

## **Kognitive Dysfunktion bei Depression – Ein neues Behandlungsziel**

Diese Fortbildungsmaßnahme wird durch einen unabhängigen Fortbildungszuschuss von Lundbeck, Inc., gefördert.



[www.medscape.org/collection/mdd05](http://www.medscape.org/collection/mdd05)

Diese Schulung ist für ein internationales Publikum von nicht-US-amerikanischen medizinischen Fachkräften gedacht, insbesondere Allgemeinmediziner, Psychiater und Neurologen, die an der Behandlung von Patienten mit Depression (Major Depressive Disorder, MDD) beteiligt sind.

Das Ziel dieser Schulung ist, das Bewusstsein für neue Erkenntnisse hinsichtlich der Auswirkungen kognitiver Dysfunktion bei Patienten mit MDD am Arbeitsplatz sowie für neue Daten über Behandlungsmöglichkeiten und neurokognitive Erkenntnisse zu schärfen.

Die Teilnehmerinnen und Teilnehmer sollen nach dem Abschluss der Schulung in der Lage sein:

- Die Auswirkungen von Depression am Arbeitsplatz, einschließlich depressionsbedingter kognitiver Beeinträchtigung, zu diskutieren.
- Die sich aus Studien zur Neurobildung ergebenden Fortschritte hinsichtlich des Verständnisses von Depression zu erkennen.
- Die jüngsten klinischen Erkenntnisse zu Antidepressiva zu verstehen, die sich aus Studien zur Bewertung kognitiver Symptome bei Depression ergeben haben.

### Informationen über Autoren/Fakultätsmitglieder und Offenlegungserklärungen

WebMD Global verlangt von jeder Person, die an Fortbildungsangeboten beteiligt ist und deren Inhalt beeinflussen kann, alle finanziellen Beziehungen der vergangenen 12 Monate, die einen Interessenkonflikt darstellen könnten, offenzulegen.

#### Gesprächsleiter:

**Prof. Dr. med. Siegfried Kasper**, Universitätsprofessor und Leiter der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Medizinischen Universität Wien, Österreich

**Prof. Siegfried Kasper** hat folgende relevante finanzielle Beziehungen offengelegt:

Hat als Berater oder Gutachter agiert für: Angelini; Bristol-Myers Squibb Company; GlaxoSmithKline; Janssen Pharmaceuticals Products, L.P.; Eli Lilly and Company; Lundbeck, Inc.; Merck Sharp & Dohme Corp.; Organon International Inc.; Pfizer Inc; Pierre Fabre; Schwabe Pharmaceuticals; Sepracor Inc.; SERVIER; Takeda Pharmaceuticals North America, Inc.

Hat als Referent oder als Mitglied eines Referenten-Büros agiert für: Angelini; AstraZeneca Pharmaceuticals LP; Bristol-Myers Squibb Company; GlaxoSmithKline; Janssen Pharmaceuticals Products, L.P.; Lundbeck, Inc.; Merck Sharp & Dohme Corp.; Organon International Inc.; Pierre Fabre; Schwabe Pharmaceuticals; SERVIER; Takeda Pharmaceuticals North America, Inc.

Hat finanzielle Mittel für klinische Forschung erhalten von: Lundbeck, Inc.

Dr. Kasper beabsichtigt, den **nicht-zugelassenen** Gebrauch von Arzneimitteln, mechanischen Geräten, Biologika oder Diagnostika zu diskutieren, die von der EMA *zugelassen* sind.

#### UND

Dr. Kasper beabsichtigt, in der Prüfung befindliche Arzneimittel, mechanische Geräte, Biologika oder Diagnostika zu diskutieren, die von EMA *nicht zugelassen* sind.

**Diskussionsteilnehmer:**

**Bernhard T. Baune, MD, PhD, MPH**, Professor und Lehrstuhlinhaber für Psychiatrie; Leiter der Abteilung für Psychiatrie an der Medizinischen Fakultät am Royal Adelaide Hospital der Universität Adelaide in Südastralien, Australien

**Bernhard T. Baune, MD, PhD, MPH**, hat folgende relevante finanzielle Beziehungen offengelegt:  
Hat als Berater oder Gutachter agiert für: Lundbeck, Inc.

Hat als Referent oder als Mitglied eines Referenten-Büros agiert für: AstraZeneca Pharmaceuticals LP; Bristol-Myers Squibb Company; Lundbeck, Inc.; Pfizer Inc; SERVIER; Wyeth Pharmaceuticals Inc.

Hat finanzielle Mittel für klinische Forschung erhalten von: National Health and Medical Research Council, Australia

Dr. Baune beabsichtigt, den **nicht-zugelassenen** Gebrauch von Arzneimitteln, mechanischen Geräten, Biologika oder Diagnostika zu diskutieren, die von der EMA *zugelassen* sind.

**UND**

Dr. Baune beabsichtigt, in der Prüfung befindliche Arzneimittel, mechanische Geräte, Biologika oder Diagnostika zu diskutieren, die von der EMA *nicht zugelassen* sind.

**Catherine Harmer, DPhil**, Direktorin des Laboratoriums für Psychopharmakologie und Emotionsforschung an der Abteilung für Psychiatrie der Universität Oxford, Großbritannien

**Catherine Harmer, DPhil**, hat folgende relevante finanzielle Beziehungen offengelegt:

Hat als Beraterin oder Gutachterin agiert für: Lundbeck, Inc.; P1vital

Hat als Referentin oder als Mitglied eines Referenten-Büros agiert für: Lundbeck, Inc.

Hat finanzielle Mittel für klinische Forschung erhalten von: Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C.; Lundbeck, Inc.; UCB S.A.

Besitzt Aktien, Aktienoptionen oder Schuldverschreibungen von: Oxford Psychologists Ltd.

Dr. Harmer beabsichtigt **nicht**, den **nicht-zugelassenen** Gebrauch von Arzneimitteln, mechanischen Geräten, Biologika oder Diagnostika zu diskutieren, die von der EMA *zugelassen* sind.

**UND**

Dr. Harmer beabsichtigt **nicht**, in der Prüfung befindliche Arzneimittel, mechanische Geräte, Biologika oder Diagnostika zu diskutieren, die von der EMA *nicht zugelassen* sind.

**Josep Maria Haro, MD, PhD**, Leiter der Abteilung für Aus- und Weiterbildung, Forschung und Innovation am Parc Sanitari Sant Joan de Déu, Professor an der Universitat de Barcelona, Spanien

**Josep Maria Haro, MD, PhD**, hat folgende relevante finanzielle Beziehungen offengelegt:

Hat als Berater oder Gutachter agiert für: Eli Lilly and Company; Lundbeck, Inc.; Roche

Hat als Referent oder als Mitglied eines Referenten-Büros agiert für: Eli Lilly and Company; Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.; Roche

Hat finanzielle Mittel für klinische Forschung erhalten von: Europäische Kommission und spanische Regierung

Dr. Haro beabsichtigt **nicht**, den **nicht-zugelassenen** Gebrauch von Arzneimitteln, mechanischen Geräten, Biologika oder Diagnostika zu diskutieren, die von der EMA *zugelassen* sind.

**UND**

Dr. Haro beabsichtigt **nicht**, in der Prüfung befindliche Arzneimittel, mechanische Geräte, Biologika oder Diagnostika zu diskutieren, die von der EMA *nicht zugelassen* sind.

**Herausgeberin**

***Leanne Fairley, BJ Hon***

Scientific Director, WebMD Global, LLC

Offenlegung: Es liegen keine Angaben zu Interessenkonflikten vor.

**Inhaltliche Prüfung**

***Nafeez Zawahir, MD***

CME Clinical Director

Offenlegung: Es liegen keine Angaben zu Interessenkonflikten vor.

## Kognitive Dysfunktion bei Depression – Ein neues Behandlungsziel

*Gesprächsleiter:*

**Prof. Dr. med. Siegfried Kasper**  
Universitätsprofessor und Leiter der  
Universitätsklinik für Psychiatrie  
und Psychotherapie, Medizinische  
Universität Wien, Österreich

*Diskussionsteilnehmer:*

**Josep Maria Haro, MD, PhD**  
Leiter der Abteilung für Aus- und  
Weiterbildung, Forschung und  
Innovation am Parc Sanitari Sant Joan  
de Déu  
Professor an der Universität de  
Barcelona, Spanien

*Diskussionsteilnehmerin:*

**Catherine Harmer, DPhil**  
Direktorin des Laboratoriums für  
Psychopharmakologie und  
Emotionsforschung, Abteilung für  
Psychiatrie, Universität Oxford,  
Großbritannien

*Diskussionsteilnehmer:*

**Bernhard T. Baune, MD, PhD, MPH**  
Professor und Lehrstuhlinhaber  
für Psychiatrie  
Leiter der Abteilung für Psychiatrie am  
Royal Adelaide Hospital, Universität  
Adelaide in Südaustralien, Australien

**Medscape**  
EDUCATION

**Prof. Dr. med. Siegfried Kasper:** Guten Tag. Ich bin Siegfried Kasper, Universitätsprofessor für Psychiatrie und Leiter der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Medizinischen Universität Wien. Ich darf Sie herzlich willkommen heißen zu unserem Programm, das den Titel trägt: *Kognitive Dysfunktion bei Depression – Ein neues Behandlungsziel*.

Ich freue mich, dass ich Josep Maria Haro, Professor für Psychiatrie und Leiter der Abteilung für Aus- und Weiterbildung, Forschung und Innovation am Parc Sanitari Sant Joan de Déu in Barcelona hier begrüßen darf. Ebenfalls bei uns sind Frau Professor Catherine Harmer, Direktorin des Laboratoriums für Psychopharmakologie und Emotionsforschung an der Abteilung für Psychiatrie der Universität Oxford, sowie Bernhard Baune, Professor und Lehrstuhlinhaber für Psychiatrie sowie Leiter der Abteilung für Psychiatrie an der Universität Adelaide in Australien.

## Programmüberblick

- Neue klinische und neurokognitive Erkenntnisse zu MDD und ihren kognitiven Komponenten
- Auswirkungen der MDD im Arbeitsumfeld

MDD = Major Depressive Disorder

**Medscape**  
EDUCATION

Im Rahmen dieses Programms werden wir neueste klinische und neurokognitive Erkenntnisse über Depression und deren kognitive Komponenten ebenso erörtern wie die Auswirkungen von Depression am Arbeitsplatz. Beginnen wir mit einem Blick auf die funktionellen Outcomes bei Patienten mit Depression. Herr Professor Haro, ich würde Sie gern zu den Ergebnissen Ihrer Studie in diesem Bereich befragen.

## Funktionelle Outcomes bei MDD: PERFORM

- 2-jährige nicht-interventionelle, prospektive Beobachtungs-Kohortenstudie
- 1500 ambulante Patienten mit einer MDE laut DSM-IV-TR und beginnender Antidepressivabehandlung
- Hausärzte oder psychiatrische Ambulanzen in 5 europäischen Ländern: Frankreich, Deutschland, Spanien, Schweden, Großbritannien
- Beurteilung von: Schwere der Depression, subjektiven kognitiven Funktionen, Lebensqualität

MDE = schwere depressive Episode;

DSM-IV-TR = *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4. überarbeitete Auflage

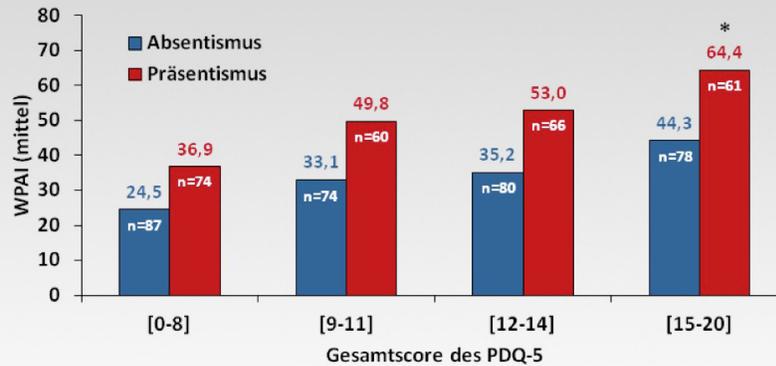
**Medscape**  
EDUCATION

Saragoussi D et al. ECNP 2013. Abstract P.2.b.048.

**Josep Maria Haro, MD, PhD:** Vielen Dank, Professor Kasper. Ich werde über die Studie Prospective Epidemiological Research on Functioning Outcomes Related to Major Depressive Disorder (PERFORM) sprechen. Diese Studie führen wir gegenwärtig in den 5 europäischen Ländern Frankreich, Deutschland, Spanien, Schweden und Großbritannien durch. Es handelt sich um eine 2-jährige, prospektive Beobachtungsstudie, in die etwa 1500 Patienten mit einer schweren depressiven Episode (MDE) aufgenommen wurden. Bei allen Patienten wurde zu Beginn der Studie mit einer Antidepressivatherapie begonnen, entweder beim Hausarzt oder in der ambulanten Psychiatrie. Im Rahmen dieser Studie zielten wir darauf ab, die Auswirkungen der Depression nicht nur hinsichtlich des klinischen Status der Patienten zu beurteilen, sondern auch im Hinblick auf ihre Leistungsfähigkeit, ihre kognitive Funktionen sowie ihre Lebensqualität.

## Beeinträchtigung der Arbeitsfähigkeit und der kognitiven Funktionen: Absentismus und Präsentismus

Höhere PDQ-5-Scores, ein Hinweis auf stärkere kognitive Beeinträchtigung, waren mit verstärktem Absentismus und Präsentismus assoziiert



Nur die ersten 1000 Patienten sind in der Auswertung erfasst. \* $P < 0,001$  im Regressionsmodell

PDQ-5 = Perceived Deficits Questionnaire, 5 Items;

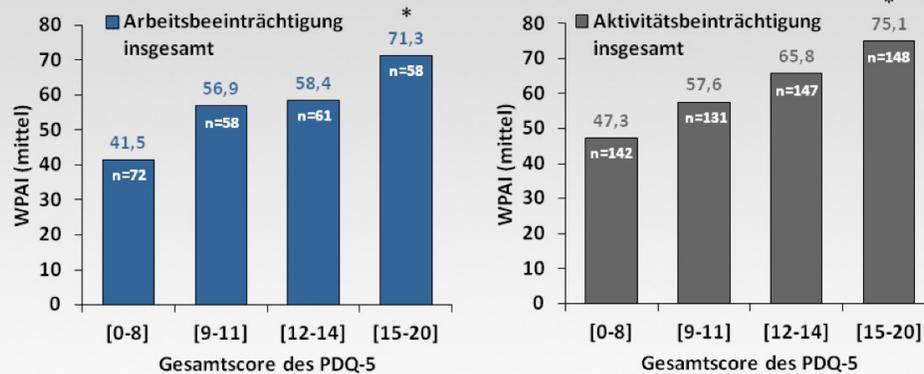
WPAI = Fragebogen Work Productivity and Activity Impairment  
Saragoussi D et al. ECNP 2013. Abstract P.2.b.048. Courtesy of J.M. Haro, MD, PhD.

Medscape  
EDUCATION

Wir bedienten uns standardisierter Instrumente, um den Schweregrad der Depression, die Arbeitsproduktivität und die Kognition zu bewerten. Zur Beurteilung der Kognition verwendeten wir den 5-Punkte-Fragebogen Perceived Deficits Questionnaire (PDQ-5) und für die Einschätzung der Arbeitsproduktivität den Fragebogen Work Productivity and Activity Impairment (WPAI). Es gilt zu beachten, dass mit dem WPAI zwei Arten der Auswirkungen von Depression auf die Arbeitsproduktivität beurteilt werden: Absentismus und Präsentismus. Wie Sie vielleicht wissen, liegt Absentismus vor, wenn die Patienten aufgrund ihrer Krankheit nicht am Arbeitsplatz erscheinen. Mit dem ebenfalls sehr wichtigen Präsentismus hat man es zu tun, wenn die Patienten zwar zur Arbeit gehen, ihre Leistung aber schlechter als gewöhnlich ist. Unser Ziel bestand darin, die Auswirkungen der Schwere der Depression sowie die der Kognition auf Absentismus und Präsentismus zu messen. Wie aus der Folie zu erkennen, verschlechtert sich die Arbeitsfähigkeit mit zunehmender kognitiver Beeinträchtigung. Das gilt sowohl für Präsentismus als auch für Absentismus. Da beide Outcomes mit der Schwere der Depression in Zusammenhang stehen, passten wir die Ergebnisse im Hinblick auf die Schwere der Depression an, wobei sie signifikant bleiben.

## Beeinträchtigung von Arbeitsproduktivität und Aktivität insgesamt

Stärkere kognitive Dysfunktion stand in Zusammenhang mit einem höheren Grad der Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivität



Nur die ersten 1000 Patienten sind in der Auswertung erfasst.

\* $P < 0,001$  im Regressionsmodell

Medscape  
EDUCATION

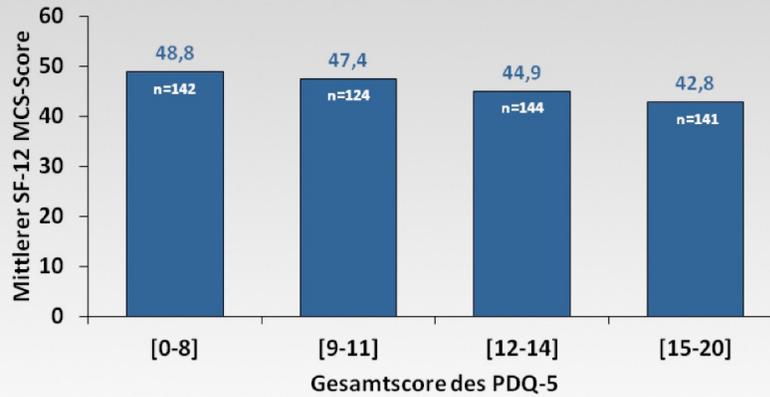
Saragoussi D et al. ECNP 2013. Abstract P.2.b.048. Courtesy of J.M. Haro, MD, PhD.

Ferner beurteilten wir die Arbeitsproduktivität insgesamt sowie die Funktionsfähigkeit im privaten Bereich und beobachteten deutliche Auswirkungen der Kognition in beiden Bereichen. Mit einer Verschlechterung der kognitiven Funktion erhöhte sich in beiden Dimensionen der Grad der Beeinträchtigung bzw. nahm der Grad der Funktionsfähigkeit ab.

Man beachte auch Folgendes: Wir beobachteten, dass diese Outcomes auch für die Lebensqualität der Patienten relevant sind. Wenn wir einen Patienten behandeln, möchten wir, dass er sich erholt. Und zwar nicht nur von seinen klinischen Symptomen, sondern wir streben auch an, dass er wieder zu seiner Leistungsfähigkeit vor der Depression zurückkehrt und die frühere Lebensqualität wieder erlangt.

## Lebensqualität und kognitive Funktionen

Abnahme des Scores für psychische Gesundheit ist mit Zunahme des Scores für kognitive Beeinträchtigung assoziiert



Nur die ersten 1000 Patienten sind in der Auswertung erfasst.

MCS = Mental health composite score; SF-12 = Short Form-12 Health Survey

Medscape  
EDUCATION

Saragoussi D et al. ECNP 2013. Abstract P.2.b.048. Courtesy of J.M. Haro, MD, PhD.

In unserer Studie beurteilten wir die Lebensqualität mit Hilfe des Fragebogens Short Form-12 Health Survey (SF-12), bei dem es sich um ein Standardinstrument handelt, das sowohl bei psychischen als auch bei physischen Erkrankungen eingesetzt wird. Wir stellten fest, dass bei Abnahme der SF-12-Werte für die psychische Gesundheit die kognitive Beeinträchtigung zunimmt.

**Dr. Kasper:** Professor Haro, vielen Dank für die Darlegung der Einzelheiten Ihrer Studie. Wenn ich an meine Arbeit im Krankenhaus denke, fällt mir auf, dass diese Bereiche, die Sie auf Grundlage von Zahlen untersuchen, das Leben der Patienten beeinträchtigen, insbesondere ihre Leistungsfähigkeit am Arbeitsplatz. Und das zeigt besondere Auswirkungen auf die Gesellschaft. Vielen Dank. Ich möchte nun Frau Professor Harmer aus Großbritannien bitten, uns ihre Erkenntnisse aus Bildungsstudien an Patienten mit Depression mitzuteilen.

## Heiße und kalte Kognition bei MDD: Einfluss von Emotionen

„**Heiße**“ Kognition untersucht den Einfluss von Emotionen auf kognitive Funktionen (z. B. Gedächtnis für emotionale Signale)

„**Kalte**“ Kognition sind die nicht-emotionalen Aspekte des Lernens, des Gedächtnisses und der exekutiven Funktionen

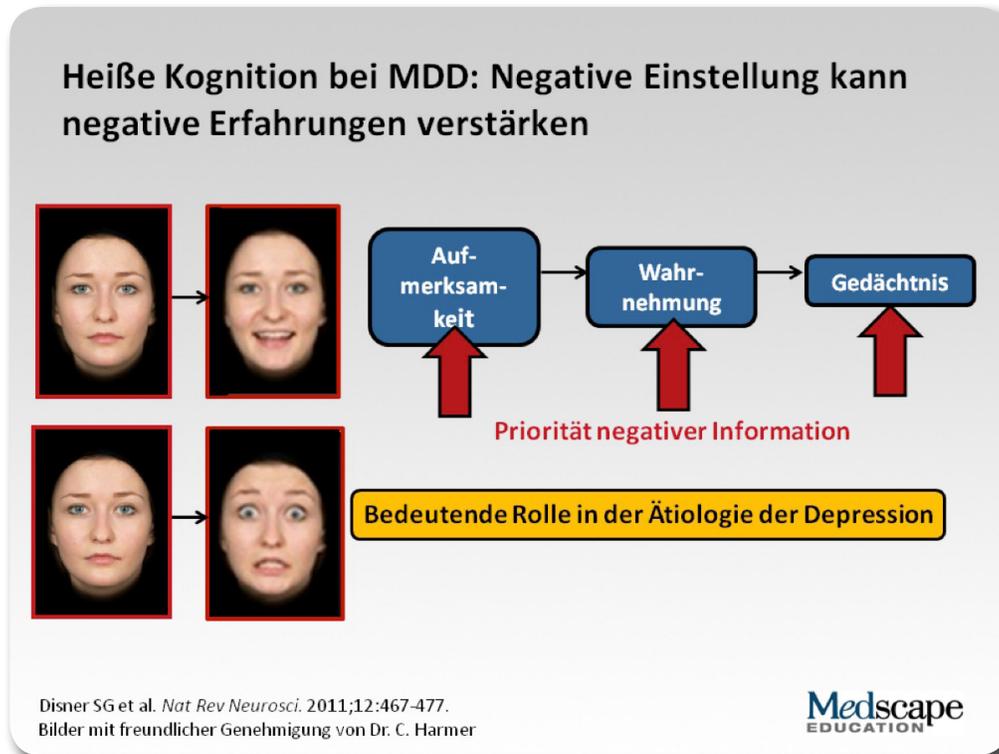
Roiser JP et al. *CNS Spectr.* 2013;18:139-149.

Roiser JP et al. *Neuropsychopharmacology.* 2012;37:117-136.

**Medscape**  
EDUCATION

**Catherine Harmer, DPhil:** Vielen Dank. Wir wissen, dass Depression Aspekte der so genannten „heißen“ und „kalten“ Kognition betreffen. Diese Begriffe beziehen sich im Wesentlichen auf Kognition mit und ohne eine emotionale Komponente. Unter heißer Kognition verstehen wir den Einfluss der Emotionen darauf, wie wir mit Information umgehen, wie wir planen, Entscheidungen treffen oder uns an Dinge erinnern. Wir könnten uns beispielsweise fragen, in welcher Weise das Gedächtnis davon beeinflusst wird, ob die Dinge, an die wir uns erinnern, positiver oder negativer Natur sind.

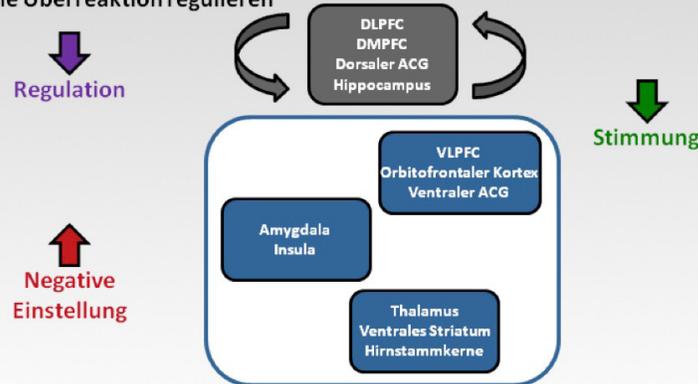
Im Gegensatz dazu bildet kalte Kognition das Gerüst unserer Kognition, d. h. unsere Fähigkeit, Pläne zu machen, Entscheidungen zu treffen, uns an Dinge zu erinnern und zu lernen. Und zwar alles ohne eine explizite emotionale Komponente. Depressionen führen zu Schwierigkeiten in beiden dieser Schlüsselbereiche der Kognition.



Im Hinblick auf heiße Kognition bei Depression ist bekannt, dass Depression durch die sogenannte negative Einstellung in der emotionalen Verarbeitung charakterisiert ist, d. h. wenn die Informationsverarbeitung verzerrt oder in das Negative ableitend verläuft und nicht als positive emotionale Information gesehen wird. Präsentiert man depressiven Patienten unterschiedliche soziale oder emotionale Signale, legen sie das Augenmerk viel stärker auf einen traurigen oder ängstlichen Gesichtsausdruck und sehen das Gesicht als von Natur aus negativ und tendieren viel eher dazu, sich später an diese negative Information zu erinnern. Man nimmt an, dass diese Art der negativen Einstellungen die bei einer Depression auftretenden negativen Erfahrungen, Überzeugungen und Wahrnehmungen verstärken und damit eine Schlüsselrolle in der Ätiologie dieser Krankheit spielen.

## An der Verarbeitung von Emotionen beteiligte neuronale Schaltkreise

- Ungleichgewicht in neuronalen Schaltkreisen bei Depression: Hirnareale (z. B. die Amygdala), die übersensitiv gegenüber negativer Informationen sind, und unwirksame Reaktion übergeordneter Areale (z. B. DLPFC), die normalerweise eine Überreaktion regulieren



ACG = anteriorer cingulärer Gyrus; DMPFC = dorsomedialer präfrontaler Kortex; DLPFC = dorsolateraler präfrontaler Kortex; VLPFC = ventrolateraler präfrontaler Kortex

Medscape  
EDUCATION

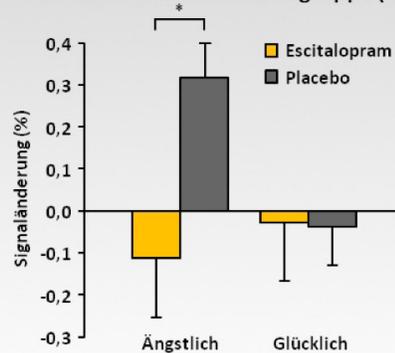
Phillips ML et al. *Biol Psychiatry*. 2003;54:504-514.

Die an der Verarbeitung von Emotionen beteiligten neuronalen Schaltkreise scheinen dieser Art der negativen Verzerrungen bei Depressionen zugrunde zu liegen. Man nimmt an, dass diese negativen Einstellungen bei Überaktivität von Schlüsselbereichen im Gehirn auftreten, die für die Erfassung negativer Informationen und die Reaktionen darauf wichtig sind. Bereiche wie die Amygdala, die eine bedeutende Rolle bei der Erfassung emotional salienter Signale spielen, reagieren selbst auf ein sehr geringes Maß an negativer Information übersensitiv.

Der zweite Teil dieser Gleichung ist in den übergeordneten Arealen wie dem dorsolateralen präfrontalen Kortex zu suchen, wo diese Art der Überreaktion normalerweise reguliert oder gehemmt wird. Aber auch dieser Bereich scheint bei Depression nicht wirksam zu funktionieren. Das Ergebnis ist ein Ungleichgewicht in diesem neuronalen Schaltkreis, wobei es zu einem Übermaß an Erfassung negativer Informationen und ungenügender präfrontaler Kontrolle kommt.

## Wirkung der frühzeitigen Behandlung mit Antidepressiva auf die Reaktionen der Amygdala

- Doppelblinde, placebokontrollierte Parallelgruppenstudie, in der Patienten mit Depression 7 Tage lang entweder zu 10 mg Escitalopram (n=21) oder Placebo (n=21) randomisiert wurden
- Am 7. Tag wurden neuronale Reaktionen auf ängstliche und glückliche Gesichter bei Patienten und der Kontrollgruppe (n=17) mit fMRT gemessen.



- Reduzierte Amygdala-Reaktionen bei depressiven Patienten nach 7-tägiger Behandlung mit Antidepressiva<sup>[a]</sup>
- Zunehmende Hinweise auf einen direkten Einfluss von Antidepressiva auf die heiße Kognition und auf eine Beteiligung der Amygdala-basierten Schaltkreise<sup>[b]</sup>

\*  $P = 0,009$ ; Balken stellen Mittelwert mit Standardfehler dar

a. Godlewska BR et al. *Psychol Med.* 2012;42:2609-2617.  
 b. Harmer C et al. *Am J Psychiatry.* 2009;166:1178-1184.

Medscape  
EDUCATION

Es gibt Hinweise darauf, dass diese Art der negativen Einstellungen durch die Behandlung mit wirksamen Antidepressiva beseitigt werden können. Wenn wir die Patienten standardmäßig mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) behandeln, beobachten wir, dass sich diese Art negativer Verzerrungen verringert und zwar sehr früh im Lauf der Behandlung. Dies sogar, bevor die Patienten irgendwelche Veränderungen ihrer Stimmung oder Symptome bemerken.

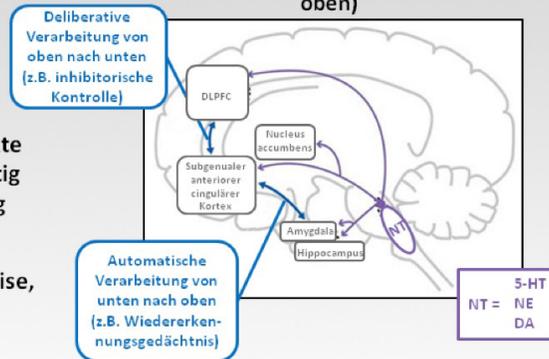
In der auf der Folie beschriebenen Studie untersuchten wir die Wirkung einer kurzen 7-tägigen Behandlung mit Escitalopram bei depressiven Patienten, indem wir die Reaktion des Gehirns auf emotional positive und negative Gesichtsausdrücke betrachteten. Der Graph zeigt die Reaktionen auf ängstliche und glückliche Gesichtsausdrücke in der Amygdala, jenem Teil dieses wichtigen Schaltkreises, der für die Reaktion auf negative Informationen von Bedeutung ist. Es ist bekannt, dass dieses Areal bei Depression übermäßig empfänglich für negative Informationen ist. Ferner zeigt der Graph, dass die Reaktion der Amygdala durch die SSRI-Behandlung mit Escitalopram im Vergleich zu Patienten vermindert wurde, die ein Placebo bekamen. Das zeigte sich bereits, bevor in den zwei Gruppen irgendwelche Änderungen der klinischen Reaktion auftraten. Dies deutet darauf hin, dass es in einem sehr frühen Stadium der Behandlung zu einer wesentlichen Beeinflussung der neuronalen Schaltkreise kommt, die diese Verarbeitung von Emotionen unterstützen. Diese frühzeitigen Veränderungen werden mit der Wirkungsweise der Behandlung mit Antidepressiva in Verbindung gebracht und sie sind prädiktiv für spätere klinische Veränderungen.

## Neuronale Mechanismen der Beeinträchtigung der kalten Kognition bei Depressionen

### Schlüsselschaltkreise von Interesse

- Hippocampus: verminderte Größe und Funktion, wichtig für das episodische Gedächtnis
- Präfrontaler Kortex: eingeschränkte Konnektivität und Funktion, wichtig für exekutive Funktionen, Planung und Inhibition
- Teilweise überlappende Schaltkreise, beteiligt an Verarbeitung und Regulation von Emotionen

Gesunde „kalte“ Kognition und kognitive Kontrolle: deliberativ (von oben nach unten) und automatisch (von unten nach oben)



DA = Dopamin; 5-HT = Serotonin; NE = Noradrenalin; NT = Monoamin-Neurotransmitter

**Medscape**  
EDUCATION

Roiser JP et al. *CNS Spectr.* 2013;18:139-149.

Hinsichtlich der Beeinträchtigung der kalten Kognition bei Depression ist bekannt, dass Depression zu weitreichenden kognitiven Problemen führt. Depression beeinträchtigt Aufmerksamkeit, Gedächtnis, exekutive Funktionen, Planung und Entscheidungsfindung. An diesen Beeinträchtigungen der kalten Kognition bei Depression ist ein komplexes neuronales Netzwerk beteiligt und es bestehen Überlappungen mit jenen neuronalen Schaltkreisen, die in die heiße bzw. emotionale Kognition involviert sind.

An diesen Defiziten der kalten Kognition sind wahrscheinlich auch Dysfunktionen im Hippocampus, in Teilen des präfrontalen Kortex und im Striatum beteiligt. Wir wissen, dass der Hippocampus von großer Bedeutung für das episodische Gedächtnis ist, für die zeitliche und örtliche Speicherung der Erinnerungen. Bei Patienten mit Depression gibt es auch Hinweise, dass dieses Areal hinsichtlich seiner Größe und Funktion beeinträchtigt ist. Zudem gibt es Hinweise auf eine Beeinträchtigung des Einflusses von Hirnarealen wie dem dorsolateralen präfrontalen Kortex, der eine bedeutende Rolle bei Inhibition, Planung und exekutiven Funktionen spielt. Es sei nochmals festgestellt, dass an den Defiziten im Zusammenhang mit kalter Kognition, wie wir sie bei der Depression sehen, wahrscheinlich ein dezentrales neuronales System beteiligt ist.

## Die Wirkung konventioneller Antidepressiva auf die kalte Kognition

- Die kurzfristige Verabreichung von SSRI zeigt keine einheitliche Wirkung auf Reaktionszeit, anhaltende Aufmerksamkeit und Gedächtnis bei Depression.<sup>[a]</sup>
  - Studienergebnisse: Defizite, Verbesserungen, keine Veränderungen
- Längerfristige Behandlung kann kognitive Beeinträchtigungen bei Depression verringern.
  - Escitalopram (10 mg/Tag) und Duloxetin (60 mg/Tag) über 24 Wochen verminderte die Beeinträchtigung von Arbeitsgedächtnis, Aufmerksamkeit und exekutiver Funktion. In der Untersuchung nach der Behandlung waren jedoch die Beeinträchtigungen im Vergleich zu gesunden Probanden noch immer präsent.<sup>[b]</sup>
- Ein Großteil der Wirkung der Antidepressiva auf kognitive Funktionen scheint indirekt vermittelt zu sein (z. B. durch verbesserte Stimmung).<sup>[c]</sup>

SSRI = selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer

a. Cowen P et al. *J Psychopharmacol.* 2013;27:575-583.

b. Herrera-Guzmán I et al. *Psychiatry Res.* 2010;177:323-329.

c. McIntyre RS et al. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2014;17:1557-1567.

Medscape  
EDUCATION

Im Gegensatz zur Wirkung auf die heiße Kognition gibt es allerdings wenig direkte Hinweise, dass die konventionelle SSRI-Behandlung diese Beeinträchtigungen der kalten Kognition umkehren kann, zumindest nicht direkt und in der frühen Behandlungsphase. Aus der wissenschaftlichen Literatur ergeben sich sehr unterschiedliche und uneinheitliche Wirkungen der SSRI auf die kognitive Funktion.

Im Hinblick auf die längerfristige Behandlung ist zu erkennen, dass sich die kognitive Funktion im Laufe der Behandlung mit konventionellen Antidepressiva tendenziell verbessert. Im Vergleich zu gesunden Probanden sind diese Defizite jedoch immer noch vorhanden. Sie werden nicht vollständig korrigiert. Statistische Modelle deuten darauf hin, dass die mit konventionellen Antidepressiva zu beobachtenden Verbesserungen größtenteils indirekt vermittelt sind, das heißt, es kommt zu einer geringfügigen Wiederherstellung der kognitiven Funktion, teilweise weil sich die Patienten besser fühlen und sich die anderen Symptome der Depression verbessert haben.

**Dr. Kasper:** Vielen Dank, Frau Professor Harmer für diesen Einblick in Ihre faszinierende Forschung zum Thema heiße und kalte Kognition und deren Verbindung zur Behandlung mit Antidepressiva. Wissen Sie von irgendwelchen anderen Bildgebungsstudien zu Antidepressiva, die auf kalte Kognition wirken?

**Dr. Harmer:** Wir haben vor kurzem eine Studie durchgeführt, in deren Rahmen wir die Wirkung von Vortioxetin auf die neuronalen Grundlagen der Defizite kalter Kognition im Arbeitsgedächtnis untersuchten. Daraus geht hervor, dass Vortioxetin jene neuronalen Mechanismen direkt modulieren kann, die die exekutiven Funktionen bei Depression unterstützen. Die bislang verfügbaren Daten weisen darauf hin, dass es sich um ein einzigartiges Wirkprofil handelt, wonach man mithilfe dieses neuartigen Antidepressivums die Beeinträchtigungen der kalten Kognition auf neuronaler Ebene gezielt angreifen kann.<sup>[1]</sup>

**Dr. Kasper:** Vielen Dank. Wir haben nun von verschiedenen Domänen gehört, wie etwa den kognitiven Schwierigkeiten und deren Einfluss auf die Patienten auf der persönlichen Ebene und im Hinblick auf das Arbeitsleben. Ich halte es für wichtig, sich den unterschiedlichen Domänen und Funktionen bei Depression zu widmen. Nun würde ich Prof. Baune aus Australien bitten, das mit uns zu diskutieren.

## Schwerpunkt auf funktionellen Domänen der Depression

- Große Krankheitslast, langfristiger Verlauf, tägliche funktionelle Auswirkungen
- Hohe phänotypische und biologische Heterogenität
- Ziel ist die funktionelle Wiederherstellung

Maximierung der Behandlungswirksamkeit  
durch Schwerpunkt auf Domänen und Funktionsfähigkeit



Stimmung    Schlaf    Sexuelle Dysfunktion    Kognition

McIntyre RS et al. *Depress Anxiety*. 2013;30:515-527.

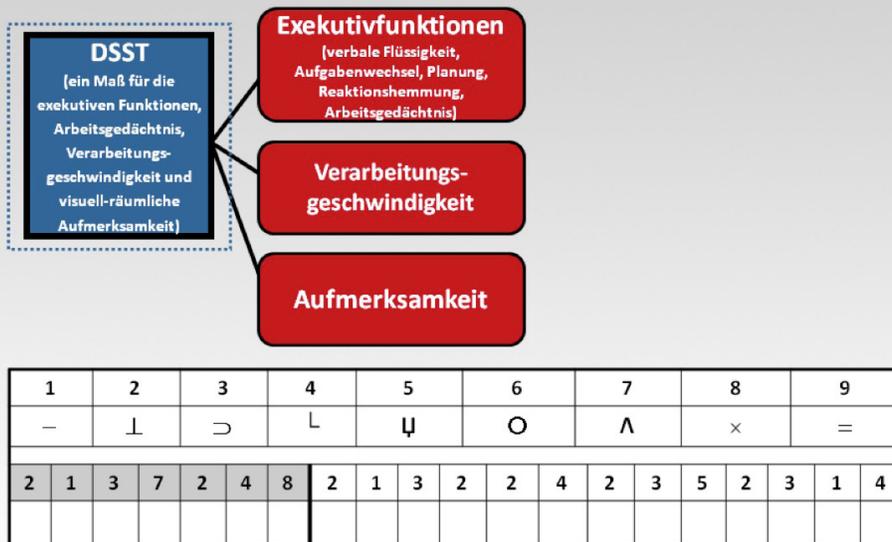
Medscape  
EDUCATION

**Bernhard T. Baune, MD, PhD, MPH:** Vielen Dank, Professor Kasper. Wie Sie bereits sagten, sind die Domänen der Depression überaus wichtig, und wir haben bereits von der Bedeutung der Kognition und der allgemeinen Funktionsfähigkeit bei Depression gehört. Ich würde diesen Bereich gerne etwas vertiefen und erklären, wie man dazu Messungen durchführt. Diese Bereiche sind von großer Bedeutung, wenn es darum geht, sich der enormen Krankheitslast bei MDD anzunehmen.

Auch aus der Perspektive unserer Disziplin ist es von Bedeutung, dass die bei Depression zu beobachtende Heterogenität uns dazu motiviert, weitere Forschungen anzustellen und tiefgreifende Untersuchungen vorzunehmen, um die Depression besser zu verstehen. Eine geeignete Forschungsmethode ist beispielsweise, diese Domänen der Funktion und der Kognition genauer unter die Lupe zu nehmen.

Aus diesem Grund sind wir der Ansicht, dass die Untersuchung der Funktionen und der Domänen bei MDD der richtige Weg ist. Zu diesen Funktionen und Domänen gehören sexuelle Dysfunktion und Stimmungen, von denen wir bereits hörten, dass sie mit Antidepressiva behandelt werden können. Ein Beispiel einer die Kognition umfassenden Domäne sind die exekutiven Funktionen, die für die Leistungsfähigkeit von höchster Bedeutung sind, wie wir aus der PERFORM-Studie gelernt haben. Diese Bereiche der Kognition können unter Anwendung kurzer Tests rasch und direkt bewertet werden.

## Zahlen-Symbol-Test



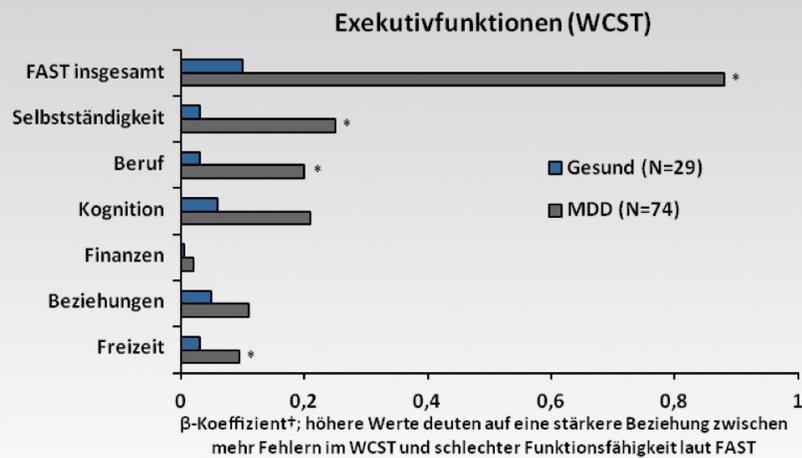
DSST = Zahlen-Symbol-Test

Lichtenberger EO et al. *Essentials of Psychological Assessment*. Hoboken: Wiley; 2009.



Erwähnen möchte ich in diesem Zusammenhang den Zahlen-Symbol-Test (DSST). Dieser Test kann von Ärzten, auch Allgemeinmedizinern, sehr einfach und abhängig vom Test innerhalb von 90 Sekunden bis 2 Minuten durchgeführt werden. Die Patienten müssen Symbole, die gewissen Zahlen zugeordnet sind, in freie Felder einfügen. Dieser Test ist von Bedeutung, weil er eine Beziehung zur Funktionsfähigkeit im Alltag und zum Funktionsniveau im Allgemeinen herstellt.

## Beziehung zwischen Exekutivfunktionen und Funktionen im realen Leben



\*  $P < 0,05$  für Auswirkungen der Exekutivfunktionen/des visuellen Gedächtnisses auf FAST bei Patienten mit MDD (N=74);  
 †  $\beta$ -Koeffizient der linearen Regression, bereinigt um Alter, Geschlecht, Bildungsgrad; bei gesunden Kontrollprobanden (N=29) zeigte sich beim FAST keine signifikante Beziehung zwischen Exekutivfunktionen/visuellem Gedächtnis und allgemeiner Funktion

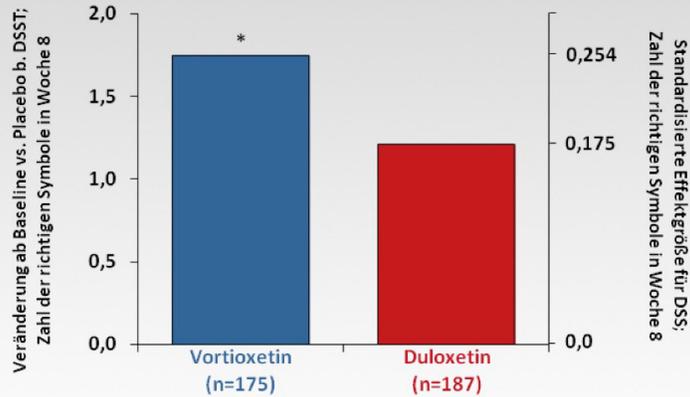
FAST = Functional Assessment Short Form; WCST = Wisconsin Card Sorting Test  
 Courtesy of B. Baune, MD, PhD, MPH.

Medscape  
EDUCATION

Einige Ergebnisse einer Studie, die wir derzeit in Adelaide durchführen, weisen darauf hin, dass eine enge Beziehung zwischen Exekutivfunktionen und Domänen der Funktionsfähigkeit im Alltag besteht, die mit dem Fragebogen Functional Assessment Short Form (FAST) bewertet wird. Darin enthalten sind Domänen wie Selbstständigkeit des Patienten, Beruf, Kognition, Finanzen, zwischenmenschliche Beziehungen und auch Freizeitaktivitäten. Die Folie zeigt, dass je schlechter die kognitiven Werte für Exekutivfunktionen sind, desto wahrscheinlicher ist es auch, dass die Patienten über funktionale Defizite in diesen unterschiedlichen Bereichen berichten. Das gilt für alle der unterschiedlichen Domänen des FAST-Fragebogens. Es scheint von höchster Bedeutung zu sein, sich der kognitiven Funktion und möglicherweise speziell der Exekutivfunktionen zu widmen, um die allgemeine Leistungsfähigkeit der Patienten zu verbessern.

## CONNECT-Studie: Verbesserung der kognitiven Funktion beim DSST – Anzahl der richtigen Symbole (primärer Endpunkt)

Unterschied zu Placebo und standardisierte Effektgröße vs. Placebo beim DSST; Anzahl der richtigen Symbole in Woche 8 unter 10–20 mg Vortioxetin und 60 mg Duloxetin (ANCOVA, LS-Mittelwerte)



\*  $P < 0,05$  vs. Placebo

ANCOVA = Kovarianzanalyse; LS = Methode der kleinsten Quadrate

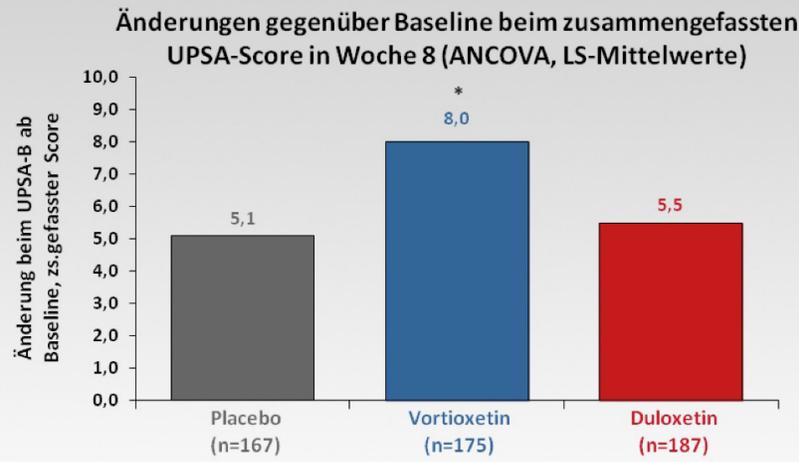
Mahableshwarkar AR et al. CINP 2014. Poster LP-02-016.

Medscape  
EDUCATION

Eine der jüngeren Studien, die CONNECT-Studie, wurde mit erwachsenen Patienten mit MDD durchgeführt, die eine MDE durchlebten, frühere depressive Episoden hatten und deshalb behandelt wurden. Diese Patienten litten zu Studienbeginn nach eigenen Angaben unter kognitiver Dysfunktion und gingen während der Studie vielfach ihrer Arbeit nach.

Im Rahmen der Studie wurde 10–20 mg Vortioxetin mit Placebo verglichen. Auch ein aktiver Referenzwirkstoff, 60 mg Duloxetin, kam zum Einsatz, der ebenfalls mit Placebo verglichen wurde. In der Studie wurde die Veränderung beim DSST untersucht, der Teile der Exekutivfunktionen-Domäne der Kognition abdeckt. Es stellte sich heraus, dass Vortioxetin im Vergleich zu Placebo die Leistung beim DSST signifikant verbesserte. Auch mit Duloxetin kam es zu einer Verbesserung, die jedoch gegenüber Placebo statistisch nicht signifikant war.

## Verbesserung der funktionellen Kapazität verglichen mit Placebo: UPSA



\* $P < 0,001$  vs. Placebo  
(nominale  $P$ -Werte, nicht für multiple Vergleiche angepasst)

UPSA = University of San Diego Performance-Based Skills Assessment

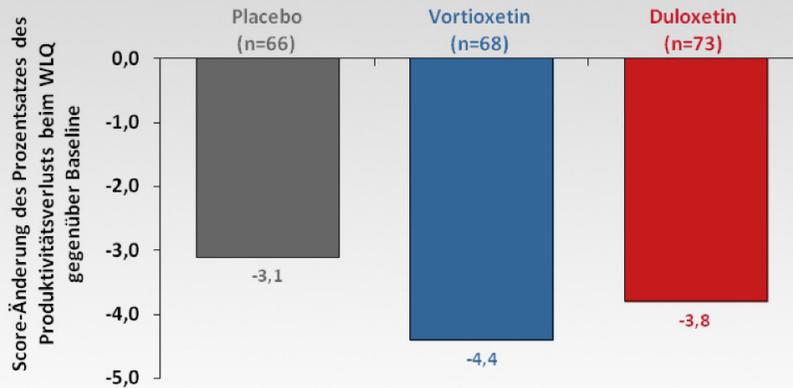
**Medscape**  
EDUCATION

Mahaleshwarkar AR et al. CINP 2014. Poster LP-02-016.

Wie wir bereits gehört haben, ist bei Patienten mit MDD die Bewertung der Funktionsfähigkeit von höchster Bedeutung. In der CONNECT-Studie bediente man sich eines speziellen Instrumentes der funktionellen Produktivität, des University of San Diego Performance-Based Skills Assessment (UPSA). Bei diesem zusätzlichen Studienendpunkt zeigte Vortiotexin im Vergleich zu Placebo ebenfalls Verbesserungen. Auch mit Duloxetine gab es einige Verbesserungen, die jedoch statistisch nicht signifikant waren.

## Verbesserung der Produktivität verglichen mit Placebo: Working Limitation Questionnaire

Score-Änderung des Prozentsatzes des Produktivitätsverlusts\* beim WLQ in Woche 8 gegenüber Baseline (ANCOVA, LS-Mittelwerte)



\*Ermittelt in einer Untergruppe arbeitender Patienten

WLQ = Working Limitation Questionnaire

Mahableshwarkar AR et al. CINP 2014. Poster LP-02-016.

Medscape  
EDUCATION

Im Rahmen der CONNECT-Studie wurde auch die Produktivität am Arbeitsplatz bewertet. Dies geschah für jedes Medikament im Vergleich zu Placebo unter Anwendung der Arbeitsproduktivitätsskala Working Limitation Questionnaire (WLQ). In diesem Fall wurden für beide Präparate, Vortioxetin und Duloxetine, numerische Unterschiede im Vergleich zu Placebo festgestellt, ohne dass diese jedoch statistisch signifikant waren.

**Dr. Kasper:** Vielen Dank, dass Sie diese recht bedeutsame Studie erwähnen. Ich würde Herrn Professor Haro bitten, die Bedeutung dieser Erkenntnisse im Hinblick auf die Produktivität am Arbeitsplatz zu kommentieren.

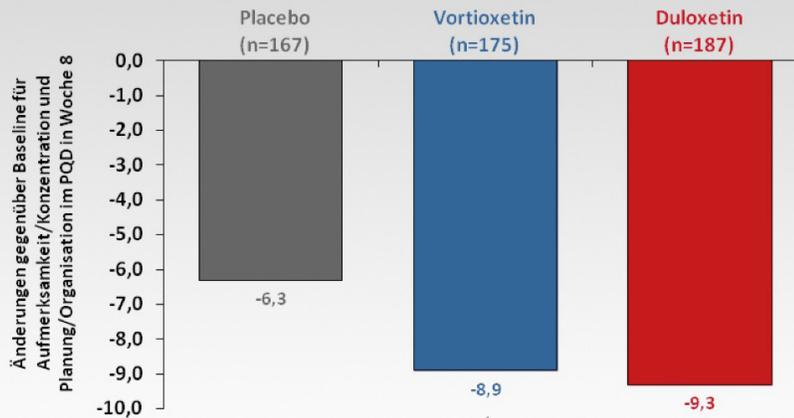
**Dr. Haro:** Ich glaube, es ist von großer Bedeutung, dass man in dieser Studie zur Bewertung der Patienten-Outcomes auch die Produktivität am Arbeitsplatz einbezog, da, wie bereits erwähnt, die Verbesserungen für den Patienten im klinischen Bereich ihren Niederschlag auch in besserer Leistungsfähigkeit am Arbeitsplatz und im privaten Bereich finden müssen.

Wie Sie erwähnten, wissen wir, dass die Auswirkungen der Depression hinsichtlich der Funktionsfähigkeit des Patienten weitreichend sind. Wenn wir die gesellschaftlichen Kosten der Depression betrachten, ist festzustellen dass diese hinsichtlich ihrer Auswirkungen auf die Produktivität tatsächlich viel höher sind als die Kosten für die Behandlung der Krankheit.<sup>[2]</sup> Ich denke, wenn wir neue Behandlungswege analysieren und untersuchen, müssen wir auch verstehen, wie diese die Arbeitsproduktivität und die Funktionsfähigkeit im privaten Bereich beeinflussen.

**Dr. Kasper:** Vielen Dank. Professor Baune, würden Sie sich bitte auch zu den anderen Ergebnissen der Studie äußern, wie etwa zu den Fragebögen PDQ oder der Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS)?

## Angaben der Patienten zu Aufmerksamkeit/ Konzentration und Planung/Organisation im PDQ

Änderungen gegenüber Baseline für Aufmerksamkeit/Konzentration und  
Planung/Organisation im PQD (MMRM, LS-Mittelwerte) in Woche 8



\* $P < 0,01$ ; † $P < 0,001$  vs. Placebo

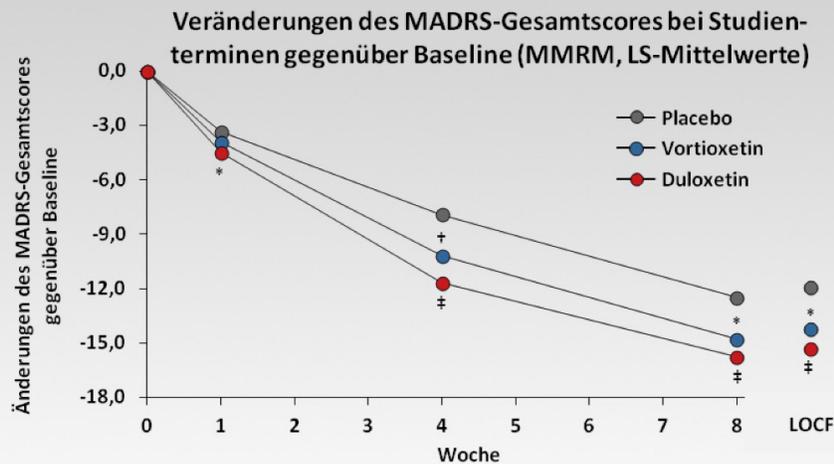
MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen

Mahaleshwarkar AR et al. CINP 2014. Poster LP-02-016.

Medscape  
EDUCATION

**Dr. Baune:** Ein wichtiger Aspekt der Studie war auch die Betrachtung anderer Größen. So wurde der PDQ-Fragebogen verwendet, um die von den Patienten berichtete Wahrnehmung hinsichtlich Aufmerksamkeit und Konzentration sowie Planung und Organisationsfähigkeiten zu beurteilen. Es zeigte sich, dass sowohl Vortioxetin als auch Duloxetine die Wahrnehmung der Patienten verbesserten.

## Verbesserung des MADRS-Gesamtscores als Maß der Wirksamkeit von Antidepressiva



\* $P < 0,05$ ; † $P < 0,01$ ; ‡ $P < 0,001$  vs. Placebo  
(nominale  $P$ -Werte, nicht für multiple Vergleiche angepasst)

LOCF = last observation carried forward (Einbeziehung des letzten für jeden Patienten ermittelten Wertes in die Endauswertung);  
MADRS = Montgomery-Asberg Depression Rating Scale

Mahableshwarkar AR et al. CINP 2014. Poster LP-02-016.

Medscape  
EDUCATION

Darüber hinaus dürfen wir ein weiteres wichtiges Outcome nicht vergessen, nämlich die Behandlung der Stimmungslage im Allgemeinen. Dies wird anhand der MADRS-Skala bewertet. Beide Medikamente veränderten und verbesserten über einen Zeitraum von 8 Wochen signifikant den MADRS-Gesamtwert für Depression.

Obwohl man mit der CONNECT-Studie, wie erwähnt, einige wichtige Fortschritte im Hinblick auf Messgrößen der Arbeitsproduktivität und allgemeiner Funktionen erzielte, sind möglicherweise einige Grenzen dieser Studie zu berücksichtigen. So wäre es beispielsweise ein bedeutsamer Fortschritt, einen direkten Vergleich zwischen den Medikamenten anzustellen, anstatt nur ein aktives Referenzmedikament einzusetzen. Ferner wäre es wichtig, Erkenntnisse im Bereich der Kognition mit jenen aus dem Bereich der allgemeinen Funktionsfähigkeit zu verbinden, wie etwa die Veränderungen beim DSST mit den funktionellen Veränderungen im UPSA oder dem WPAI. Diese Aspekte könnte man möglicherweise in künftigen Studien und Untersuchungen prüfen.

**Dr. Kasper:** Ich darf die Diskussionsteilnehmer fragen, wie sich diese Studie von anderen früheren Studien, die in der Literatur erschienen sind, unterscheidet.

**Dr. Haro:** Ich halte es für bedeutsam, dass Studien zur Depression mittlerweile alle Auswirkungen dieser Erkrankung untersuchen, die sich möglicherweise auf die persönliche Funktionsfähigkeit, wie z. B. Kognition, ergeben. Dieser Bereich wurde zwar bereits vor Jahren betrachtet, aber mehr aus der Perspektive der kognitiven Dysfunktion. Mittlerweile verstehen wir, dass Depression nicht nur Auswirkungen auf die kognitive Dysfunktion hat, sondern auch auf kognitive Funktionsfähigkeit.

**Dr. Kasper:** Frau Professor Harmer, wie denken Sie darüber?

**Dr. Harmer:** Ich kann Professor Haros Beobachtungen bestätigen. Ich halte es für sehr wichtig, ein vollständigeres Verständnis davon zu entwickeln, wie Behandlungen die Gesamterfahrung depressiver Patienten beeinflussen. Diese kognitiven Beeinträchtigungen werden nicht immer gemessen oder in Betracht gezogen, doch alles deutet darauf hin, dass sie von großer Bedeutung sind, wenn es darum geht, das Behandlungsziel zu erreichen, nämlich die Wiederherstellung der Funktionsfähigkeit.

**Dr. Kasper:** Dr. Baune, Sie sind praktizierender Kliniker. Wie denken Sie über die Auswahl der Patienten? Könnte das das Outcome beeinflussen?

**Dr. Baune:** Das beeinflusst das Outcome ganz entscheidend. In diese Studie, die CONNECT-Studie, wurden Patienten aufgenommen, die kognitive Beeinträchtigungen aufwiesen, die sowohl von ihnen subjektiv berichtet als auch objektiv mit DSST zur Baseline festgestellt wurden. Wenn ich an meine klinische Praxis denke und an jene Patienten, die arbeiten und unter kognitiver Beeinträchtigung leiden, ist das ein wichtiger Bereich, dessen man sich annehmen sollte.

**Dr. Kasper:** Ich würde Professor Baune bitten, uns Informationen zu anderen Antidepressiva und pharmakologischen Substanzen zu geben, mit denen man dem Problem der Kognition bei MDD begegnet.

## Pharmakologische Substanzen mit Wirkung auf die Kognition

- Eine Reihe von Medikamenten zeigen kognitive Wirkungen
  - Nootropika bei Demenz<sup>[a]</sup>
  - Methylphenidat bei ADHS<sup>[b]</sup>
  - Modafinil bei Schizophrenie<sup>[c]</sup>
- Im Allgemeinen nicht geeignet als Mono- oder Zusatztherapie bei MDD

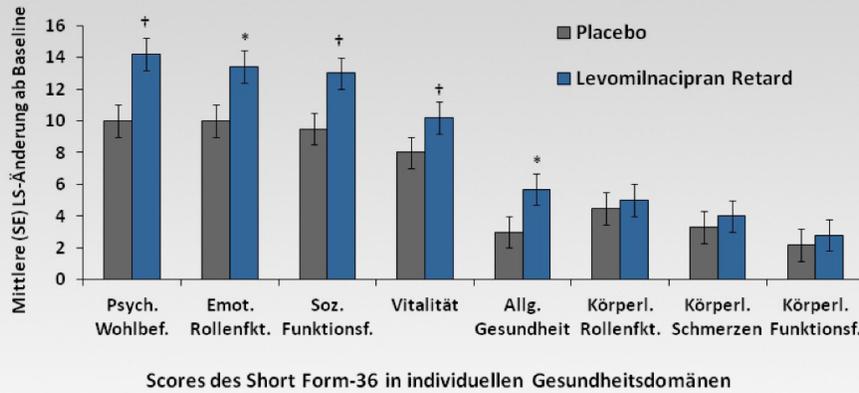
ADHS = Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung

- a. van de Glind EM et al. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2013;36:211-228.  
b. Bond DJ et al. *Ann Clin Psychiatry*. 2012;24:23-37.  
c. Scoriels L et al. *Neuropharmacology*. 2013;64:168-184.

**Medscape**  
EDUCATION

**Dr. Baune:** Das ist eine wichtige Frage. Wir verfügen in diesem Bereich über eine Reihe von Medikamenten, die Wirkungen auf die Kognition geltend machen. Dazu gehören Nootropika als wirksame Behandlung von Demenz, Methylphenidat zur Behandlung der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) und andere Medikamente wie Modafinil, die an Probanden und an Patienten mit Parkinson oder Schizophrenie untersucht wurden. Allerdings eignet sich keines dieser Medikamente wirklich für die Behandlung von MDD. In keiner Studie ergaben sich überzeugende Daten für den Einsatz dieser Präparate als Monotherapien oder als Zusatztherapie zu Antidepressiva. Es gibt einige Hinweise, dass man bei Patienten mit ADHS, die MDD als Komorbidität aufweisen, Methylphenidat möglicherweise zusammen mit Antidepressiva einsetzen kann, aber dies ist ein sehr begrenzter Bereich.

### Wirkung von Levomilnacipran Retard auf die Werte in verschiedenen Gesundheitsdomänen bei derzeit depressiven Patienten mit MDD



\* $P < 0,05$  vs. Placebo;

<sup>†</sup> $P < 0,05$  vs. Placebo und Unterschied übersteigt den Schwellenwert für minimal bedeutsame Unterschiede

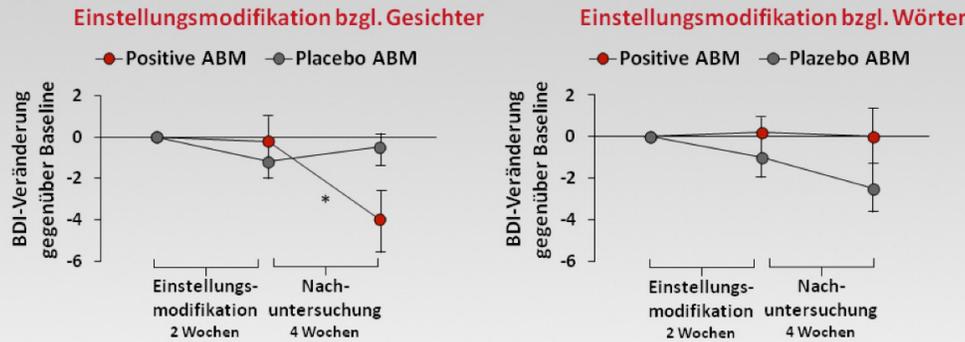
Medscape  
EDUCATION

Blum SI et al. *J Affect Disord.* 2014;170C:230-236.

Ein weiteres Medikament, Levomilnacipran, wirkt sehr stark noradrenerg und ist vor kurzem auf den Markt gebracht worden. Dabei handelt es sich um ein Präparat, das gewisse Wirkungen auf die emotionale Regulation haben könnte. Wie wir bereits gehört haben, ist die emotionale Regulation wichtig für die spätere indirekte Wirkung auf die Kognition. Hier könnte sich ein gewisser Nutzen ergeben. Zur Behandlung kognitiver Defizite eignen sich möglicherweise auch nicht-medikamentöse Ansätze wie psychologische Interventionen, kognitives Training oder die kognitive Verhaltenstherapie (KVT).

**Dr. Kasper:** Professor Harmer, darf ich Sie bitten, etwas näher auf KVT oder kognitives Training einzugehen?

## Kognitives Training zur Verbesserung der Restsymptome bei Depression



Fehlerbalken stellen den Standardfehler des Mittelwertes dar; \* $P < 0,05$  für Post-hoc-Test der Interaktion

- Computergestützte ABM-Aufgabe, bei der Patienten lernten, ihre Aufmerksamkeit auf positive Stimuli zu richten
- Verringerung subjektiv berichteter Restsymptome der Depression mit auf positiven Gesichtsausdrücken beruhender ABM im Vergleich zu Placebo
- Auf Worten beruhende ABM zeigte keine signifikanten Effekte.

ABM = Aufmerksamkeitsgerichtete Einstellungsmodifikation; BDI = Beck Depression Inventory  
Browning M et al. *Biol Psychiatry*. 2012;72:572-579.

Medscape  
EDUCATION

**Dr. Harmer:** Kognitives Training entwickelt sich ebenfalls zu einem überaus intensiven Forschungsbereich. Es gibt aktive Forschungsprogramme mit dem Schwerpunkt auf Trainingsprogrammen, die sich sowohl den Problemen der heißen als auch der kalten Kognition bei Depression widmen. Diese Forschungsprogramme zeigen sich in ihren Anfängen vielversprechend. Es gibt Hinweise, dass man Einstellungen hinsichtlich emotionaler Information durch beispielsweise relativ indirekte und implizite oder unbewusste Trainingsparadigmen verändern kann. Das scheint einige Folgewirkungen auf Symptome und neurobiologische Funktionen zu haben.

Ebenso konzentriert sich das Interesse der Forschung auf die Verbesserung der kalten kognitiven Funktionen durch Üben von Exekutivfunktionsaufgaben mit von Tag zu Tag unterschiedlicher Varianz.<sup>[3]</sup> Es ist bisher noch zu früh, um festzustellen, ob sich diese Strategien in die klinische Praxis umsetzen lassen. Es wäre möglich, dass diese Strategien nur bei einem Teil der Patienten nützlich sind.

**Dr. Kasper:** Gibt es im Hinblick auf das kognitive Training kurzfristig auch Daten zur Amygdala?

**Dr. Harmer:** Es gibt Hinweise, dass man auf Bereiche wie den dorsolateralen präfrontalen Kortex abzielen kann, insbesondere mit dieser Art des Trainings, da hierbei Folgewirkungen auf die Amygdala-Funktion erwartet werden.<sup>[3]</sup> Das ist eine interessante Frage, weil man damit rechnen würde, dass dieses kognitive Training von oben nach unten wirkt, also top-down, d. h., man zielt stärker auf die präfrontal gesteuerten Areale ab, die dann Bereiche wie die Amygdala stärker kontrollieren; wohingegen die Behandlung mit Medikamenten möglicherweise in die umgekehrte Richtung funktioniert. Das ist ein spannendes Thema.

**Dr. Kasper:** Vielen Dank. Hinsichtlich der kognitiven Funktionen sollten wir auch bedenken, dass es notwendig ist, sich physischer Komorbiditäten wie Blutdruck und Diabetes anzunehmen, da diese die kognitiven Funktionen ebenfalls beeinträchtigen können.<sup>[4]</sup> Ich möchte nicht ins Detail gehen, aber dabei handelt es sich auch um einen Bereich, der Beachtung finden sollte.

## Abschließende Bemerkungen

- Zukünftige Ansätze in der Behandlung von MDD könnten sich auf die unterschiedlichen Domänen der Depression konzentrieren.
- In neueren Studien wurde Kognition als integraler Bestandteil der Depression untersucht. Dies könnte zu einer Meinungsumschwung unter Klinikern hinsichtlich der Betrachtung von Kognition bei Depression führen.
- Neurobiologische Bildgebungsstudien unterstützen die Rolle der kognitiven Dysfunktion bei Depression.
- Kognitive Defizite können mit pharmakologischen und manchen nicht-pharmakologischen Ansätzen behandelt werden.



Was steht uns auf der Grundlage der Erkenntnisse in dieser Gesprächsrunde in Zukunft bevor? Eine stärkere Domänen-orientierte Behandlung von MDD? Sollten wir den Bereich der Kognition als einen integralen Bestandteil der Depression stärker ins Visier nehmen? Ich glaube, diesem Thema wird man sich in Zukunft widmen. Die Studien, die wir heute erörterten, könnten Kliniker ermutigen, ihren Blick auf die Domäne der Kognition zu richten, die sie bisher für einen schwierigen Bereich hielten, der aus ihrer Sicht spezialisierten Psychologen und anderen Experten auf diesem Gebiet vorbehalten war. Es handelt sich hierbei um einen integralen Bestandteil der Depression.

Zusammenfassend möchte ich ergänzen, dass Kognition nicht so kompliziert ist, wie man annahm, und wir verfügen mittlerweile über faszinierende neurobiologische Erkenntnisse aus Bildgebungsstudien, die wahrscheinlich auch mit Erkenntnissen aus der Molekularbiologie oder der Genexpression verknüpft werden können. Diese kognitiven Defizite können mit speziellen psychopharmakologischen Präparaten ebenso behandelt werden wie mit kognitivem Training.

Ich darf den Diskussionsteilnehmern für die Teilnahme an dieser Veranstaltung danken. Ihnen danke ich, dass Sie sich dieses Programm angesehen haben. Vielen Dank.

*Dieses Transkript wurde hinsichtlich Stil und Verständlichkeit überarbeitet.*

Dieses Dokument ist ausschließlich zu Schulungszwecken bestimmt. Für das reine Lesen dieses Dokuments werden keine Continuing Medical Education (CME) Credits vergeben. Wenn Sie an dieser Schulung teilnehmen möchten, gehen Sie bitte zu [www.medscape.org/collection/mdd05](http://www.medscape.org/collection/mdd05)

Bei Fragen zum Inhalt dieses Schulungsangebots kontaktieren Sie bitte den Schulungsträger für diese CME-Schulung unter [CME@webmd.net](mailto:CME@webmd.net). Wenn Sie technische Hilfe brauchen, kontaktieren Sie [CME@medscape.net](mailto:CME@medscape.net)

## Haftungsausschluss

Die angebotene Schulung kann nachgestellte fallbasierte Szenarien beinhalten. Die in den Szenarien beschriebenen Patienten sind erfunden und Ähnlichkeiten mit lebenden Personen sind nicht beabsichtigt und sollten nicht abgeleitet werden.

Die hier angebotenen Inhalte reflektieren nicht zwangsläufig die Ansichten von WebMD Global, LLC, oder von Unternehmen, die dieses Fortbildungsprogramm auf medscape.org fördern. Es werden womöglich therapeutische Produkte, die nicht von der Europäischen Arzneimittel-Agentur für den Gebrauch in Europa zugelassen sind, oder der nicht-zugelassene Gebrauch von zugelassenen Produkten besprochen. Vor dem Gebrauch eines jeglichen hier diskutierten therapeutischen Produkts sollte ein Arzt konsultiert werden. Die Leserin und der Leser werden aufgefordert, alle Informationen und Daten vor der Behandlung von Patienten oder vor der Anwendung einer der in diesem Fortbildungsangebot beschriebenen Therapien zu überprüfen.

Medscape Education © 2014 Medscape, LLC

## Literatur

1. EU Clinical Trials Register. Interventional randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, exploratory study investigating the effects of Lu AA21004 on cognition and BOLD fMRI signals in subjects remitted from depression and controls. number: 2011-001839-23. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2011-001839-23> Accessed October 30, 2014.
2. McIntyre RS, Wilkins K, Gilmour H, et al. The effect of bipolar I disorder and major depressive disorder on workforce function. In: *Chronic Diseases in Canada*. Ottawa: Public Health Agency of Canada; 2008.
3. Owens M, Koster EH, Derakshan N. Improving attention control in dysphoria through cognitive training: transfer effects on working memory capacity and filtering efficiency. *Psychophysiology*. 2013;50(3):297-307.
4. Dearborn JL, Knopman D, Sharrett AR, et al. The metabolic syndrome and cognitive decline in the Atherosclerosis Risk in Communities study (ARIC). *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2014;38(5-6):337-346.