

Systematische Literaturanalyse über die Wirksamkeit und Sicherheit von cholinergen Medikamenten bei kognitiven Defiziten nach einem Schädel-Hirn-Trauma

B. Husemann

Neurologische Klinik Bad Aibling

Zusammenfassung

Ein Schädel-Hirn-Trauma ist eine häufige Ursache für bleibende kognitive Defizite. Als Ursache für die kognitiven Defizite nach einem SHT wurde die »cholinerge Hypothese« postuliert. Diese besagt, dass Acetylcholin ein notwendiger Neurotransmitter für normale kognitive Vorgänge ist, dass die kognitiven Defizite durch ein SHT zumindest teilweise durch einen Mangel an Acetylcholin bedingt sind und dass die medikamentöse Anhebung des Acetylcholins im Gehirn die kognitiven Defizite verringert.

Um einen Hinweis für die Wirksamkeit von Medikamenten, die Acetylcholin im Gehirn erhöhen, in der Literatur zu finden, wurde eine systematische Literaturanalyse durchgeführt. Die Recherche ergab 1.492 Artikel, durch Selektion anhand eines Entscheidungsbaumes ergaben sich 25 relevante Artikel. Es wurden ausschließlich Artikel veröffentlicht, die einen Zusammenhang zwischen Wirksamkeit des Medikamentes und Verbesserung der Kognition darlegten, d. h. dass ein »Publication bias« vorliegt. 6 von den 25 relevanten Artikeln entsprechen der Evidenz-Klasse II (modifiziert nach *Neugebauer*) mit parallelem Gruppen-Design und randomisierter Zuordnung. Keine der Studien entspricht den Consort-Kriterien. Eine Studie zeigt einen signifikanten Effekt zugunsten der Therapie mit Donepezil.

Es müssen weitere Studien durchgeführt werden, um die Wirksamkeit und Sicherheit von pharmakologischen Interventionen zur Anhebung von Acetylcholin im Gehirn auf kognitive Defizite zu beurteilen.

Schlüsselwörter: Schädel-Hirn-Trauma, Acetylcholin, kognitive Defizite, systematische Literaturanalyse

Systematic review about the effectiveness and safety of cholinergic drugs for cognitive impairment after traumatic brain injury

B. Husemann

Abstract

Frequently a traumatic brain injury is a cause for enduring cognitive deficits. As a cause of the cognitive deficits the »cholinergic hypothesis« had been postulated.

According to this, acetylcholine is an essential neurotransmitter for normal cognitive function, the cognitive deficits after a traumatic brain injury are at least partly caused by a reduction of acetylcholine and raising acetylcholine transmitter in the brain by drugs leads to better cognitive function.

A systematic review had been done to find indications for the effectiveness of drugs raising the acetylcholine transmitter in the brain on cognitive functions. The data recall revealed 1492 articles. According to a decision tree 25 articles arose to be relevant. Only articles with a positive connection between effectiveness of the drug and improvement of cognitive function have been published. Therefore a publication bias seems to be existent.

6 of the 25 articles showed evidence class II (according to *Neugebauer* modified) with parallel groups and randomised group assignment. None of the studies met the consort criteria. One study showed a significant effect in favour of donepezil. It is necessary to accomplish further studies to estimate the effectiveness and safety of pharmacological interventions increasing acetylcholine in the brain on cognitive functions.

Key words: traumatic brain injury, acetylcholine, cognitive deficits, systematic review

Einleitung

In Deutschland erleiden ca. 225 von 100.000 Einwohnern ein Schädel-Hirn-Trauma (SHT) [24]. Etwa 80% davon entsprechen einem leichten, 10% einem mittelschweren und weitere 10% einem schweren SHT [8]. Ein schweres SHT liegt dann vor, wenn der initiale Glasgow-Coma-Score (GCS) 3–8 beträgt bzw. die Bewusstlosigkeit länger als 24 Stunden anhält, ein mittelschweres SHT liegt vor, wenn der initiale GCS 9–13 beträgt oder die Bewusstlosigkeit zwischen 1 und 24 Stunden anhält [8].

Das SHT ist eine häufige Ursache für bleibende kognitive Defizite. 60% der Patienten sind drei Jahre nach einem mittelschweren oder schweren SHT noch nicht in ihr altes Arbeitsumfeld zurückgekehrt, 55% der Patienten haben kognitive Defizite [9]. Demnach sind kognitive Defizite ein behandlungsbedürftiges medizinisches Problem nach einem schweren Schädel-Hirn-Trauma.

Als Ursache für die kognitiven Defizite nach einem SHT wurde die »cholinerge Hypothese« postuliert [10]. Diese besagt:

1. Acetylcholin ist ein notwendiger Neurotransmitter für normale kognitive Vorgänge, insbesondere in den Bereichen Aufmerksamkeit und Gedächtnis.
2. Ein SHT verursacht einen Mangel an Acetylcholin. Dieser Mangel ist zumindest z.T. Ursache für die kognitiven Defizite.
3. Die pharmakologische Anhebung des Acetylcholins nach dem SHT führt zu einer Verbesserung der Kognition.

Beim gesunden Menschen führen anticholinerge Medikamente zu einer Verschlechterung von kognitiven Prozessen, insbesondere von Aufmerksamkeit und Gedächtnis [6, 12, 22, 25], wohingegen cholinerge Medikamente zu einer Verbesserung führen [4, 18].

Substanzdefekte im cholinergen System sowohl post mortem als auch in MRI-Untersuchungen [7, 19, 20, 23] und elektrophysiologische Veränderungen [1, 2, 3] nach einem SHT lassen einen Mangel von Acetylcholin annehmen.

Interessant für den Kliniker wird die cholinerge Hypothese jedoch erst dann, wenn auch der dritte Teil der Hypothese zutrifft, d.h. die pharmakologische Anhebung des Acetylcholins nach einem SHT zu einer Verbesserung der kognitiven Defizite führt.

Es gibt vier Gruppen von Medikamenten, mit denen potentiell der gewünschte Effekt erzielt werden kann:

- Beeinflussung des geschwindigkeitsbestimmenden Schrittes der Acetylcholinsynthese durch Bereitstellung des Substrates z.B. in Form von CDP-Cholin oder Lecithin,
- Rezeptor-Agonisten, z.B. Nikotin oder Muscarin,
- Beeinflussung der Freisetzung aus den Vesikeln durch z.B. Pyritinol
- und eine Abbauphemmung des Acetylcholins im synaptischen Spalt durch z.B. Physostigmin, Donepezil, Rivastigmin oder Galantamin.

Um einen Hinweis für die Wirksamkeit der o.g. Medikamente in der Literatur zu finden, wurde eine systematische Literaturanalyse durchgeführt und im vorliegenden Artikel zusammenfassend dargestellt.

Methoden

Eine DIMDI-Smart Search mit folgenden Datenbanken ab 1966 wurde durchgeführt:

DAHTA-Datenbank, Deutsches Ärzteblatt, ETHMED, FSTA, GeroLit, gms, gms Meetings, Karger-Verlagsdatenbank, Kluwer-Verlagsdatenbank, LWW-Verlagsdatenbank, MEDIKAT, MEDLINE, MEDLINE Alert, Springer-Verlagsdatenbank, Springer-Verlagsdatenbank PP, Thieme-Verlagsdatenbank, VVFM.

Folgende Schlüsselwörter wurden verwendet: brain injury*, head injury*, brain damage, tbi, traumatic brain injury*, *choline* in TW und MeSH.

Des Weiteren wurde von Hand nach Zitaten von Schlüsselautoren und Schlüsselartikeln gesucht.

Ergebnisse

Die Recherche ergab 1.492 Suchergebnisse am 6. April 2005. Diese wurden nach dem Entscheidungsbaum (Abb. 1) abgesehen.

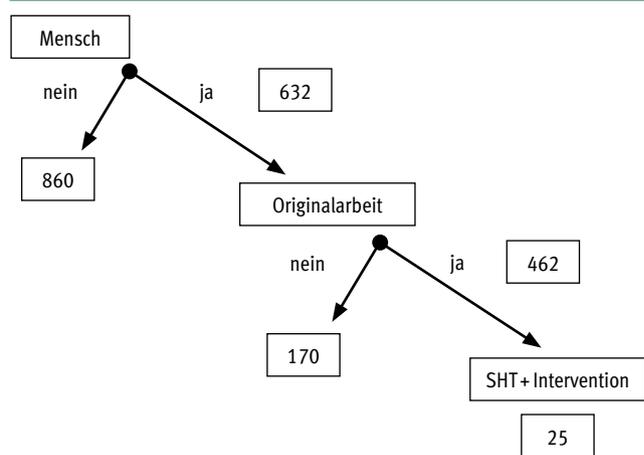


Abb. 1: Entscheidungsbaum, nach dem die 1.492 Ergebnisse der Recherche nach relevanten Artikeln abgesucht wurden

Die 25 verbleibenden Artikel wurden anhand ihres Evidenzgrades in sechs verschiedene Kategorien eingeteilt (Tab. 1, modifiziert nach Neugebauer [21]), und graphisch nach der Anzahl der Studienteilnehmer aufgetragen (siehe Abb. 2).

Auffällig ist, dass ausschließlich positive Publikationen für die Wirksamkeit veröffentlicht wurden, d.h. es ist zu vermuten, dass ein »publication bias« vorliegt. Sechs der Publikationen [5, 13, 14, 15, 16, 26] entsprechen der Evidenzklasse II mit parallelem Gruppensdesign und randomisierter Gruppenzuordnung. Drei wesentliche Gütekriterien einer klinischen Studie, die nach den Consort Kriterien [11] in

Evidenzgrad	Art der Evidenz
I	Metaanalyse
II	Randomisierte-kontrollierte Studie
III	Kontrollierte klinische Studie – mit paralleler Kontrollgruppe – mit historischer Kontrollgruppe
IV	Fall-Kontroll-Studie
V	Fallserie ohne Kontrollgruppe
VI	Expertenmeinungen, Case Report, nicht klinische Forschung

Abnahme d. Risikos einer Fehlentscheidung

Tab. 1: Evidenzhierarchie modifiziert nach Empfehlungen des Oxford Centre for Evidence-based Medicine

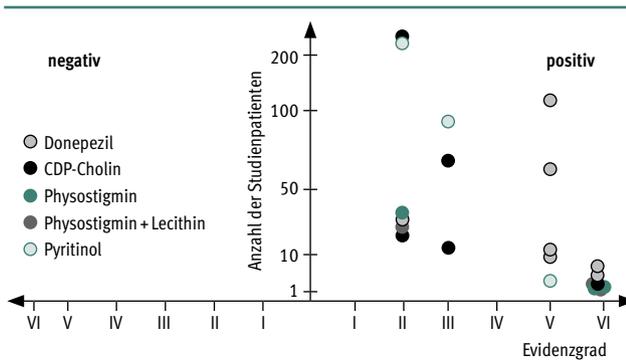


Abb. 2: Studienübersicht in Analogie zu einem Funnel-Plot der Cochrane Collaboration. Aufgetragen sind die 25 Studien, die das Ergebnis der systematischen Recherche waren, anhand der Evidenzhierarchie und der Anzahl der Studienteilnehmer.

Studien ID	verdeckte Randomisation	Verblindung	Intention-to Treat	notwendige Daten dargestellt?
○ Kitamura 1981	n. berichtet	ja	n. berichtet	nein
● Levin 1986	n. berichtet	ja	n. berichtet	ja
● Levin 1991	n. berichtet	ja	n. berichtet	nein
● Maldonado 1991	n. berichtet	n. berichtet	n. berichtet	nein
● Cardenas 1994	n. berichtet	ja	n. berichtet	nein
○ Zhang 2004	ja	ja	n. berichtet	ja

Tab. 2: Darstellung von wichtigen Gütekriterien der sechs randomisierten Studien mit parallelem Gruppensdesign

○ Pyritinol, ● Physostigmin + Lecithin, ● Physostigmin, ● CDP-Cholin, ○ Donepezil

Study or sub-category	Treatment		Control		Weight %
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	
Levin 1986	8	28,00 (42,30)	8	25,80 (29,40)	12,10
Zhang 2004	9	95,40 (13,50)	9	73,60 (13,50)	87,90

or sub-category	95% CI	95% CI
Levin 1986		2,20 [-33,50; 37,90]
Zhang 2004		21,80 [9,33; 34,27]

-100 -50 0 50 100
Favours control Favours treatment

Abb. 3: Effektgröße berechnet für die Veränderung des verbalen Gedächtnisses aufgrund einer Intervention mit Donepezil bzw. Physostigmin + Lecithin, dargestellt als Forrest-Plot

einer Publikation beschrieben werden sollten, die verdeckte Randomisierung (concealed allocation), die Verblindung und »Intention-to treat«, sind in Tabelle 2 für die sechs Studien der Evidenz-Klasse II zusammengestellt. Keine der Studien entspricht den Empfehlungen des Consort-Statements [17], nur bei einer Studie wurde die verdeckte Randomisation beschrieben [26] und nur bei zwei Studien war es mit Hilfe der zur Verfügung gestellten Information möglich, eine Effektgröße zu berechnen. Nur die Studie von Zhang et al. [26] zeigt einen signifikanten Effekt zugunsten der Therapie mit Donepezil (siehe Abb. 3).

Diskussion

Die vorliegende Untersuchung zeigt, dass die cholinerge Hypothese als Ursache für kognitive Defizite bereits eine weitverbreitete Theorie ist, die schon vielfach untersucht wurde. Sechs randomisierte Studien wurden durchgeführt, um die Wirksamkeit von Medikamenten zur Verbesserung von kognitiven Defiziten zu belegen. Von allen Autoren wurde die Therapie positiv bewertet. Allerdings konnte nur eine Studie einen signifikanten Effekt für Donepezil zeigen [26]. Insgesamt ist die Qualität der Studien und die Anzahl der untersuchten Patienten jedoch viel zu gering, um eine verlässliche Entscheidung zugunsten oder gegen eines der Medikamente bei kognitiven Defiziten aufgrund eines SHT zu treffen. Weitere Studien mit gutem Studiendesign und größeren Patientenzahlen sind erforderlich.

Zusammenfassung

Kognitive Defizite sind ein behandlungsbedürftiges medizinisches Problem. Es gibt Hinweise darauf, dass die Ursache der Defizite zumindest zum Teil eine Veränderung im cholinergen System ist. Es müssen weitere Studien durchgeführt werden, um die Wirksamkeit und Sicherheit von pharmakologischen Interventionen zur Anhebung von Acetylcholin im Gehirn auf kognitive Defizite zu beurteilen.

Literatur

- Arciniegas B, Adler L, Topkoff J, Cawthra E, Filley CM, Reite M: Attention and memory dysfunction after traumatic brain injury: cholinergic mechanisms, sensory gating, and a hypothesis for further investigation. Brain injury 1999; 13 (1): 1-13
- Arciniegas B, Held K, Wagner P: Cognitive impairment following traumatic brain injury. Current Treatment Opinions in Neurology 2002; 4: 43-57
- Arciniegas B, Topkoff JL: Applications of the p50 evoked response to the evaluation of cognitive impairments after traumatic brain injury. Phys Med Rehabil Clin N Am 2004; 15: 177-203
- Bentley P, Vuilleumier P, Thiel CM, Driver J, Dolan RJ: Cholinergic enhancement modulates neural correlates of selective attention and emotional processing. NeuroImage 2003; 20 (1): 58-70
- Cardenas DD, McLean A, Farrell-Roberts L, Baker L, Brooke M, Haselkorn J: Oral physostigmine and impaired memory in adults with brain injury. Brain Injury 1994; 8 (7): 579-587
- Curran HV, Pooviboonsuk P, Dalton JA, Lader MH: Differentiating the effects of centrally acting drugs on arousal and memory: an event-related potential study of scopolamine, lorazepam and diphenhydramine. Psychopharmacology 1998; 135 (1): 27-36

7. Dewar D, Graham DI: Depletion of coline acetyltransferase but preservation of M1 and M2 muscarine receptor binding sites in temporal cortex following head injury: a preliminary human postmortem study. *J Neurotrauma* 1996; 13: 181-187
8. Diener HC (Hrsg): Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 2. überarbeitete und erweiterte Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2003
9. Dikmen SS, Machamer JE, Powell JM, Temkin NR: Outcome 3 to 5 years after moderate to severe traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2003; 84: 1449-1457
10. Gallagher M, Colombo PJ: Aging: The cholinergic hypothesis of cognitive decline. *Current Opinion in Neurobiology* 1995; 5: 161-168
11. Katrak P, Bialocerkowski AE, Massy-Westropp N, Kumar VSS, Grimmer KA: A systematic review of the content of critical appraisal tools. *BMC Medical Research Methodology* 2004; 4: 22
12. Kikuchi M, Wada Y, Nanbu Y, Nakajima A, Tachibana H, Takeda T, Hashimoto T: EEG Changes following scopolamine administration in healthy subjects – Quantitative analysis during rest and photic stimulation. *IPEG* 1999; 39: 219-226
13. Kitamura K: Therapeutic effects of pyritinol on sequelae of head injuries. *J Int Med Res* 1981; 9: 215-221
14. Levin H: Treatment of postconcussional symptoms with CDP-choline. *Journal of Neurological Sciences* 1991; 103: 39-42
15. Levin H, Peters BH, Kalisky Z, High WM, Laufen A, Eisenberg HM, Morrison DP, Gary HE: Effects of oral physostigmine and lecithin on memory and attention in closed head-injured patients. *Central Nervous System Trauma* 1986; 3 (4): 333-342
16. Maldonado V, Perez JB, Escario JA: Effects of cdp-choline on the recovery of patients with head injury. *Journal of Neurological Sciences* 1991; 103: 15-18
17. Moher D, Schulz KF, Altman DG: Das Consort Statement: Überarbeitete Empfehlungen zur Qualitätsverbesserung von Reports randomisierter Studien im Parallel-Design. *Dtsch Med Wochenschr* 2004; 129: T16-T20
18. Mumenthaler MS, Yesavage JA, Taylor JL, O'Hara R, Friedman L, Lee H, Kraemer HC: Psychoactive drugs and pilot performance: a comparison of nicotine, donepezil, and alcohol effects. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28 (7): 1366-73
19. Murdoch I, Graham JN, Dewar D: Nucleus basalis of Meynert pathology in the human brain after fatal head injury. *Journal of Neurotrauma* 2002; 19 (2): 279-284
20. Murdoch I, Perry EK, Court JA, Graham DI, Dewar D: Cortical Cholinergic Dysfunction After Human Head Injury. *Journal of Neurotrauma* 1998; 15 (5): 295-305
21. Neugebauer E, Mutschler W, Claes L: Von der Idee zur Publikation. Eine Anleitung zum erfolgreichen wissenschaftlichen Arbeiten. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2004
22. Pomara N, Willoughby LM, Wesnes K, Sidtis JJ: Increased anticholinergic challenge-induced memory impairment associated with the APOE-epsilon4 allele in the elderly: a controlled pilot study. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29 (2): 403-9
23. Salmond CH, Chatfield DA, Menon DK, Pickard JD, Sahakian BJ: Cognitive sequelae of head injury: involvement of basal forebrain and associated structures. *Brain* 2005; 128: 189-200
24. Statistisches Bundesamt (Hrsg): Statistisches Jahrbuch 2003. Wiesbaden 2003
25. Wezenberg E, Verkes RJ, Sabbe BGC, Ruigt GSF, Hulstijn W: Modulation of memory and visuospatial processes by biperiden and rivastigmine in elderly healthy subjects. *Psychopharmacology* 2005, Electronic Publication
26. Zhang L, Plotkin R, Wang G, Sandel E, Lee S: Cholinergic augmentation with donepezil enhances recovery in short-term memory and sustained attention after traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2004; 85: 1050-1055

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Britta Husemann
Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin
Johannes-Gutenberg Universität Mainz
Obere Zahlbacher Str. 67
55131 Mainz
e-mail: husemann@uni-mainz.de