

Schlaganfall-induzierte Immunsuppression auftreten kann, die zum erhöhten Infektionsrisiko beiträgt. Eine Abnahme der HLA-DR-Expression auf < 10 000 Moleküle/Monozyt drei Tage nach dem Schlaganfall sagte ein Versterben innerhalb der nächsten sechs Monate voraus. Die Monozytendeaktivierung korrelierte allerdings nicht mit der Schwere des Schlaganfalls (wobei zu berücksichtigen ist, dass alle Patienten mindestens einen NIHSS-Score von 12 aufwiesen). Die Studie bestätigte, dass Infektionen

die Überlebensprognose von Schlaganfall-Patienten verschlechtern: Nach sechs Monaten waren gut 40 % der Patienten, die eine Infektion erlitten hatten, verstorben, aber nur etwa 20 % der Patienten ohne Infektion. In einer größeren Phase-III-Studie soll nun geprüft werden, ob die präventive Antibiotika-Behandlung sich günstig auf die klinisch-neurologische Prognose und das Überleben von Schlaganfallpatienten auswirkt.

Antiepileptika

Ansprechen auf Levetiracetam vorhersagbar?

Möglicherweise kann in Zukunft die Epilepsie-Therapie mit Levetiracetam gezielter durchgeführt werden, indem schon frühzeitig Patienten identifiziert werden, die auf die Substanz mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht ansprechen. Grundlage ist ein Polymorphismus im Gen für das *synaptische Vesikelprotein SV2A*. SV2A ist eine, möglicherweise die wirkungsentscheidende, Bindungs-

stelle für Levetiracetam. Das dazugehörige Gen auf Chromosom 1 weist zwischen Exon 6 und Exon 7 einen G/A-Polymorphismus auf. Von 224 Epilepsie-Patienten, die auf Levetiracetam ansprachen, wiesen 92 % den Genotyp G/G auf, 8 % den Genotyp G/A. Von 140 Patienten, die nicht auf Levetiracetam ansprachen, waren nur 61 % homozygot für das G-Allel, die Genotypen G/

Depressionen

Scopolamin wirkt antidepressiv

Bei depressiven Patienten mit schlechter Prognose erwies sich der Muscarin-Rezeptorantagonist Scopolamin als schnell und anhaltend wirksames Antidepressivum mit guter Verträglichkeit. So das Ergebnis einer kleinen, randomisierten, doppelblinden, Plazebo-kontrollierten Studie.

Obwohl heute eine Reihe antidepressiver Wirkstoffe zur Verfügung steht, sprechen viele depressive Patienten nicht auf eine Therapie an. Selbst bei Patienten, deren Symptome mit Hilfe konventioneller Antidepressiva gelindert werden können, tritt die Besserung im Allgemeinen erst nach drei bis vier Wochen ein. Der Bedarf an neuen Therapeutika, welche die Depressionen schneller und wirksamer behandeln, ist deshalb groß. Das *cholinerge System* gehört zu den Neurotransmittersystemen, die vermutlich am pathophysiologischen

Mechanismus der Stimmungsstörungen beteiligt sind. Eine Erhöhung der cholinergen Aktivität durch den Cholinesterase-Hemmer Physostigmin ruft beispielsweise bei manischen Patienten mit bipolarer Störung Symptome einer Depression hervor und verstärkt diese bei Patienten mit unipolarer Depression. Verschiedene Tiermodelle weisen auch auf eine Beteiligung des *Muscarin-Systems* bei Depressionen hin.

Die Übertragung dieser Ergebnisse auf den Menschen erschien bislang jedoch äußerst fragwürdig.

Quellen

- Meisel C. Präventive antiinfektive Therapie nach akutem Schlaganfall: Die klinischen Ergebnisse der Pantheris-Studie. Neurowoche 2006, Mannheim, 21. September 2006.
- Meisel A. Schlaganfallinduzierte Immunsuppression als Ursache Schlaganfall-assoziiierter Infektionen: Die immunologischen Ergebnisse der Pantheris-Studie. Neurowoche 2006, Mannheim, 22. September 2006, Poster P448.
- Harms H, et al. Preventive antibacterial therapy in stroke – the Pantheris trial [Poster]. 46th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, 27. bis 30. September 2006.

ho

A oder A/A fanden sich bei 36 % bzw. 3 % dieser Patienten. Daraus lässt sich errechnen, dass das Vorhandensein des A-Allels für 32 % der Fälle von Nichtansprechen ursächlich ist (attributives Risiko). Träger dieses Allels wären demnach keine geeigneten Kandidaten für eine Levetiracetam-Behandlung.

Prof. Dr. Christian Elger, Bonn, Satellitensymposium „Neue Möglichkeiten und Ergebnisse: ein Update zu Levetiracetam“, veranstaltet von UCB GmbH im Rahmen des 79. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, Mannheim, 20. September 2006.

ho

In einer doppelblind, randomisiert und Plazebo-kontrolliert durchgeführten Pilotstudie, in der die Rolle des cholinergen Neurotransmittersystems bei kognitiven Symptomen in Verbindung mit einer Depression untersucht wurde, zeigte sich bei den depressiven Patienten unerwartet eine antidepressive Wirkung des Muscarin-Rezeptorantagonisten Scopolamin. Deshalb wurde in einer zweiten Studie die antidepressive Wirkung von Scopolamin näher untersucht.

Studiendesign

Durchgeführt wurde die doppelblinde, randomisierte, Plazebo-kontrollierte Cross-over-Studie zwischen Mai 2004 und Juni 2005 mit ambulanten depressiven Patienten der Klinik des National Institute of Mental Health in Bethesda. Die Patienten im Alter zwischen 18 und 50 Jahren erfüllten die Kriterien für eine

wiederkehrende uni- oder bipolare Depression. Von den 39 in Frage kommenden Patienten wurden 19 randomisiert, 18 beendeten die Studie.

In der Pilotstudie hatte sich gezeigt, dass die Schwere der Depression durch Scopolamin deutlich gelindert wurde. Die Besserung der Symptome fiel bei einer Scopolamin-Dosis von 4,0 µg/kg gegenüber Placebo am deutlichsten aus und sprach für eine stabile und schnell einsetzende antidepressive Wirkung des Muscarin-Rezeptorantagonisten.

In der Cross-over-Studie wurde den Patienten daraufhin in mehreren Sitzungen entweder Scopolamin (4,0 µg/kg) oder eine Kochsalzlösung als Placebo über 15 Minuten intravenös infundiert. Dafür wurden die Studienteilnehmer randomisiert einer Placebo/Scopolamin- oder Scopolamin/Placebo-Gruppe in folgender Reihenfolge zugeordnet:

- Drei Sitzungen mit Placebo-Infusion, gefolgt von drei Sitzungen mit Scopolamin-Infusion
- Drei Sitzungen mit Scopolamin-Infusion, gefolgt von drei Sitzungen mit Placebo-Infusion

Die Sitzungen wurden im Abstand von drei bis fünf Tagen durchgeführt.

Zur Bewertung der antidepressiven und angstlösenden Wirkung von Scopolamin wurden die Montgomery-Asberg Depression Rating Scale und die Hamilton Anxiety Rating Scale benutzt.

Studienergebnis

In der Placebo/Scopolamin-Gruppe ließ sich während der Infusion des Placebos kein signifikanter Unterschied zu den Ausgangswerten beobachten. Eine Verringerung in den Depressions- und Ängstlichkeitsskalen – im Vergleich zu Placebo – ergab sich erst nach Verabreichung von Scopolamin (jeweils $p < 0,001$). In der Scopolamin-Placebo-Gruppe wurde im Vergleich zum Ausgangswert nach der Infusion von Scopolamin eine deutliche Verringerung in den Bewertungsskalen für Depression und Ängstlichkeit festgestellt. Diese Effekte hielten auch an, als das Placebo verabreicht wurde (jeweils $p < 0,001$).

Scopolamin war gut verträglich, schwerwiegende Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet.

Fazit

Die vorliegende Arbeit, bestehend aus einer Pilotstudie und einer nach-

folgenden Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie mit Cross-over-Design, belegt die anhaltenden antidepressiven und angstlösenden Effekte des Muscarin-Rezeptorantagonisten Scopolamin. Damit wird bestätigt, dass die Hypersensibilität des cholinergen Systems in der Pathogenese von Stimmungsstörungen eine Rolle spielt. Der frühe Wirkungseintritt von Scopolamin im Vergleich zu den herkömmlichen Antidepressiva ist in Anbetracht der depressiven Stimmungslage der Patienten mit möglicher Suizidgefahr von großem Vorteil. Das optimale Verabreichungsschema und eine mögliche Langzeitanwendung von Scopolamin als Antidepressivum sollten – auch wegen möglicher Nebenwirkungen wie Verwirrung und Delirium – in Folgestudien untersucht werden.

Quelle

Furey ML, Drevets WC. Antidepressant efficacy of the antimuscarinic drug scopolamine. Arch Gen Psychiatry 2006;63:1121–9.

Dr. Barbara Ecker-Schliff,
Holzgerlingen

Antidepressiva

Höheres Suizidrisiko durch Venlafaxin?

Eine große britische Kohortenstudie ergab eine erhöhte Suizidrate bei depressiven Patienten unter Venlafaxin-Behandlung im Vergleich zu Citalopram, Fluoxetin und Dosulepin. Die Verhältnisse relativierten sich allerdings, wenn weitere Risikofaktoren für Suizidalität berücksichtigt wurden.

Ein buchstäblich lebenswichtiges Ziel der Therapie schwerer Depressionen ist die Verringerung der Suizidalität. Der Einfluss neuer Antidepressiva auf die Suizidneigung ist daher immer wieder Gegenstand eingehender Diskussionen. Eine amerikanisch-britische Forschergruppe untersuchte nun retrospektiv an einer großen britischen Kohorte die Häufigkeit von Suizidversuchen und vollendeten Suiziden unter der Thera-

pie mit verschiedenen Antidepressiva, nämlich Venlafaxin (Trevilor®), Citalopram (z. B. Cipramil®), Fluoxetin (z. B. Fluctin®) und Dosulepin (Syn. Dothiepin, z. B. Idom®). Citalopram wurde als zweiter selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer neben Fluoxetin berücksichtigt, weil es in Großbritannien im selben Jahr auf den Markt gekommen war wie Venlafaxin und deshalb vermutlich von der Ärzteschaft ähn-

Tab. 1. Inzidenzraten (95%-Konfidenzintervall) für Suizide und Suizidversuche ohne Berücksichtigung konfundierender Variablen

Antidepressivum	Inzidenzrate/1000 Personenjahre
Vollendeter Suizid	
Venlafaxin	0,64 (0,40–1,02)
Citalopram	0,26 (0,15–0,46)
Fluoxetin	0,23 (0,14–0,37)
Dosulepin	0,27 (0,14–0,52)
Erster Suizidversuch unter diesem Antidepressivum	
Venlafaxin	26,6 (24,7–28,7)
Citalopram	17,4 (16,3–18,7)
Fluoxetin	17,4 (16,4–18,4)
Dosulepin	13,0 (11,9–14,3)

lich aufgenommen und eingesetzt wurde. Ausgewertet wurden die Daten von 219 088 Patienten mit einer Depression