenziell geeignete Beiträge vorausgewählt. Während der Postersitzung wurden dann die acht besten Beiträge für die Datablitz-Vorstellung gewählt. Das Ergebnis wurde zu Beginn der Sitzung bekannt gegeben. Die Finalisten hatten dann die Gelegenheit, in fünfminütigen Kurzpräsentationen ihre Daten vorzustellen und zu diskutieren. Im Anschluss erfolgte die Vergabe der von der Firma Essex Pharma GmbH gestifteten Posterpreise durch das Programmkomitee. Folgende Preise wurden vergeben:

1. Preis: Sonja Brünen, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsmedizin Mainz, für das Poster mit dem Titel: "Therapeutic drug monitoring of naltrexone in alcohol dependent patients"
2. Preis: Roland Ricken, Psychiatrische Klinik, Charité Campus Mitte Berlin, für das Poster mit dem Titel: "Is algorithm guided treatment of depression cost-effective?"
3. Preis: Petra Zimmermann, Max-Planck-Institut für Psychiatrie, München für das Poster mit dem Titel: "The interplay of variations in the FKBP5 gene and adverse life events in predicting the first onset of depression during a ten-year follow up"

Die Präsentationen machten deutlich, dass im wissenschaftlichen Nachwuchs der AGNP ein beachtliches Potenzial für die Zukunft steckt.

### **Anna-Monika-Preistäger-Vortrag**

Ein Höhepunkt der Veranstaltung war der Vortrag des Anna-Monika-Preisträgers Gerard Sanacora, der neue Ansätze für die pharmakologische Behandlung depressiver Erkrankungen vorstellte. Seine gemeinsam mit John H. Krystal durchgeführten Untersuchungen basierten darauf, dass bei depressiven Patienten geringere GABA-Spiegel im Blut und Gehirn gefunden wurden. Auffälligkeiten fanden sich insbesondere in corticalen Strukturen. Die GABA-Konzentrationen ließen sich durch antidepressive Behandlung steigern. Weitergehende Untersuchungen wiesen darauf, dass die Auffälligkeiten im GABAergen System auf wahrscheinlich auf glutamatergen Funktionsstörungen beruhen. Durch eine erhöhte Glutamatkonzentration in der synaptischen Region, verursacht wahrscheinlich durch verminderte Wiederaufnahme von Glutamat durch die Gliazellen, kommt es zu endotoxischen Effekten. Auf der Basis eines Modells, bestehend aus einer Glutamat-Synapse und unter Einbeziehung einer regulatorisch wirksamen Glia-Zelle, wurden potenzielle Targetstrukturen für neue Medikamente aufgezeigt (Abb. 1).

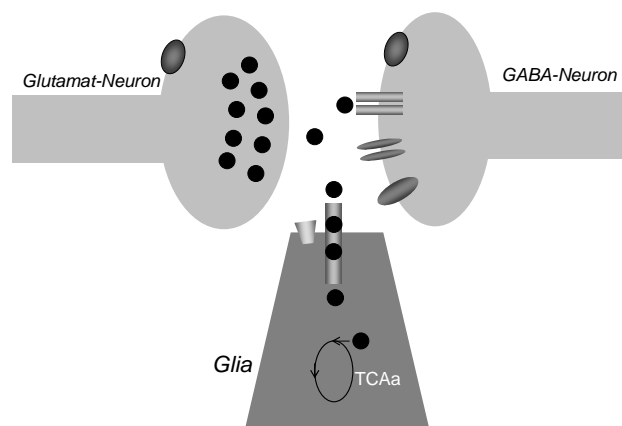


Abbildung 1: Glutamaterge Synapse in Zusammenarbeit mit einer Glia-Zelle (Nach Sanacora et al. Nat Rev Drug Discov. 2008 7:426-437 und Sen und Sanacora Mt Sinai J Med. 2008 75:204-225).

Das Modell veranschaulicht potentielle pharmakologische Ansätze, wie eine Steigerung der Glutamataufnahme erzielt werden kann. Die Hypothese wird gestützt durch den Befund, dass Riluzol, welches in den USA zur Behandlung der amyotrophen Lateralsklerose zugelassen ist und welches die glutamaterge Transmission durch eine Steigerung der Aufnahme von Glutamat durch die Gliazellen hemmt, in ersten klinischen Studien antidepressive und anxiolytische Effekte bei Patienten mit unipolarer Depression und generalisierter Angsterkrankung gezeigt hat. Auch bei bipolarer Depression wurde eine Wirksamkeit beobachtet (Sanacora et al. 2007). Die Befunde sprechen somit dafür, dass zumindest bei einem Subtyp von depressiven Störungen durch Interventionen im glutamatergen System ein Fortschritt der Pharmakotherapie erwartet werden kann.

### **ECNP Educational Symposium zu Schlaf und Depression**

Im Educational Symposium „Sleep, Depression and Antidepressants“ des European College of Neuropsychopharmacology (ECNP), moderiert von Axel Steiger (München) und David

Nutt (London), ging es in den Beiträgen von Ulrich Hemmeter (St. Gallen), Edith Holsboer-Trachler (Basel), David Nutt, L. Staner (Rouffach) und Martin Hatzinger (Solothurn) um die Zusammenhänge zwischen Schlaf und Depression. Etwa 75% der depressiven Patienten leidet an Schlaflosigkeit, Hypersomnie kommt bei etwa 40% der jungen depressiven Patienten und bei 10% der Alterspatienten vor. Schlafstörungen verschlimmern die Erkrankung, vermindern die Lebensqualität und erhöhen das Suizidrisiko. Häufig geht die Schlaflosigkeit der Depression voraus. Im Symposium wurde referiert, auf welche Weise die Schlafregulation bei der Depression gestört ist, gemeinsame Kausalitäten von Insomnie und Depression aufgezeigt und die Auswirkungen von Antidepressiva und Hypnotika auf beide Störungen analysiert. David Nutt berichtete z.B., dass die Kombinationsbehandlung mit Zolpidem und Escitalopram zwar die Schlafparameter verbessert, aber keinen zusätzlichen antidepressiven Effekt hat, im Gegensatz zu einer Kombination von S-Zopiclon und Fluoxetin mit additiver Wirkung auf die depressive Symptomatik.

### **Depressivität bei schizophrenen und bipolaren Patienten**

Im Symposium „Stellenwert und Behandlung depressiver Symptome schizophrener und bipolarer Patienten“ wurde von Hans-Jürgen Möller und Emanuel Severus aus München berichtet, dass depressive Symptome bei beiden Erkrankungen häufig sind. Bei schizophrenen Patienten sind sie nach Möller mit erhöhter Suizidalität und verschlechtertem Therapieansprechen assoziiert. Typische Antipsychotika können depressive Symptome auslösen, wahrscheinlich durch Hemmung des dopaminergen Belohnungssystems. Atypische Antipsychotika haben dagegen keine depressiogenen Wirkungen, sie besitzen zum Teil sogar antidepressive Eigenschaften. Severus berichtete über aktuelle Behandlungsstrategien bei bipolarer Depression und Phasenprophylaxe. Er stellte auch eine Langzeitstudie vor, in der bipolare Patienten, die stabil auf Quetiapin eingestellt waren, dann randomisiert Quetiapin, Lithium oder Placebo erhielten. Beide Verum-Gruppen waren Placebo bezüglich der Verhinderung von Rückfällen signifikant überlegen, eine Umstellung auf Lithium hatte keinen zusätzlichen Benefit im Vergleich zur Weiterbehandlung mit Quetiapin.

### **Adhärenz und Motivation als Voraussetzungen für eine effektive Langzeitbehandlung schizophrener Patienten**

Domenikus Bönsch (Rickling) und Karsten Wolf (Marienheide), beide ärztliche Leiter von großen Versorgungskliniken, nahmen Stellung zur Bedeutung von Adhärenz und Motivation für die Langzeitbehandlung schizophrener Patienten. Nach Bönsch ist gut belegt, dass mit steigender Anzahl von Rezidiven das Ansprechen auf die medikamentöse Behandlung abnimmt. Daher ist es wichtig, in einer möglichst frühen Behandlungsphase für eine möglichst zuverlässige Einnahme der Antipsychotika zu sorgen. Bönsch verwies auf die Möglichkeiten einer Erstmedikation mit einem Depot, da Rezidive unter Depotbehandlung seltener sind als unter oraler Medikation. Wolf verdeutlichte die Wichtigkeit von funktionierender Emotion. Die Komplexität der Lebenswelt erfordert hohe emotionale Kompetenz. Unmedizierte schizophrene Patienten zeigen Defizite in der Emotionserkennung mit einem Schwerpunkt im Bereich Angst und sind auch defizitär im Emotionsausdruck, insbesondere im Ausdruck von Freude. Beeinträchtigungen im Ausdruck von Freude wurden als besonders problematisch für Frauen mit Kindern dargestellt, da sich dies negativ auf die kindliche Entwicklung auswirkt. Typische Antipsychotika können im Gegensatz zu Atypika die reduzierte mimische Aktivität schizophrener Patienten weiter verschlechtern. Atypische Antipsychotika sind nach Wolf den Typika diesbezüglich überlegen. Diskutiert wurde, ob Depotformen der atypischen Antipsychotika vorteilhaft sind.

### **Translationale Forschung zur Entwicklung neuer Therapien**

Den Abschluss des 26. AGNP-Symposiums bildete das gemeinsame Symposium der AGNP und der Deutschen Gesellschaft für Biologische Psychiatrie (DGBP). Moderiert von den beiden Vorsitzenden der Gesellschaften Peter Falkai (DGBP) und Rainer Rupprecht (AGNP) eröffneten sich in den Vorträgen für die Zuhörer Perspektiven für die zukünftige Psychopharmakotherapie. Es wurde auch deutlich, welches Potenzial in der Verbindung von Grundlagenforschung und klinischer Forschung steckt. Es wurde beispielhaft gezeigt, wie Ergebnisse von Patientenuntersuchungen Impulse für die Grundlagenforschung liefern und wie durch Grundlagenforschung dann neue medikamentöse Behandlungsstrategien entwickelt werden.

Die Arbeiten von Thomas Bayer aus Göttingen nahmen ihren Ausgang mit der sogenannten Nun Study, die im Jahre 2002 veröffentlicht worden war. Die Untersuchung an 130 Nonnen fand eine gute Korrelation zwischen kognitiven Defiziten und den Braakschen Stadien der Alzheimerschen Demenz (AD). Die extrazellulär vorkommenden Amyloidablagerungen korrelierten allerdings nur unzureichend mit den kognitiven Defiziten. Und auch Tiermodelle zur AD haben bisher keine entscheidenden Hinweise auf pathologisch wirksame Prinzipien ergeben. Bayer entwickelte ein Modell mit deutlich verbesserter *face validity* für AD. Es weist neben histologischen Auffälligkeiten auch zahlreiche funktionelle Defizite auf, wie man sie auch bei Patienten beobachtet. Auf der Basis des neuen Tiermodells wurde gezeigt, dass intrazelluläres A $\beta$ -Protein, welches durch Abbau von Amyloidprecursorprotein (APP) gebildet wird, ein wesentliches pathologisches Prinzip für die Demenz vom Alzheimer-Typ ist. Die Amyloidablagerungen sind selbst nicht toxisch. Sie sind die mit schädlichem A $\beta$ -Protein gefüllten „Mülleimer“. Das Mausmodell steht nun für die Erforschung neuer therapeutischer Ansätze für die Behandlung der AD zur Verfügung.

Gerd Gründer aus Aachen, stellte dar, wie Positronenemissionstomographie (PET) zur frühen Abklärung klinisch relevanter Fragestellungen genutzt werden kann, so z.B. für die Auffindung optimaler Dosierungen von Antipsychotika. Nach dem Konzept von Farde und Sedvall lässt sich aus der Dopamin-D2-Rezeptorbesetzung ableiten, dass Dosen bzw. Konzentrationen im Blut, die zu einer Dopamin-Rezeptorbesetzung von 60 bis 80% führen, mit hoher Wahrscheinlichkeit identisch sind mit den Dosen für eine optimale therapeutische Anwendung. Am Beispiel von MDL100.907 wurde verdeutlicht, wie die Behandlung der Schizophrenie mit Unterstützung durch PET verbessert werden kann. PET-Studien zeigten, dass diese Substanz ein potenter Serotoninantagonist ist. Sie wurde zur Schizophreniebehandlung entwickelt, kam jedoch wegen fehlender Wirksamkeit auf die Positivsymptomatik nicht zur Zulassung, obwohl die klinischen Studien eine signifikante und klinisch relevante Wirkung auf die depressiven Symptome der Schizophrenie gezeigt hatten. Die Nichtzulassung wurde von Gründer als Fehler bezeichnet. Es wurde als therapeutischer Fortschritt angesehen, wenn eine Substanz wie MDL100.907 verfügbar wäre, die zur Behandlung depressiver Symptome bei schizophrenen Patienten eingesetzt werden könnte.

Wolfgang Fleischhacker, Direktor der Klinik für Biologische Psychiatrie an der Medizinischen Universität Innsbruck, erläuterte Zukunftsperspektiven für die Behandlung schizophrener Patienten. Er betonte wie Gründer die Wichtigkeit der Entwicklung von Substanzen, die auf Subsyndromebene eingesetzt werden können. Fortschritte deuten sich für glutamaterge Substanzen an. Ergebnisse kleiner Studien seien viel versprechend, die Ergebnisse konnten allerdings in großen Untersuchungen nicht verifiziert werden. Als weiteres Thema wurden von Fleischhacker Frühinterventionen angesprochen. Hierzu gibt es derzeit keinen Therapiestandard. Etwa 50% von Probanden mit nachweisbaren Prodromi erkrankten später an einer Schizophrenie. Nach Fleischhacker ist von der Forschung zu

erwarten, dass genetische Tests verfügbar werden, um in der Prodromalphase spätere Patienten zuverlässig zu identifizieren und rechtzeitig zu behandeln.

Neue Wege zur Behandlung von Angsterkrankungen zeichnen sich aus Untersuchungen von Rainer Rupprecht ab. Rupprecht erforscht schon seit Jahren am Max-Planck-Institut für Psychiatrie und an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Ludwig Maximilians-Universität München die funktionelle Bedeutung der sogenannten Neurosteroiden, die im Gehirn durch die 5 $\alpha$ -Reduktase aus Gestagenen oder Corticosteroiden gebildet werden. Die Steroidmetabolite wirken allosterisch an GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren. Tierexperimentell wurde gezeigt, dass die Bildung endogener Neurosteroiden über ein Translocatorprotein stimuliert werden kann. Rupprecht fand heraus, dass durch Gabe von XBD173, ein Translocatorprotein-Agonist, auch die GABAerge Neurotransmission aktiviert werden kann und in einem Tiermodell ausgelöste Panikattacken unterdrückt werden (Rupprecht et al. 2009). Im Gegensatz zu den ebenfalls wirksamen Benzodiazepinen wurde keine Sedierung oder Toleranzbildung beobachtet. Die im Tiermodell erfolgreiche Substanz wurde dann im Humanexperiment erprobt, nämlich an Probanden, bei denen durch die Verabreichung von Cholecystokinin eine experimentelle Panikattacke ausgelöst wurde. XBD173 war auch in diesem Humanmodell wirksam. Man darf gespannt sein, ob Patienten mit einer Angsterkrankung ebenfalls auf XBD173 ansprechen.

Den Abschluss des 26. AGNP-Symposiums bildete der Vortrag von Florian Holsboer, Direktor des Max-Planck-Instituts für Psychiatrie in München, zur personalisierten Therapie in der Depressionsbehandlung. Er zeigte auf, wie eine aus pharmakogenetischen Daten und unter Berücksichtigung von epigenetischen Faktoren maßgeschneiderte optimale Depressionstherapie aussehen könnte. Seine Arbeitsgruppen haben erste geeignete genetische Faktoren identifiziert, so z.B. Genvarianten des FKBP5 oder auch des Effluxtransporters P-Glykoprotein. Nach Holsboer ist für weitere Fortschritte der individualisierten Pharmakotherapie ein stetiger Dialog zwischen Klinik und Grundlagenwissenschaften notwendig. Die AGNP bietet mit ihren Symposien ein Forum, in dem ein solcher interdisziplinärer Austausch intensiv stattfindet.

*Der Bericht wird in Heft 12/2009 von DNP – Der Neurologe und Psychiater erscheinen.*