

Patienten mit Mild Cognitive Impairment und Depression

SSRI verzögern den Übergang in die manifeste Alzheimer-Erkrankung

Fragestellung: Beeinflusst eine längerfristige Behandlung mit Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) den Übergang von einer leichten kognitiven Störung (MCI, mild cognitive impairment) in eine manifeste Demenz vom Alzheimer-Typ?

Hintergrund: Depressive Erkrankungen sind mit einem erhöhten Risiko für eine Alzheimer-Demenz assoziiert. Es existieren Hinweise darauf, dass Citalopram die Bildung von Amyloid-beta-Plaques inhibiert.

Bartels C, Wagner M, Wolfsgruber S et al. Impact of SSRI therapy on risk of conversion from mild cognitive impairment to alzheimer's dementia in individuals with previous depression. *Am J Psychiatry* 2018; 175: 232–41

Patienten und Methodik:

Die Daten von 755 Teilnehmern einer longitudinalen Neuroimaging-Studie, in der es um den Übergang von einer leichten kognitiven Störung zu einer Demenz vom Alzheimer-Typ ging, wurden mithilfe einer Kaplan-Meier-

Analyse ausgewertet, wobei zusätzlich eine Varianz- und Kovarianz-Analyse im Hinblick auf den ApoE4-Status und das Alter erfolgte.

Ergebnisse: Bei MCI-Patienten, die anamnestisch auch unter einer depressiven Erkrankung litten, war die längerfristige, kontinuierliche Einstellung auf ein SSRI (> 4 Jahre) mit einem signifikant verlangsamten Übergang in eine Demenz vom Alzheimer-Typ verbunden (im Durchschnitt etwa drei Jahre). Ein solcher Effekt wurde nicht beobachtet, wenn andere Antidepressiva oder SSRI nur kurzfristig verabreicht wurden, oder wenn gar keine medikamentöse antidepressive Behandlung durchgeführt worden war. Unterschiede im Hinblick auf Biomarker im Liquor wurden nicht beobachtet.

Schlussfolgerungen: Eine längerfristige Einstellung auf ein SSRI könnte den Übergang einer leichten kognitiven Störung in eine manifeste Demenz vom Alzheimer-Typ signifikant verlangsamen.

– **Kommentar** von Andreas Broocks, Schwerin

Mögliche neuroprotektive Effekte durch SSRI

Diese hochkarätige Datenanalyse war nur möglich, weil im Rahmen einer großen prospektiven Multicenter-Studie (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, ADNI) in den letzten Jahren mehr als 1.500 Teilnehmer eingeschlossen werden konnten, die an einer MCI oder einer Alzheimer-Demenz erkrankt waren (sowie zusätzlich gesunde Kontrollpersonen). Alle Studienteilnehmer wurden in jährlichen Abständen neuropsychologisch, genetisch, mit bildgebenden Verfahren sowie bezüglich möglicher Biomarker in Blut oder Liquor untersucht.

In der Diskussion befasst sich die vorliegende Publikation ausführlich mit neurobiologischen Mechanismen, die durch SSRI – nicht aber durch andere antidepressiv wirkende Substanzen – ausgelöst werden, mit der Folge einer neuroprotektiven Wirkung. So wurde in experimentellen Studien zum Beispiel eine Inhibition der Amyloid- β -1-42-Produktion beobachtet, wenn Astrozyten in vitro mit Fluoxetin behandelt wurden. Citalopram führte bei gesunden Versuchspersonen zu einer Abnahme von Amyloid- β -1-42 im Liquor. Darüber hinaus ist bekannt, dass SSRI über bestimmte antiinflammatorische Effekte verfügen und über ihre agonistische Wirkung am 5-HT₄-Rezeptor eine verstärkte Ausschüttung von Acetylcholin bewirken.

Im Unterschied zu einigen anderen Antidepressiva führen SSRI auch zu einer vermehrten Bildung von BDNF (brain derived neurotrophic factor), während verminderte BDNF-Konzentrationen sowohl bei depressiven Erkrankungen als auch bei

der Alzheimer-Demenz gemessen wurden. Wenn sich in weiteren prospektiven klinischen Behandlungsstudien reproduzieren ließe, dass durch eine kontinuierliche längerfristige Einstellung auf ein SSRI der Übergang in eine dementive Erkrankung für Jahre hinausgeschoben werden könnte, hätte dies eine enorme klinische und volkswirtschaftliche Bedeutung.

Eine solche Behandlungsempfehlung stünde nicht im Widerspruch zu aktuellen therapeutischen Empfehlungen, weil es sich immer wieder zeigt, dass das Absetzen eines Antidepressivums trotz mehrjähriger Stabilität mit einem erhöhten Risiko einer erneuten depressiven Phase verbunden ist – mit allen negativen Folgen für die Lebensqualität, den weiteren Verlauf der Depression und möglicherweise auch die frühere Manifestation einer dementiven Erkrankung.



Prof. Dr. med. Andreas Broocks,
Schwerin

Carl-Friedrich-Flemming-Klinik
HELIOS Kliniken Schwerin
E-Mail: andreas.broocks@helios-gesundheit.de