

“The muscarinic-cholinergic system as a target in the treatment of depressive or manic episodes in bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis”, McCaffrey et al., 2021, Journal of Affective Disorders Report.

Fragestellung: Welche Bedeutung hat das muscarinerg-cholinerge System für die Behandlung depressiver und manischer Episoden?

Hintergrund: Das cholinerge System könnte – direkt oder durch Interaktion mit anderen Transmittersystemen – an der Entstehung depressiver und manischer Episoden beteiligt sein. Für muscarinerge Anticholinergika (z.B. Scopolamin oder Biperiden) konnte in einigen Studien eine anti-depressive Wirkung nachgewiesen werden. Für den Acetylcholinesterasehemmer Physostigmin wurden gegenteilige Effekte berichtet: er soll eine bestehende, depressive Symptomatik verstärken und manische Episoden abschwächen.

Patienten und Methodik: Metanalyse klinischer Studien zu den Effekten von Scopolamin (7 Studien) und Biperiden (2 Studien) auf die Stimmung (insgesamt 322 Proband*innen). Neben rein depressiven Stichproben wurden in einigen Studien auch gemischte Stichprobe berücksichtigt, welche Patient*innen mit einer bipolaren oder depressiven Erkrankung einschlossen. Keine der Studien untersuchte eine reine Gruppe von Patient*innen mit einer bipolaren Störung. Studien mit Physostigmin eigneten sich nicht für eine Metaanalyse.

Ergebnisse: Die Gabe von Scopolamin (nicht aber Biperiden) führte zu einer signifikanten Reduktion von Depressionssymptomen (SMD = -0.95 , $p < .001$, 95% CI = $[-1.49, -.42]$), insbesondere wenn es intravenös verabreicht wurde (SMD = -1.13 , $p < .001$, 95% CI = $[-1.61, -.66]$). Anti-depressive Effekte traten dabei bereits innerhalb von 3-5 Tagen ein. Bei der Analyse von gemischten klinischen Gruppen (Patient*innen mit einer bipolaren *oder* depressiven Erkrankung) waren die Effekte stärker als in rein depressiven Gruppen – jedoch erneut nur bei intravenöser Gabe von Scopolamin.

Schlussfolgerungen: Scopolamin könnte ein effektives und schnell-wirksames Mittel bei depressiven Episoden sein, v.a. wenn diese im Rahmen einer bipolaren Störung auftreten. Weitere Studien sind notwendig, um die Bedeutung des cholinerg-muscarinergen Systems für die Behandlung der Depression final einschätzen zu können.

Abschließender Kommentar: Bereits seit den 1970er Jahren wird gelegentlich die These diskutiert, dass auch Anticholinergika in der Behandlung der Depression wirksam sein könnten. In der Einleitung stellen die Autoren pharmakologische und physiologische Evidenzen zusammen, die diese Annahme stützen. Die anschließende klinische Überprüfung dieser These weist jedoch Schwächen auf, die v.a. der dürftigen bestehenden Datenlage geschuldet sind. So konnten nur sehr wenige systematische Untersuchungen in die Meta-Analyse eingeschlossen werden. Einige der eingeschlossenen Studien stammten zudem noch aus den 1970er / 80er Jahren, wiesen gewisse methodische Mängel auf und basierten auf sehr kleinen Stichproben. Entsprechend fallen die statistisch validen Schlussfolgerungen der Studie eher dünn aus und konzentrieren sich v.a. auf einen schnell wirkenden, anti-depressiven Effekt von Scopolamin. Der direkte Bezug zur bipolaren Störung im Titel erscheint jedoch nicht ganz zutreffend. Zwar legen bisherige Studien theoretisch nahe, dass cholinerge Präparate die Stimmung in beide Richtungen (depressiv und manisch) beeinflussen können, die bisherige Datenlage liefert jedoch keine rein bipolaren Patientengruppen, an denen diese These wissenschaftlich überprüft werden könnte. Die erfolgte Analyse gemischter Stichproben lässt

lediglich eine Annäherung an die Frage zu, ob Patient*innen mit einer bipolaren Erkrankung besonders von Anticholinergika profitieren könnten. So lässt sich aus dieser ersten Metaanalyse vor allem ableiten, dass ein großer Bedarf an weiteren klinischen Studien besteht, um die bisherigen, vielversprechenden Hinweise auf die Wirksamkeit einer Depressionsbehandlung mit Anticholinergika valide untersuchen zu können.

Stand: 06/22