

## **4 Indikatoren zentraler Neurotransmission als Therapieprädiktoren**

Die Wichtigkeit von Therapieprädiktoren für die Pharmakotherapie vieler psychiatrischer Störungen ist durch die lange Latenz bis zum Wirkeintritt (3-12 Wochen) der Therapie begründet. Bei Depressionen ist zudem der Anteil der Non-Responder nach 4wöchiger Therapie mit einem bestimmten Antidepressivum etwa 1/3. Unter der Vorstellung, dass die Pathophysiologie dieser Patienten durch den Wirkmechanismus des Antidepressivums nicht normalisiert wird (beispielsweise Noradrenalin Dyfunktion aber Therapie mit SSRI), wäre ein Prädiktor von Nutzen. Ein Indikator der individuellen Pathophysiologie könnte demnach die Wahl des passenden Antidepressivums ermöglichen. Hierdurch könnte eine mindestens 4wöchige Behandlung ohne Response mit ihren Nebenwirkungen vermieden werden. Prädiktoren sind daher medizinisch und gesundheitsökonomisch interessant.

### **4.1 Die LA als Prädiktor der antidepressiven Wirkung von SSRI**

In der Erforschung der zentralen Transmitter nehmen die Serotoninhypothese und die Noradrenalinhypothese der Depression eine zentrale Rolle ein (Delgado 2000; Ressler & Nemeroff 1999). Dementsprechend besitzen nahezu alle zugelassenen antidepressiv wirksamen Pharmaka einen serotonergen und/oder noradrenergen Wirkmechanismus. Eine klinische Bedeutung haben die Indikatoren durch die angenommene prädiktive Funktion in der Pharmakotherapie. In der Behandlung eines einzelnen depressiven Patienten ist eine bedeutende Frage, welcher der verschiedenen Wirkmechanismen der Antidepressiva den individuell günstigsten Effekt erzielt. So wird beispielsweise durch SSRI eine Steigerung der Serotonin Aktivität angenommen (Vaswani et al. 2003). Unter der Vorstellung, dass depressive Patienten mit einer verminderten serotonergen Aktivität günstig auf ein Antidepressivum mit serotonerger Wirkmechanismus respondieren, wurde eine Untersuchung zur Messung des serotonergen Systems bei depressiven Patienten durchgeführt (siehe Kapitel 2.1.2). Bei 29 Patienten mit rezidivierender depressiver Störung wurde die LA vor der Behandlung mit SSRI (Paroxetin oder Sertralin) untersucht (Gallinat et al. 2000). Die Patienten waren hinsichtlich Antidepressiva unmediziert. Bei 8 Patienten wurde das Antidepressivum (ausschließlich nicht-SSRI) mindestens 2 Tage vor der Messung der LA abgesetzt. Die Patienten wurden anhand des Medians der LA in zwei Gruppen unterteilt. Die Response war definiert als eine mindestens 50%tige Abnahme des initialen Scores in der Hamilton Scale for Depression (HAM-D)(Hamilton 1967) nach 4 Wochen. In der Gruppe mit hoher LA, welche mit einer niedrigen serotonergen Neurotransmission assoziiert wird, fanden sich signifikant mehr Responder auf die 4wöchige Therapie mit SSRI als in der Gruppe mit niedriger LA. Der günstigere Verlauf der Patienten mit hoher LA zeigte sich nach 4 Wochen in einem statistisch signifikant niedrigerem HAM-D Score gegenüber den Patienten mit niedriger LA. In einer logistischen Regression konnte außer der LA kein getesteter Faktor (Alter, Geschlecht, Dauer der depressiven Episode, Anzahl der depressiven Episoden und initialer HAM-D Score) den Therapieverlauf vorhersagen.

Die daran anschließende Frage ist, ob die Patienten mit niedrigerer LA und schlechterem Verlauf unter SSRI unter Noradrenalin-Wiederaufnahme Hemmern einen günstigeren Therapieeffekt gehabt hätten. Erste Daten zu dieser Frage

zeigen, dass dieser Zusammenhang besteht (Juckel, persönliche Kommunikation, Berlin 2004). Wenn diese Ergebnisse repliziert werden, kann die LA als praktisch anwendbares Entscheidungskriterium bei der Auswahl des Antidepressivums dienen.

#### **4.2 P300 als Prädiktor der antipsychotischen Pharmakotherapie**

Nur wenige Studien untersuchten den Zusammenhang zwischen der P300-Amplitude und dem klinischen Outcome bei schizophrenen Patienten unter antipsychotischer Therapie. In einer zweijährigen Katamnese zeigten Patienten mit neu auftretenden Spätdyskinesien eine signifikant niedrige P300 Amplitude im Vergleich zu Patienten ohne Spätdyskinesien (Hegerl et al. 1995). Eine niedrige Amplitude prädiziert eine non-Response der Positiv-Symptomatik auf Neuroleptika (Ford et al. 1994). Auch bei somato-sensibel evozierter P300 zeigte sich bei niedriger Amplitude eine schlechte Prognose (Saletu et al. 1971). Vereinbar hiermit haben Patienten mit zykliden Psychosen nach der Klassifikation von Leonhard (Leonhard 1986), welche typischerweise eine günstige Langzeit-Prognose zeigen, keine verminderte P300 Amplitude (Strik et al. 1993).

In einer eigenen Untersuchung zur P300 Amplitude bei schizophrenen Patienten (Gallinat et al. 2001) zeigte sich kein signifikanter Unterschied der Amplituden vor Therapiebeginn zwischen den Respondern (50%ige Verbesserung der Positivsymptome, n=8) und Non-Respondern (n=9; p=0.087) auf eine 4wöchige Behandlung mit Clozapin oder Olanzapin. Nominell zeigte sich für die Responder sogar einer etwas niedrigere Amplitude gegenüber den Non-Respondern, was den bisherigen Untersuchungen widerspricht (s.o.). Bedenkt man jedoch die Vielzahl der moderierenden Variablen der P300, beispielsweise das Ausmaß der Positivsymptome, den Messzeitpunkt im Krankheitsverlauf, die vorangegangene Medikation und andere (Gallinat et al. 2001), so ist vor dem Hintergrund der geringen Fallzahl keine abschließende Aussage zulässig.