

Amnestische kognitive Störung

Protektiver Effekt von Lithium bei noch leichten Defiziten

In einer 12-monatigen Doppelblindstudie wurden Patienten mit einer leichten amnestischen kognitiven Störung (mild cognitive impairment, MCI) randomisiert einer Behandlung mit Lithium (0,25 bis 0,5 mmol/l) oder Placebo zugeteilt. Primäre Studienziele waren die Veränderungen kognitiver und funktionaler Testscores. Außerdem wurden die Konzentrationen der Biomarker für die Alzheimer-Erkrankung Amyloid beta 42 ($A\beta_{42}$), Gesamt-Tauprotein (T-Tau) und phosphoryliertes Tau (P-Tau) in der Zerebrospinalflüssigkeit bestimmt. Die Lithium-Behandlung führte zu einer signifikanten Abnahme von P-Tau und zu einer geringeren Verschlechterung in kognitiven Tests und Aufmerksamkeits-tests als unter Placebo.

In mehreren Studien wurde gezeigt, dass Lithium die Glykogensynthase-Kinase 3 (GSK3) in kultivierten Zellen und in Neuronen hemmt. Dieses Enzym steuert unter anderem die Phosphorylierung von Tau-Protein im Gehirn. Hyperphosphoryliertes Tau-Protein bildet die typischen helikalen Filamente in Neuronen des Gehirns von Alzheimer-Patienten. Die Zunahme von phosphoryliertem Tau und eine Abnahme von Amyloid beta 42 ($A\beta_{42}$) in der Zerebrospinalflüssigkeit sind die wichtigsten Marker für die Entwicklung einer Alzheimer-Demenz. Lithium könnte über eine Hemmung der GSK3 einen Mechanismus stören, der zur Bildung von amyloiden Plaques und der Einlagerung neurofibrillärer Strukturen führt, und damit das Fortschreiten der Erkrankung verringern oder verhindern.

In einigen Studien war die Demenzrate bei Patienten mit einer bipolaren Störung unter einer Behandlung mit Lithium geringer als unter einer anderen Therapie (mit Antidepressiva, Antikonvulsiva oder Antipsychotika). In Studien mit Alzheimer-Patienten hatte Lithium dagegen keine signifikanten Effekte auf die kognitiven Funktionen. Die Autoren der vorliegenden Studie nahmen an, dass die protektiven Effekte von Lithium bei Patienten mit einer klinisch manifesten Alzheimer-Erkrankung nicht mehr zum Tragen kommen und dass sich diese Effekte bei Personen mit einer leichten amnestischen kognitiven Störung (mild cognitive impairment,

MCI), also bei Personen mit erhöhtem Risiko einer Alzheimer-Erkrankung, am deutlichsten nachweisen lassen. Das primäre Ziel der vorliegenden Studie war daher die Untersuchung der Auswirkungen einer Langzeitbehandlung mit Lithium auf die Progression kognitiver Defizite bei Personen mit einer amnestischen MCI. Sekundäre Ziele waren die Veränderungen der Konzentration der Biomarker einer Alzheimer-Erkrankung T-Tau, P-Tau und $A\beta_{42}$.

Studiendesign

Die Einschlusskriterien waren Alter von mindestens 60 Jahren und Diagnose einer amnestischen MCI nach den Kriterien der Mayo-Klinik (z. B. Klagen über Gedächtnisschwäche, die von einem Informanten bestätigt werden, sowie Vorliegen einer für das betreffende Alter objektiven Gedächtnisstörung bei weitgehend erhaltener Kognition und normalen Alltagsaktivitäten). Ausschlusskriterium waren anhaltende psychiatrische Störungen. Der Gesamtscore im Cambridge Cognitive Test (CAMCOG) der eingeschlossenen Personen war mit $88,4 \pm 5,9$ für die Altersgruppe normal und unterschied sich nicht von dem einer Kontrollgruppe mit Personen ohne Hinweis auf eine MCI ($90,3 \pm 3,6$; $p=0,3$). Der CAMCOG besteht aus acht Bereichen (Orientierung, Sprache, Aufmerksamkeit, Wahrnehmung, praktische Fähigkeiten, Abstraktion und Kalkulation)

mit insgesamt 60 Items, der Gesamtscore kann zwischen 0 und 107 liegen. Die Patienten erhielten randomisiert und doppelblind entweder Lithium oder Placebo. Lithium wurde unter wöchentlichen Kontrollen auf Blutspiegel zwischen 0,25 und 0,5 mmol/l eingestellt. Bei diesen Lithiumspiegeln sank die GSK3-Aktivität in den Leukozyten gesunder Probanden nach 14-tägiger Behandlung um 50 %. Nach Erreichen eines stabilen Lithiumspiegels wurden die weiteren Visiten in 3-monatigen Intervallen durchgeführt.

Die kognitiven Fähigkeiten wurden mithilfe der Clinical Dementia Rating Scale (CDR) und der kognitiven Subskala der Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS-Cog) beurteilt. Gedächtnis, Aufmerksamkeit und ausführende Fähigkeiten wurden gemäß Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD), mit der Sequence of Letters and Numbers (SLN) und dem Trail Making Test (TMT) kontrolliert. Die Zerebrospinalflüssigkeit wurde durch eine Lumbalpunktion zwischen den Lendenwirbeln L3/L4 oder L4/L5 entnommen.

Ergebnisse

Insgesamt wurden 45 Personen randomisiert (Lithium: $n=23$; Placebo: $n=22$), von denen 41 die Studie nach 12 Monaten abschlossen (Lithium: $n=21$; Placebo: $n=20$).

Bei 11 Teilnehmern war die MCI bis zum Studienende zu einer Alzheimer-Erkrankung fortgeschritten (Lithium: $n=4$; Placebo: $n=7$; $p=0,2$). Bei diesen Personen waren die Konzentrationen von P-Tau und T-Tau in der Zerebrospinalflüssigkeit bereits beim Einschluss höher und die von $A\beta_{42}$ niedriger als bei den Patienten, die stabil blieben.

Alle Teilnehmer zusammengenommen (stabil gebliebene und an Alzheimer erkrankte Personen) zeigten eine leichte, aber signifikante kognitive und funktionelle Verschlechterung ($p<0,04$). Sie war jedoch unter Lithium geringer als unter Placebo. Die Scores von CDR, ADAS-Cog und SLN unterschieden sich signifikant zwischen beiden Be-

handlungsgruppen ($p=0,04$; $p=0,03$; $p=0,04$).

Bei den mit Lithium behandelten Patienten nahm die P-Tau-Konzentration im Mittel ab ($-8,9$ pg/ml), während sie unter der Placebo-Behandlung zunahm ($+5,6$ pg/ml; $p=0,02$). Die Reduktion von P-Tau war nur bei den Teilnehmern signifikant, die stabil geblieben waren ($p=0,006$). Bei den an Alzheimer Erkrankten nahm die Konzentration von P-Tau nur geringfügig ab ($p=0,9$). Die Konzentrationen von T-Tau und $A\beta_{42}$ änderten sich in keiner der beiden Gruppen signifikant.

Die hohe Abschlussrate (91 %) spricht für die gute Verträglichkeit der Behandlung. Unerwünschte Wirkungen traten in beiden Gruppen etwa gleich häufig auf (bei 58 % der Lithium- und 42 % der Placebo-Patienten; $p=0,13$). Meist handelte es sich um leichte gastrointestinale Beschwerden, die keine Behandlung erforderten.

Die Autoren schlossen aus ihrer Studie, dass Lithium bei Personen einen protektiven Effekt hat, die ein erhöhtes Risiko haben, an einer Alzheimer-Demenz zu erkranken (also bei Vorliegen einer amnestischen MCI). Die Behandlung sollte möglichst frühzeitig begonnen werden, denn sie scheint am aussichtsreichsten zu sein, wenn die Biomarker für die Erkrankung noch wenig verändert sind.

Kommentar

Trotz der geringen Kohortenstärke sprechen die Ergebnisse dafür, dass eine Lithium-Behandlung den Übergang von einer noch leichten Gedächtnisschwäche in eine Alzheimer-Demenz hemmen kann. Die Reduktion von P-Tau deutet darauf hin, dass nicht nur (vorübergehende) symptomatische Effekte eintreten, sondern dass Lithium den Krankheitsverlauf beeinflussen kann.

Es erscheint allerdings schwierig, die Erkenntnisse dieser Untersuchung im Praxisalltag umzusetzen, denn die geeigneten Patienten klagen zwar über leichte Gedächtnisstörungen, sind aber sonst im Alltagsleben kaum behindert. Der überwiegende Teil dieser Personen wird sich vermutlich noch nicht als behandlungsbedürftig betrachten und auch nicht wissen, dass eine amnestische MCI oft die Vorstufe einer Alzheimer-Erkrankung ist. Leider beschreiben die Autoren dieser Studie nicht, wie sie selbst die geeigneten Teilnehmer gefunden haben.

Quelle

Forlenza OV, et al. Disease-modifying properties of long-term lithium treatment for amnesic mild cognitive impairment: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2011;198:351–6.

*Priv.-Doz. Dr. Dieter Angersbach,
Wolfratshausen*

Multiple Sklerose

Cannabinoid-Spray zur Spastiktherapie

Die multiple Sklerose (MS) führt im Krankheitsverlauf bei den meisten Patienten zu Spastik und damit fast immer auch zu einer Beeinträchtigung der alltäglichen Aktivitäten. Nun steht für Erkrankte mit mittelschwerer bis schwerer MS-induzierter, unzureichend therapierter Spastik eine neue Add-on-Behandlung in Form eines Oromukosalsprays zur Verfügung. Das neue Fertigarzneimittel enthält Extrakte aus Hanf (*Cannabis sativa*) mit den Cannabinoiden Delta-9-Tetrahydrocannabinol und Cannabidiol. Es wurde bei einem Satellitensymposium der Firma Almirall auf dem 84. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) in Wiesbaden vorgestellt.

Mehr als die Hälfte der Patienten mit multipler Sklerose (MS) entwickeln im Laufe der Erkrankung Symptome einer Spastik. Fast alle MS-Patienten mit Spastik leiden an Begleitsymptomen der Spastik. Hierzu zählen vor allem Fatigue, Blasenstörungen, Schmerzen und Sensibilitätsstörungen, aber auch Depressionen, kognitive Störungen, Sexualfunktionsstörungen und Stuhlinkontinenz. Für eine medikamentöse Therapie der Spastik werden bisher vor

allem Baclofen, Tizanidin und Tetracepam eingesetzt.

Neues Arzneimittel

Seit Mitte des Jahres steht für Patienten mit MS-induzierter Spastik, die auf andere antispastische Medikamente nicht angemessen ansprechen, eine neue Therapieoption zur Verfügung. Das Oromukosalspray (Sativex®) enthält Extrakte aus speziell gezüchteten Hanfpflanzen (*Cannabis sativa*) mit besonders hohem

und reproduzierbarem Gehalt an den Cannabinoiden Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC) und Cannabidiol (CBD). In den USA wird die in diesem Arzneimittel enthaltene Wirkstoffkombination als Nabiximols bezeichnet, ein internationaler Freiname (INN) existiert hierfür nicht.

Nach Applikation des Sprays in der Mundhöhle werden die Cannabinoide rasch über die Mundschleimhaut resorbiert. *Delta-9-Tetrahydrocannabinol* wirkt antispastisch und schmerzlindernd, allerdings auch psychotrop. *Cannabidiol* wirkt ebenfalls analgetisch; ausgewählt wurde es aber vor allem, weil es den psychotropen Wirkungen von THC entgegenwirkt. Die Wirkung des Sprays beruht auf einer Modulation des körpereigenen Endocannabinoidsystems. Es gibt Patienten, die gut ansprechen (Responder), und solche, bei denen keine nennenswerten Verbesserungen erzielt werden (Nonresponder). Das Cannabinoid-Spray ist erstattungsfähig; es muss auf einem Betäubungsmittel-Rezept verordnet werden. Vor