

Chronobiologie der Depression



Lucie Bartova, MD PhD

O.Univ.Prof. Dr.h.c.mult. Dr.med. Siegfried Kasper

Klinische Abteilung für Allgemeine Psychiatrie

Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie

Medizinische Universität Wien

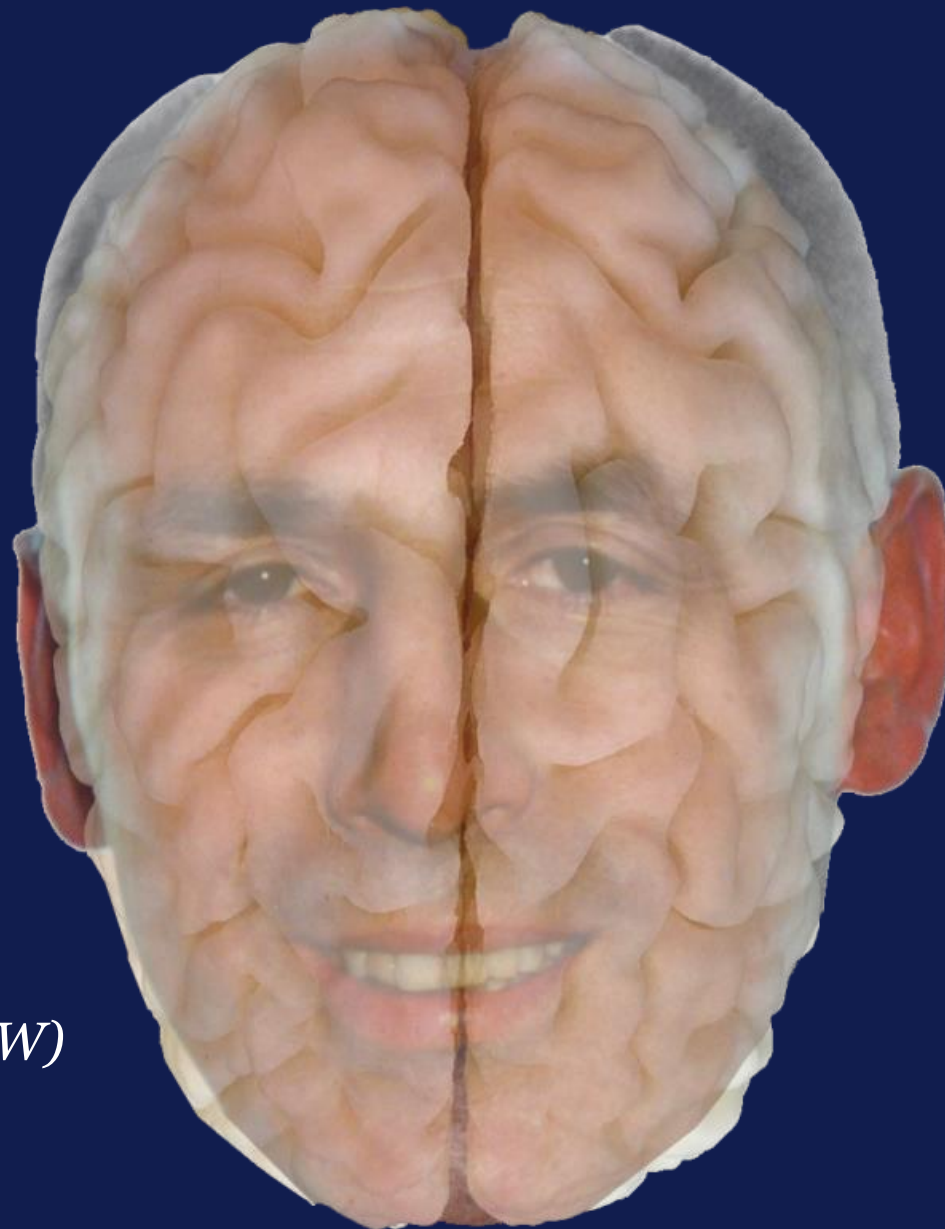
09.11.2019





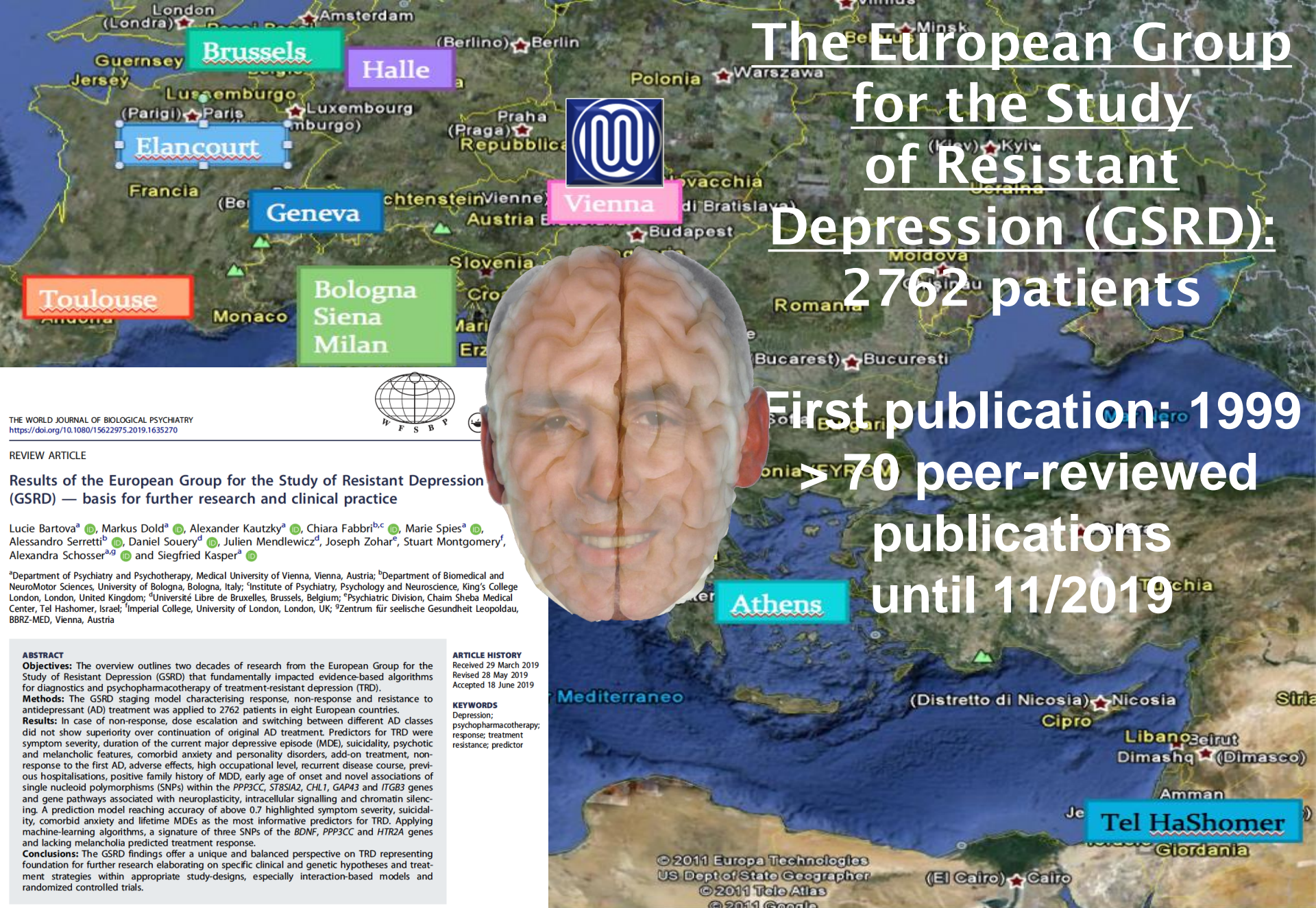
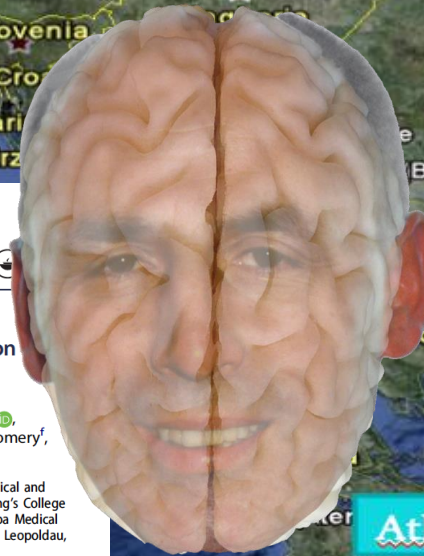
*Professor
Siegfried Kasper*

*Zentrum für Hirnforschung
Medizinische Universität Wien (MUW)*



The European Group for the Study of Resistant Depression (GSRD): 2762 patients

First publication: 1999 > 70 peer-reviewed publications until 11/2019



THE WORLD JOURNAL OF BIOLOGICAL PSYCHIATRY
<https://doi.org/10.1080/15622975.2019.1635270>



REVIEW ARTICLE

Results of the European Group for the Study of Resistant Depression (GSRD) — basis for further research and clinical practice

Lucie Bartova^a, Markus Dold^a, Alexander Kautzky^a, Chiara Fabbri^{b,c}, Marie Spies^a, Alessandro Serretti^b, Daniel Souery^d, Julien Mendlewicz^e, Joseph Zohar^f, Stuart Montgomery^f, Alexandra Schosser^{a,g} and Siegfried Kasper^a

^aDepartment of Psychiatry and Psychotherapy, Medical University of Vienna, Vienna, Austria; ^bDepartment of Biomedical and NeuroMotor Sciences, University of Bologna, Bologna, Italy; ^cInstitute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, King's College London, London, United Kingdom; ^dUniversité Libre de Bruxelles, Brussels, Belgium; ^ePsychiatric Division, Chaim Sheba Medical Center, Tel Hashomer, Israel; ^fImperial College, University of London, London, UK; ^gZentrum für seelische Gesundheit Leopoldau, BBRZ-MED, Vienna, Austria

ABSTRACT

Objectives: The overview outlines two decades of research from the European Group for the Study of Resistant Depression (GSRD) that fundamentally impacted evidence-based algorithms for diagnostics and psychopharmacotherapy of treatment-resistant depression (TRD).

Methods: The GSRD staging model characterising response, non-response and resistance to antidepressant (AD) treatment was applied to 2762 patients in eight European countries.

Results: In case of non-response, dose escalation and switching between different AD classes did not show superiority over continuation of original AD treatment. Predictors for TRD were symptom severity, duration of the current major depressive episode (MDE), suicidality, psychotic and melancholic features, comorbid anxiety and personality disorders, add-on treatment, non-response to the first AD, adverse effects, high occupational level, recurrent disease course, previous hospitalisations, positive family history of MDD, early age of onset and novel associations of single nucleotide polymorphisms (SNPs) within the *PPP3CC*, *ST8SIA2*, *CHL1*, *GAP43* and *ITGB3* genes and gene pathways associated with neuroplasticity, intracellular signalling and chromatin silencing. A prediction model reaching accuracy of above 0.7 highlighted symptom severity, suicidality, comorbid anxiety and lifetime MDEs as the most informative predictors for TRD. Applying machine-learning algorithms, a signature of three SNPs of the *BDNF*, *PPP3CC* and *HTR2A* genes and lacking melancholia predicted treatment response.

Conclusions: The GSRD findings offer a unique and balanced perspective on TRD representing foundation for further research elaborating on specific clinical and genetic hypotheses and treatment strategies within appropriate study-designs, especially interaction-based models and randomized controlled trials.

ARTICLE HISTORY

Received 29 March 2019
Revised 28 May 2019
Accepted 18 June 2019

KEYWORDS

Depression;
psychopharmacotherapy;
response; treatment
resistance; predictor



UNIVERSITÄTSKLINIK FÜR PSYCHIATRIE
UND PSYCHOTHERAPIE
MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT WIEN

Lucie Bartova, MD PhD

lucie.bartova@meduniwien.ac.at

Potentieller Interessenskonflikt

- DDr. Lucie Bartova
 - Travel grants and/or consultant/speaker honoraria from AOP Orphan, Medizin Medien Austria, Vertretungsnetz, Austroplant, Janssen and Angelini.
- O.Univ.Prof. Dr.h.c.mult. Dr.med. Siegfried Kasper (2016-2019)
 - Grants/research support, consulting fees and/or honoraria within the last 3 years from Angelini, AOP Orphan Pharmaceuticals AG, Celegne GmbH, Eli Lilly, Janssen-Cilag Pharma GmbH, KRKA-Pharma, Lundbeck A/S, Mundipharma, Neuraxpharm, Pfizer, Sanofi, Schwabe, Servier, Shire, Sumitomo Dainippon Pharma Co. Ltd. and Takeda.

Biorhythmen

- Es ist eine allgemeine Erfahrung, dass man **an hellen, sonnigen Tagen energiegeladener und besser gelaunt ist** als an dunklen Tagen.
- Viele Menschen sind **während der dunklen Jahreszeit müde, energielos und schlechter gestimmt.**
- Oft ist die **depressive Verstimmung stärker in der Früh** als am Abend (morgendliches Pessimismus).

Kasper et al Arch Gen Psychiatry 1989

Das Leben ist...

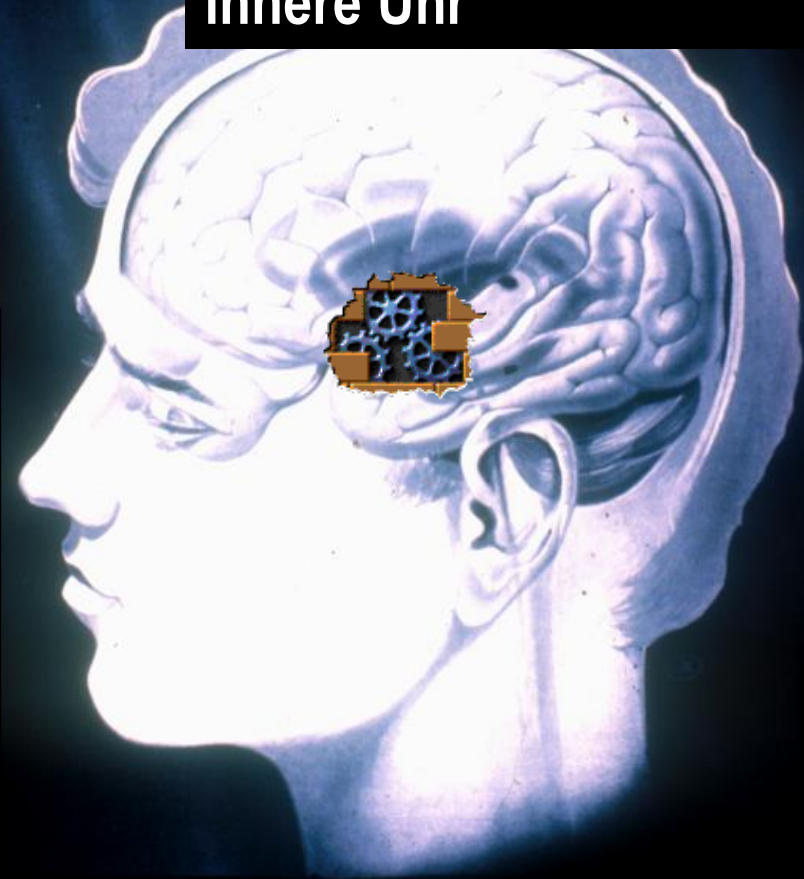
**... beeinflusst von
externen Zeitgebern**



**... maskiert durch
homöostatische
Komponenten**



**... Getriggert durch die
innere Uhr**

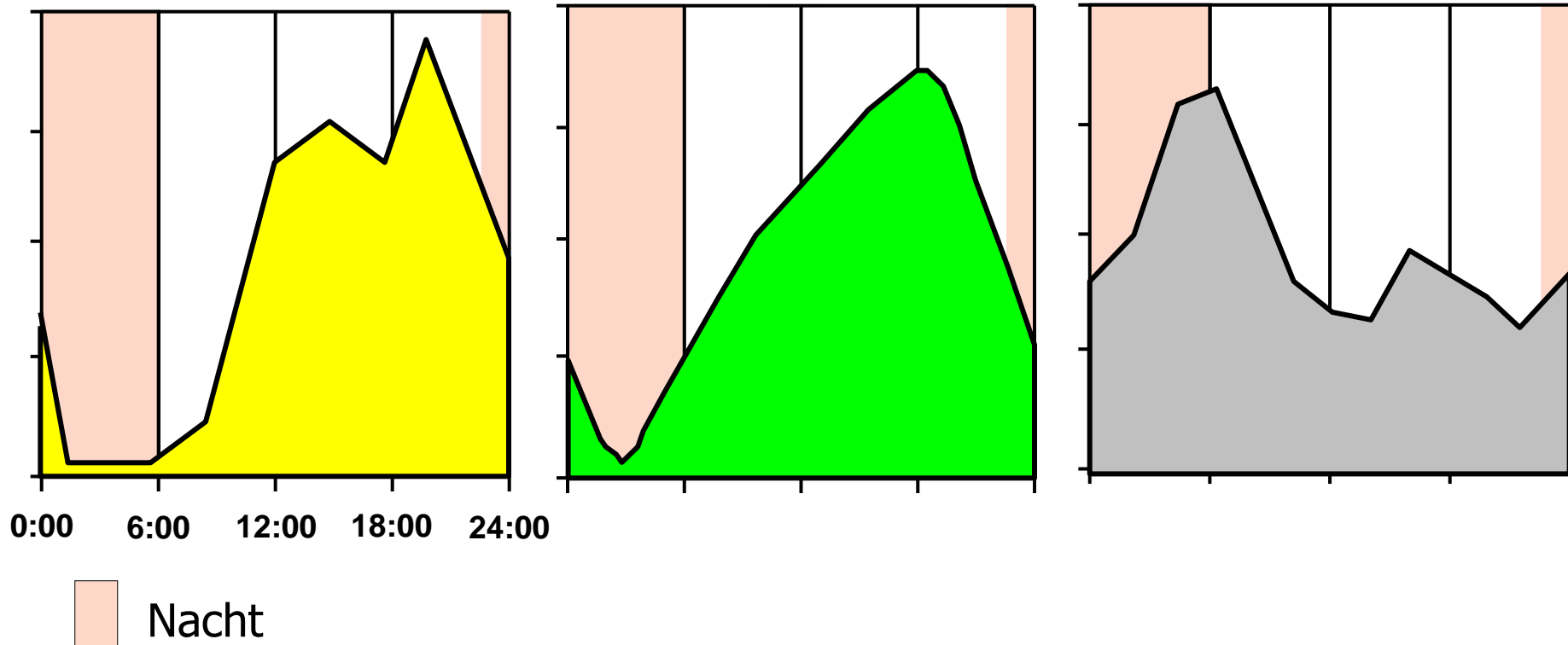


Das Leben ist durch zirkadiane biologische Rhythmen determiniert

Generelles Wohlbefinden

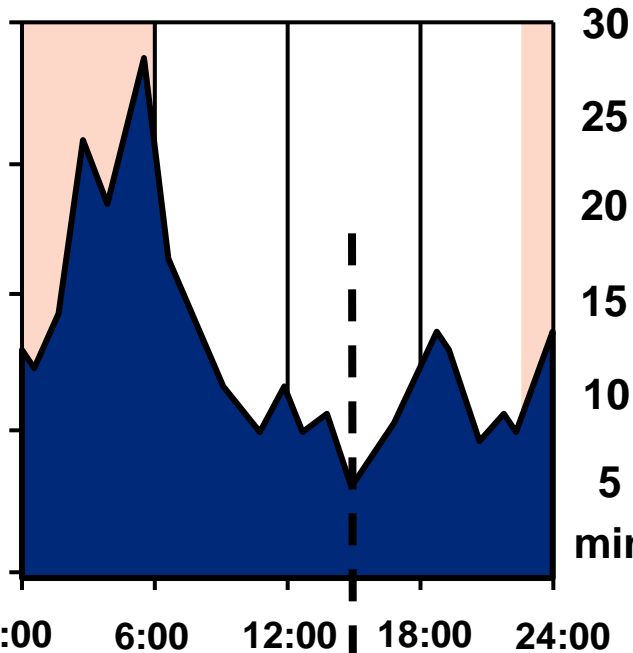
Körpertemperatur

Tod

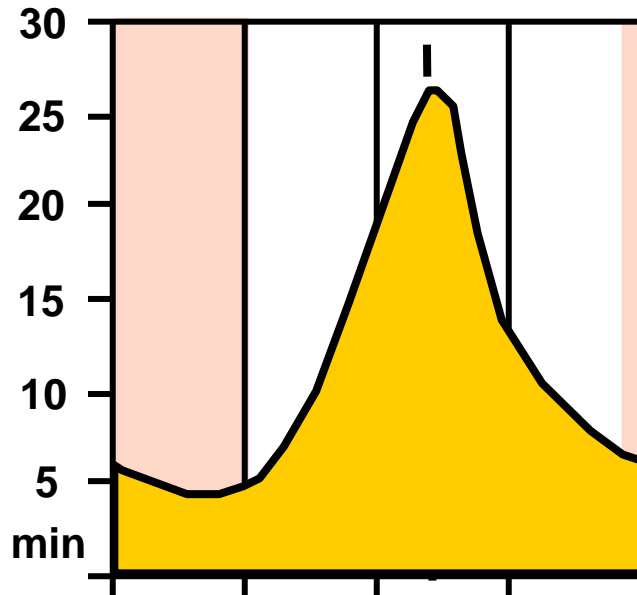


Das Leben ist durch zirkadiane biologische Rhythmen determiniert

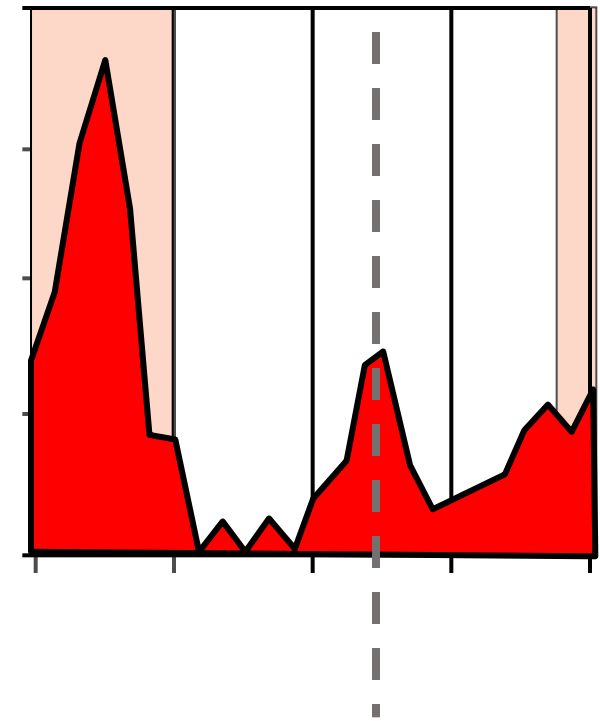
Schmerz



Dauer der Anästhesie

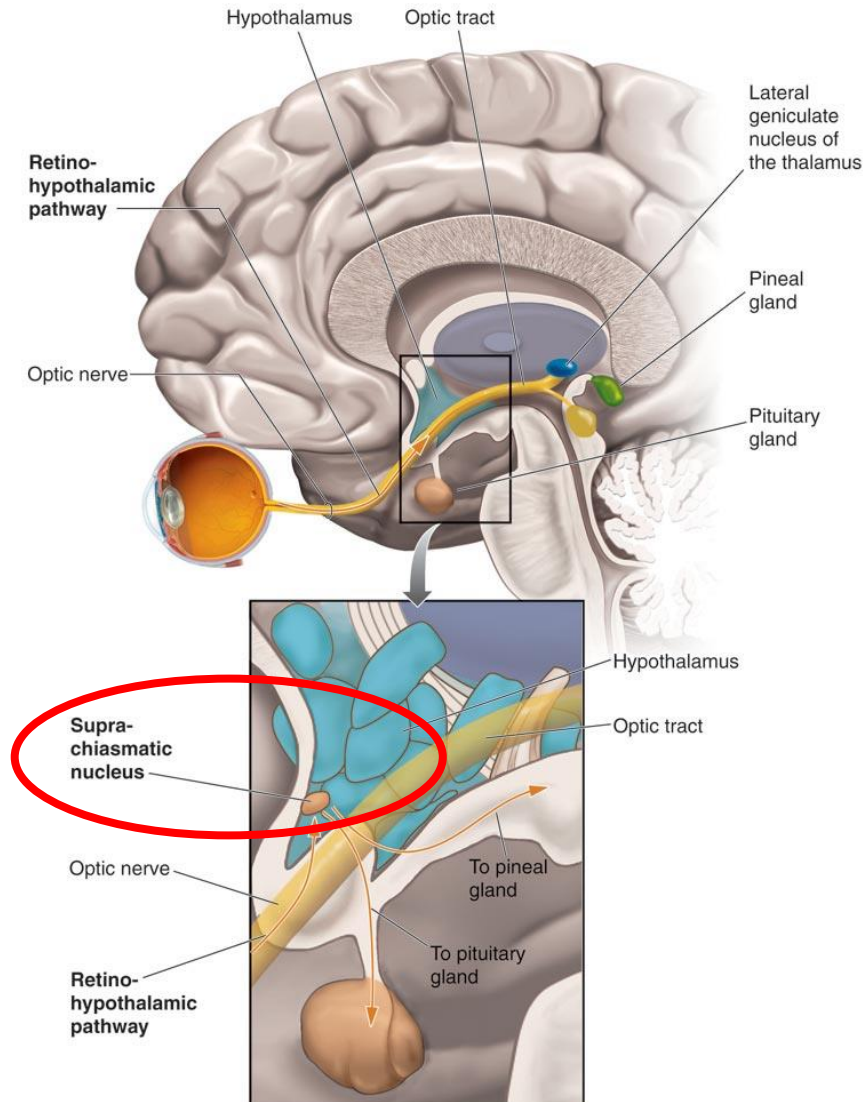


Anzahl der Fehler



Nacht

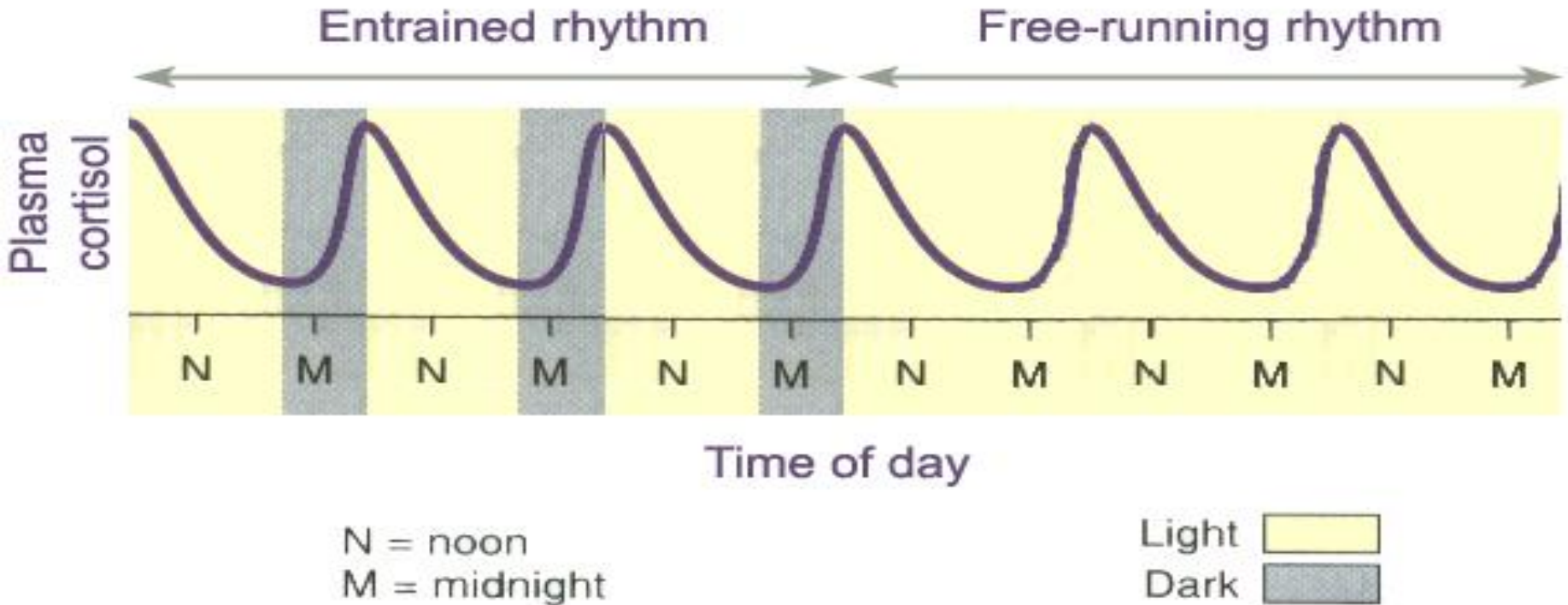
Der Nucleus Suprachiasmaticus (SCN)



- Der SCN ist die „Masterclock“ im Organismus von Säugetieren.
- Er erhält Input vom Retino-Hypothalamischen Trakt (Transmitter: Glutamat, Melanopsin).
- Der Hypothalamus beeinflusst Exkretion vieler Hormone, deren Ausschüttung einer zirkadianen Rhythmik unterliegt.

Endogener Rhythmus des SCN etwa **24h 30 min**

Licht synchronisiert das System auf die aktuelle Tageslänge

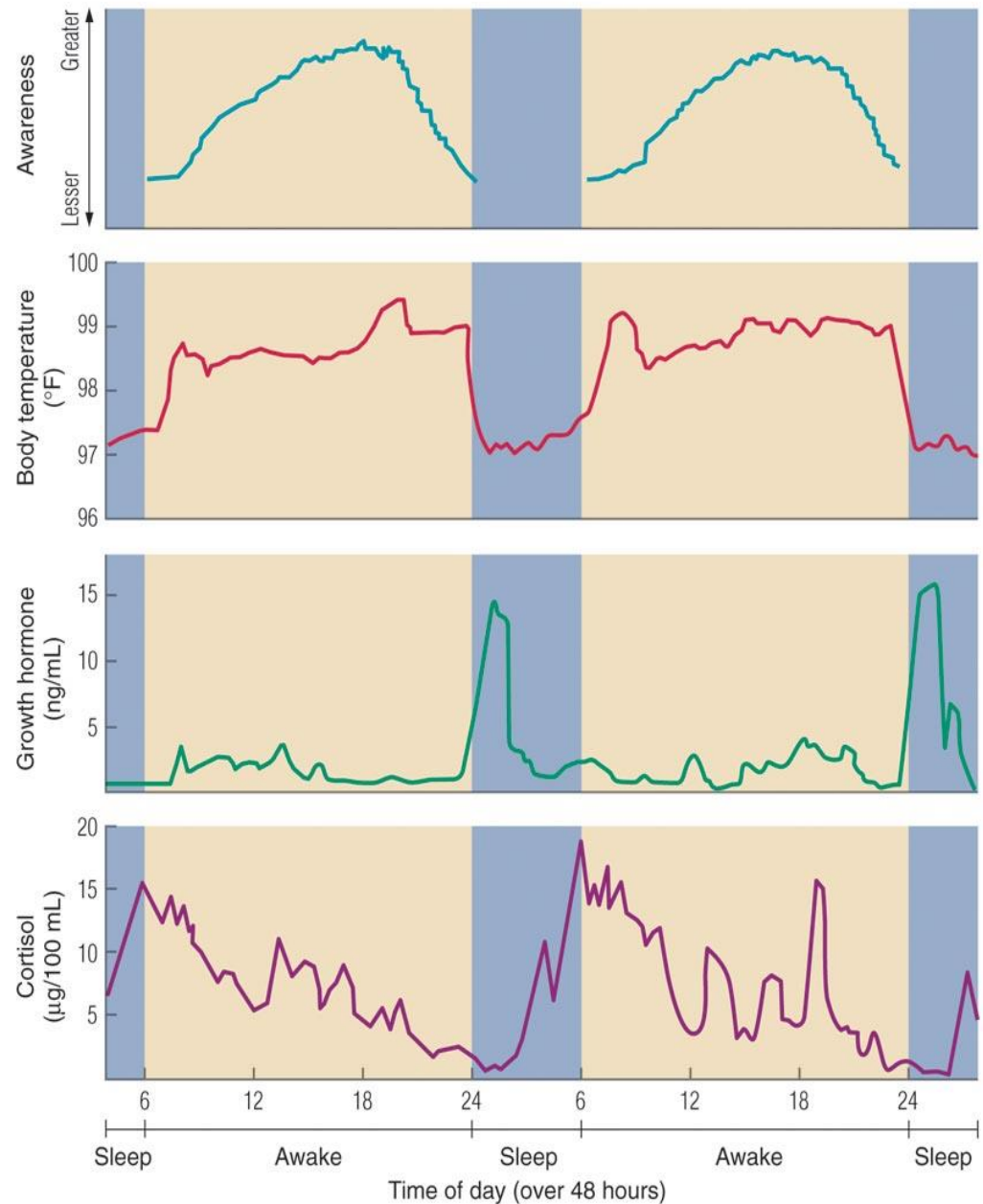


- **Achtsamkeit**

- **Körpertemperatur**

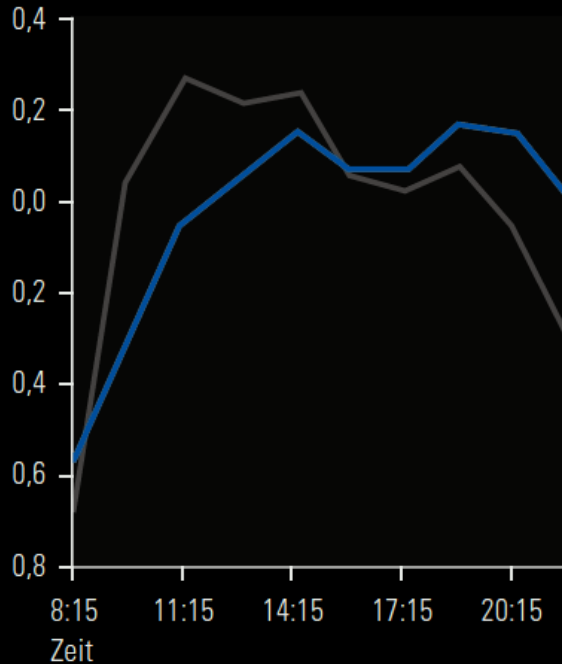
- **Wachstums-
hormon**

- **Cortisol**

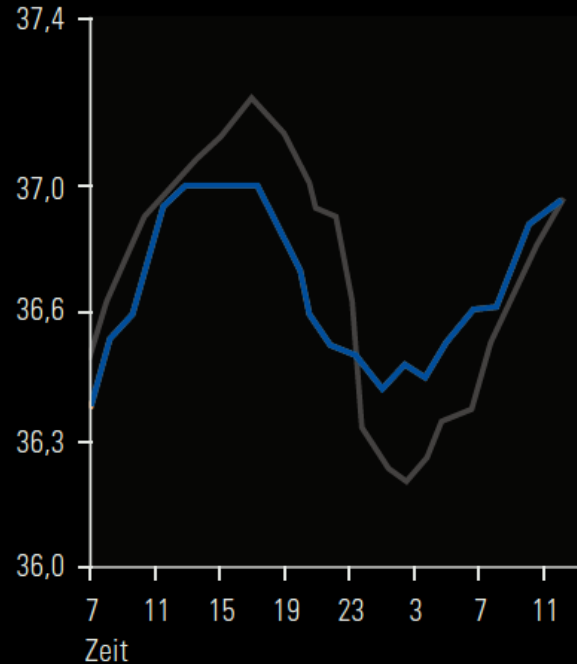


Zirkadiane Rhythmen sind im Rahmen einer Depression verändert/gestört.

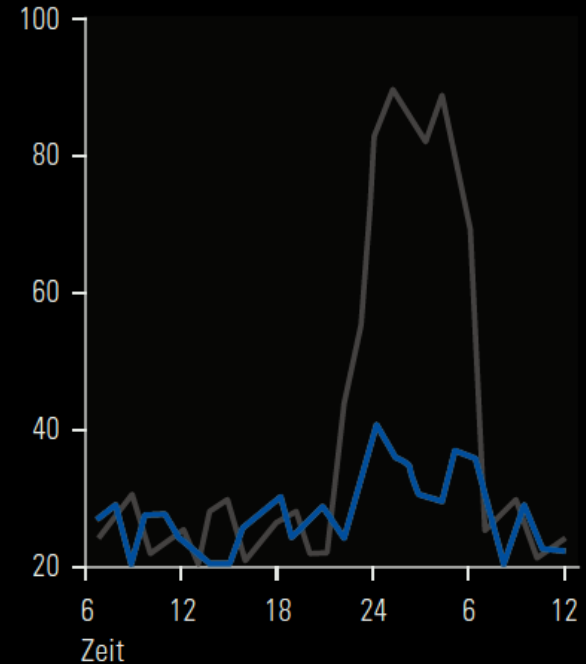
Stimmung ¹



Körpertemperatur (°C) ²



Plasma-Melatonin (pg/ml) ²



— Gesunde Kontrolle — Depressive Patienten



Schlaf-Wachrhythmus bei Depression

Schlafbeginn und Schlafkontinuität

- ↑ Einschlaflatenz
- ↑ Aufwachereignisse
- ↑ Fröh morgendliches Erwachen
- ↓ Schlafeffizienz
- ↓ Gesamtschlafzeit

Schlafarchitektur

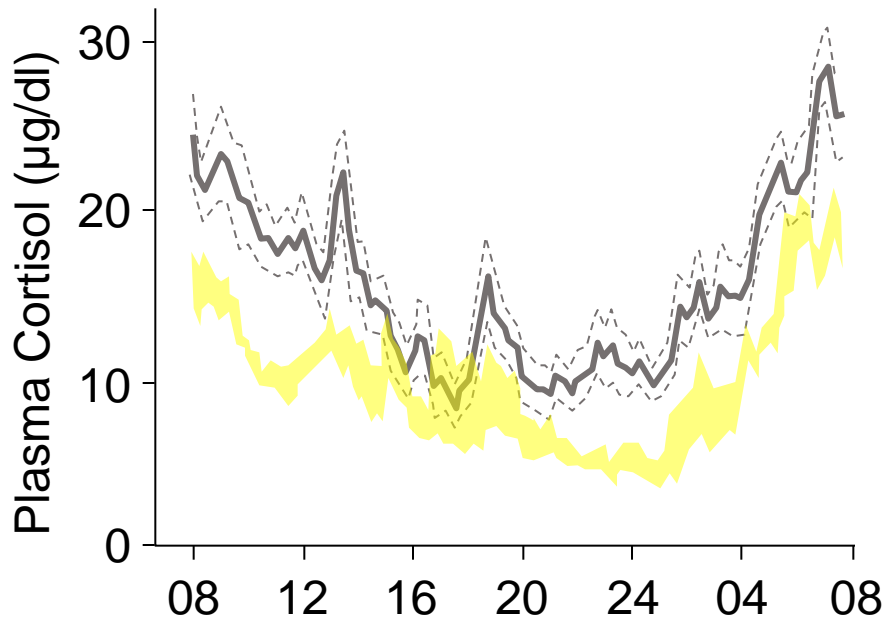
- ↓ REM-Latenz ($<60min$)
- ↑ REM-Dichte
- ↑ Stadium 1 und 2
- ↑ Aufwachereignisse
- ↓ Tiefschlaf (SWS)
- ↓ Deltaschlaf-Quotient

Modifiziert nach: Lam R. Int Clin Pharmacol 2006;21(Suppl):25-9.

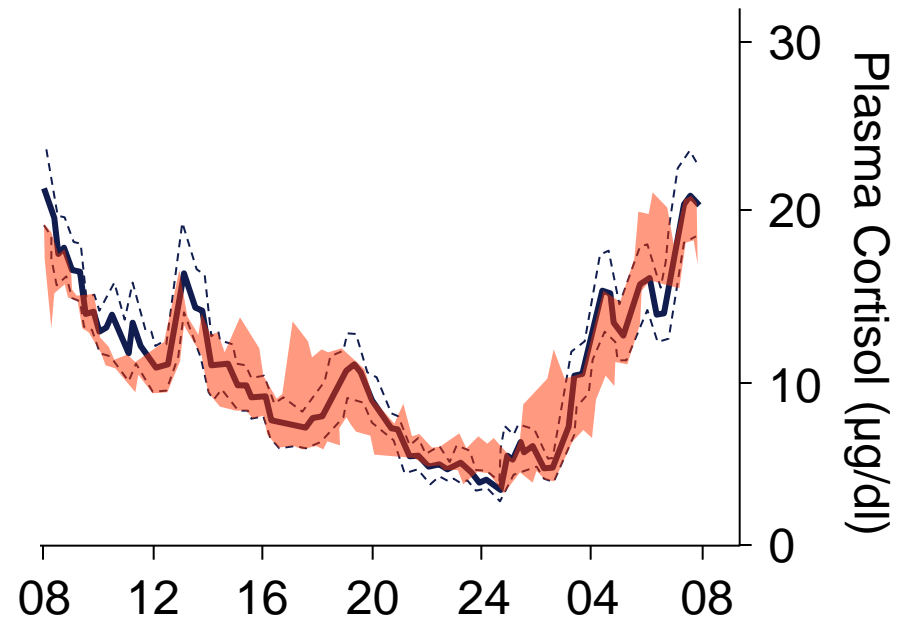


24h-Cortisolprofil bei depressiven PatientInnen vor- und nach AD-Therapie

Depressive PatientInnen
vs. gesunde Kontrollen



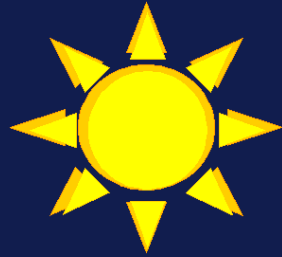
Remittiert depressive PatientInnen
vs. gesunde Kontrollen



24-h Uhrzeit

Linkowski et al., 1987.

*Die unbehandelte Depression
ist eine chronobiologische
Störung,*



*welche nach Remission
nicht mehr vorhanden ist.*

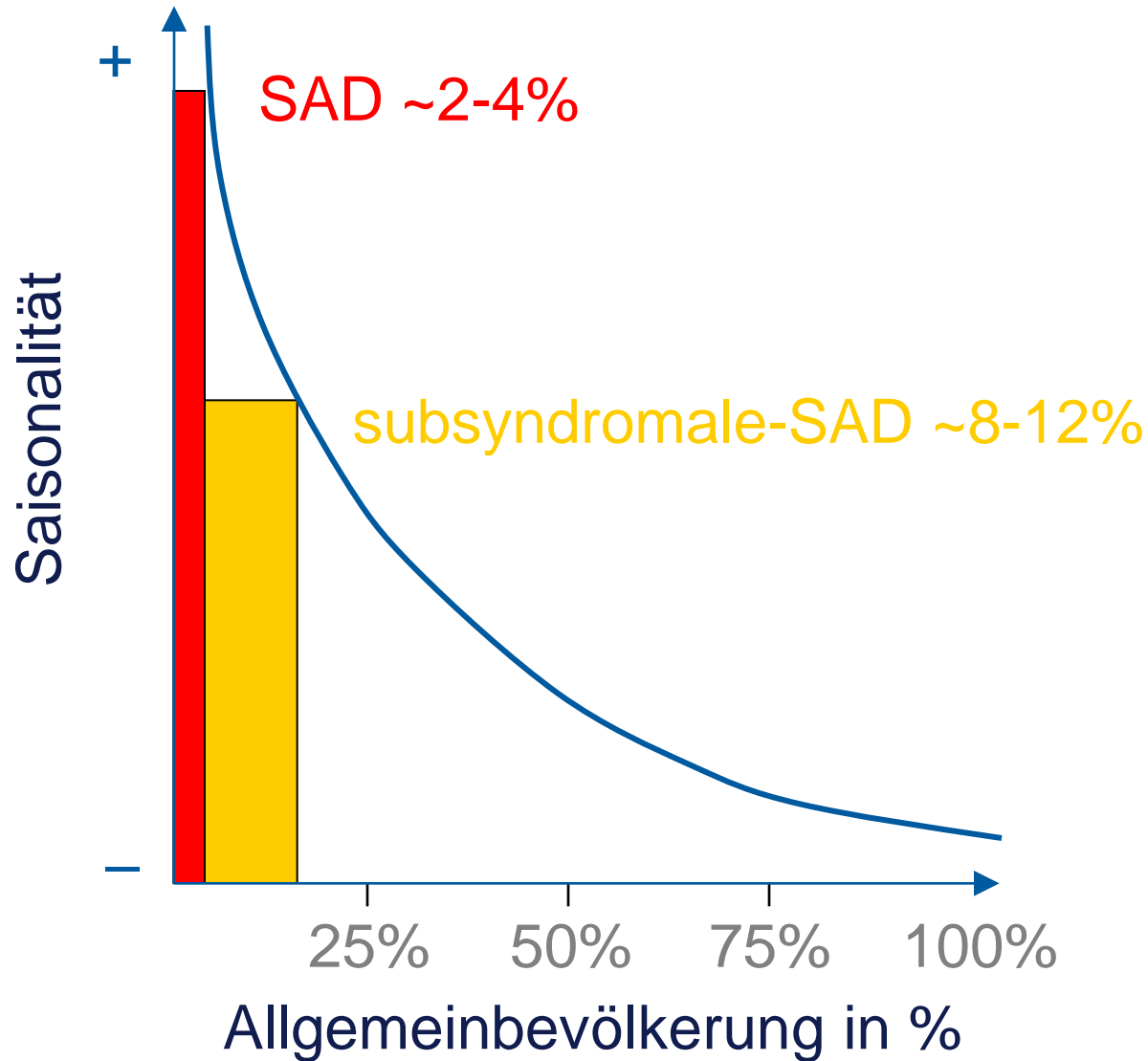


Saisonal abhängige Depression (SAD)

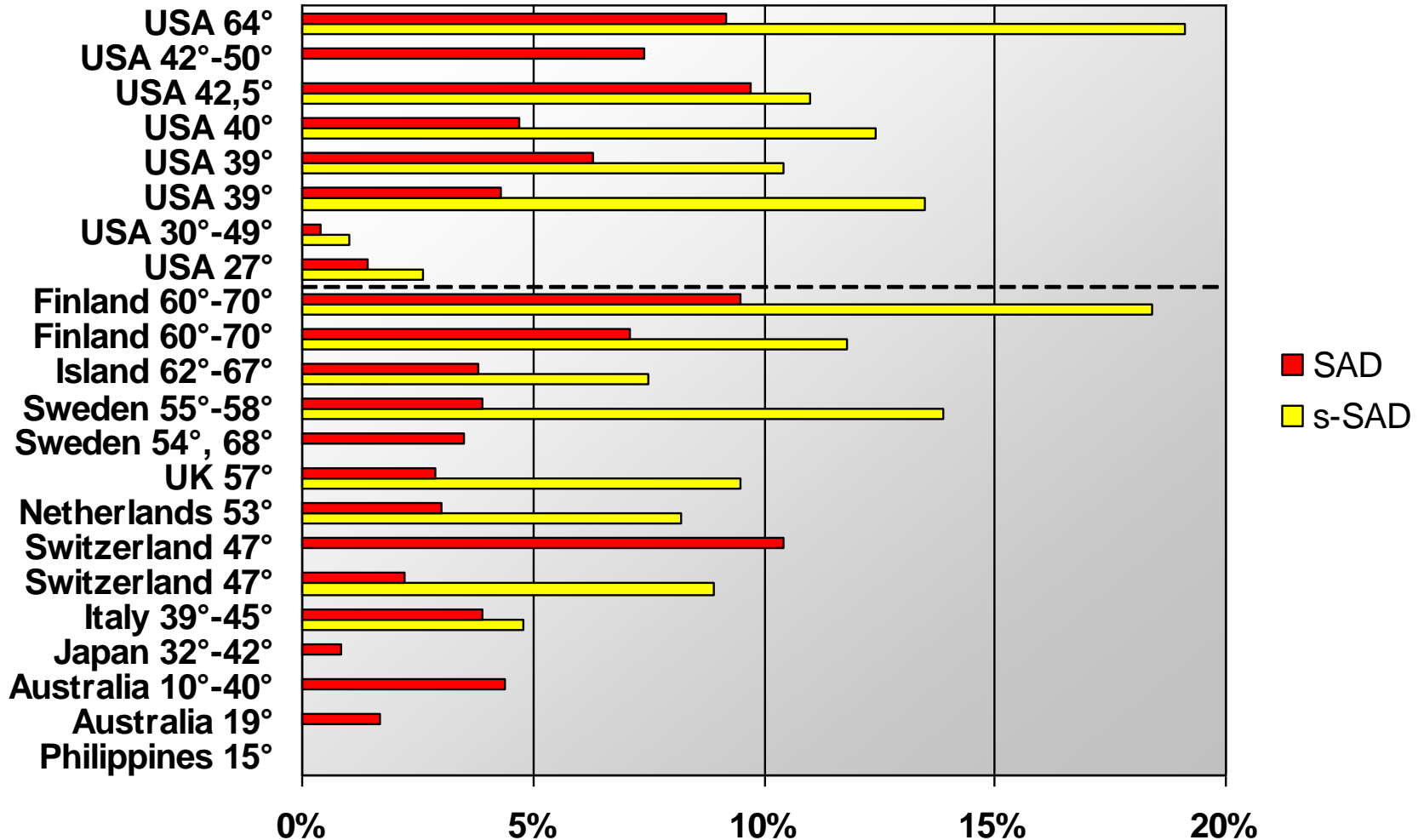
- Subtyp einer
 - Rezidivierenden depressiven Störung (75%)
 - Bipolaren (II) Störung (25%)
- **Depressive Episoden im Herbst und Winter**
- Gefolgt von **euthymen oder (hypo)manischen Episoden im Frühjahr/Sommer**



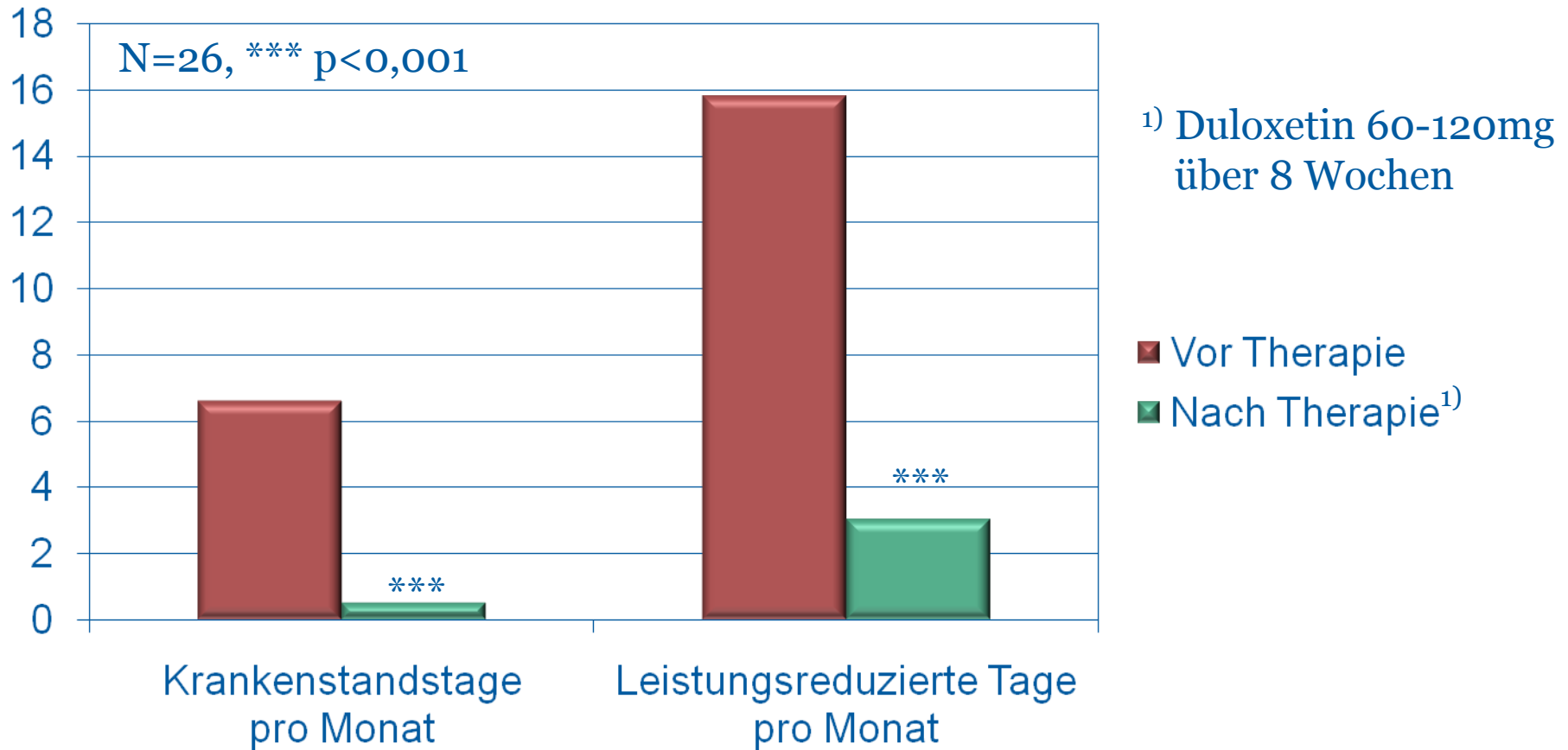
SAD und subsyndromale-SAD



Epidemiologie der SAD weltweit



Beeinträchtigung durch SAD



Winkler-Pjrek et al. Pharmacopsychiatry 2008; 41:100-5.

Therapie der SAD

- Lichttherapie
- Psychopharmakotherapie
 - Antidepressiva (z. B. SSRI, SNRI, NARI, NDRI, Agomelatin)
- (Partielle) Wachtherapie (Schlafentzugstherapie)
- Psychotherapie
- Lifestyle Optimierung (Sport)



Die Lichttherapie als chronobiologisches und antidepressives Therapieverfahren

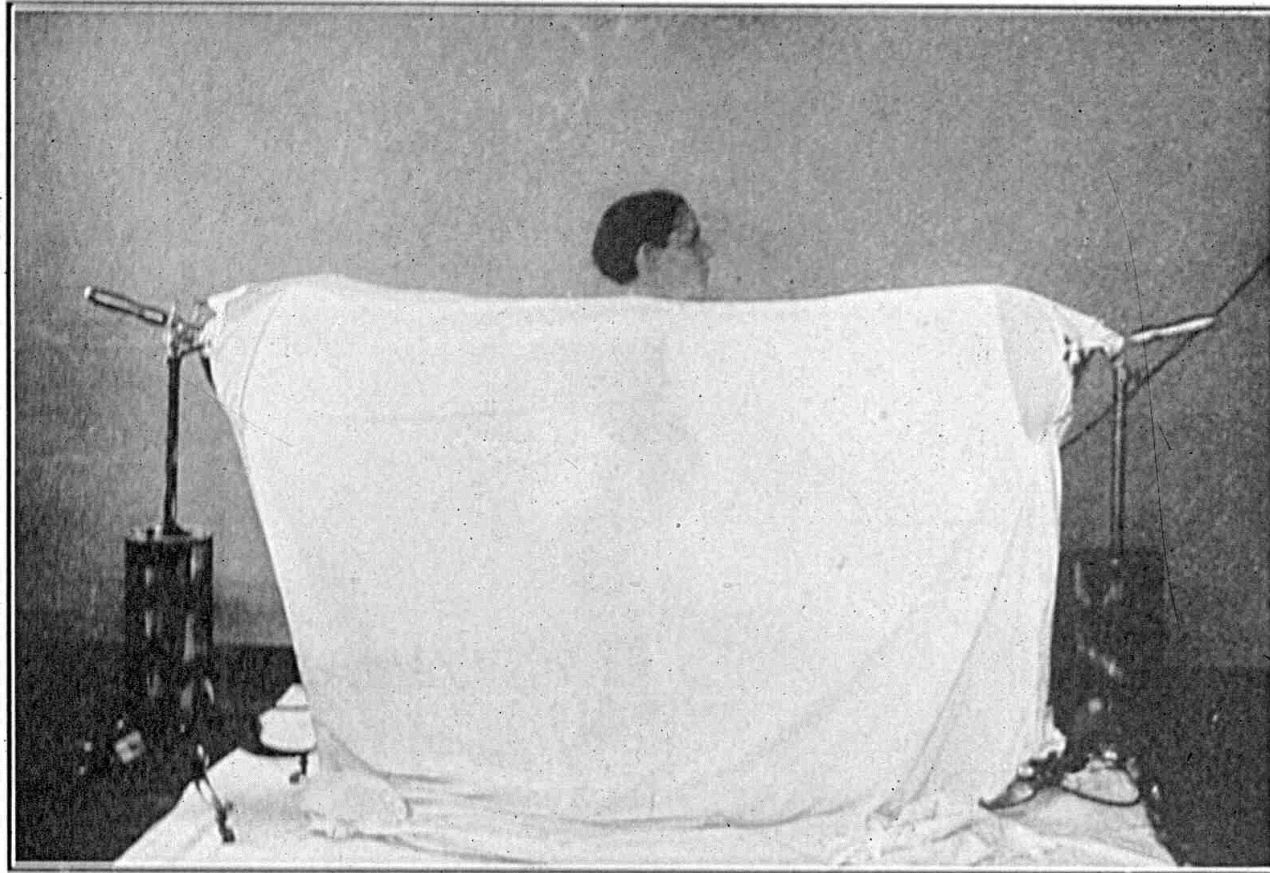


Geschichte der Lichttherapie und der saisonal abhängigen Depression (SAD)

- **Jahreszeitliche Stimmungsschwankungen und Behandlungsmöglichkeit mit Licht** schon bei *Hippocrates von Kos* und *Araeteus dem Kappadokier* beschrieben.
- Erste Beschreibung des Syndroms: Lewy et al., 1983
- Erste Beschreibung der Lichttherapie bei SAD: Rosenthal et al., 1984
- Bislang über 1000 wissenschaftliche Veröffentlichungen



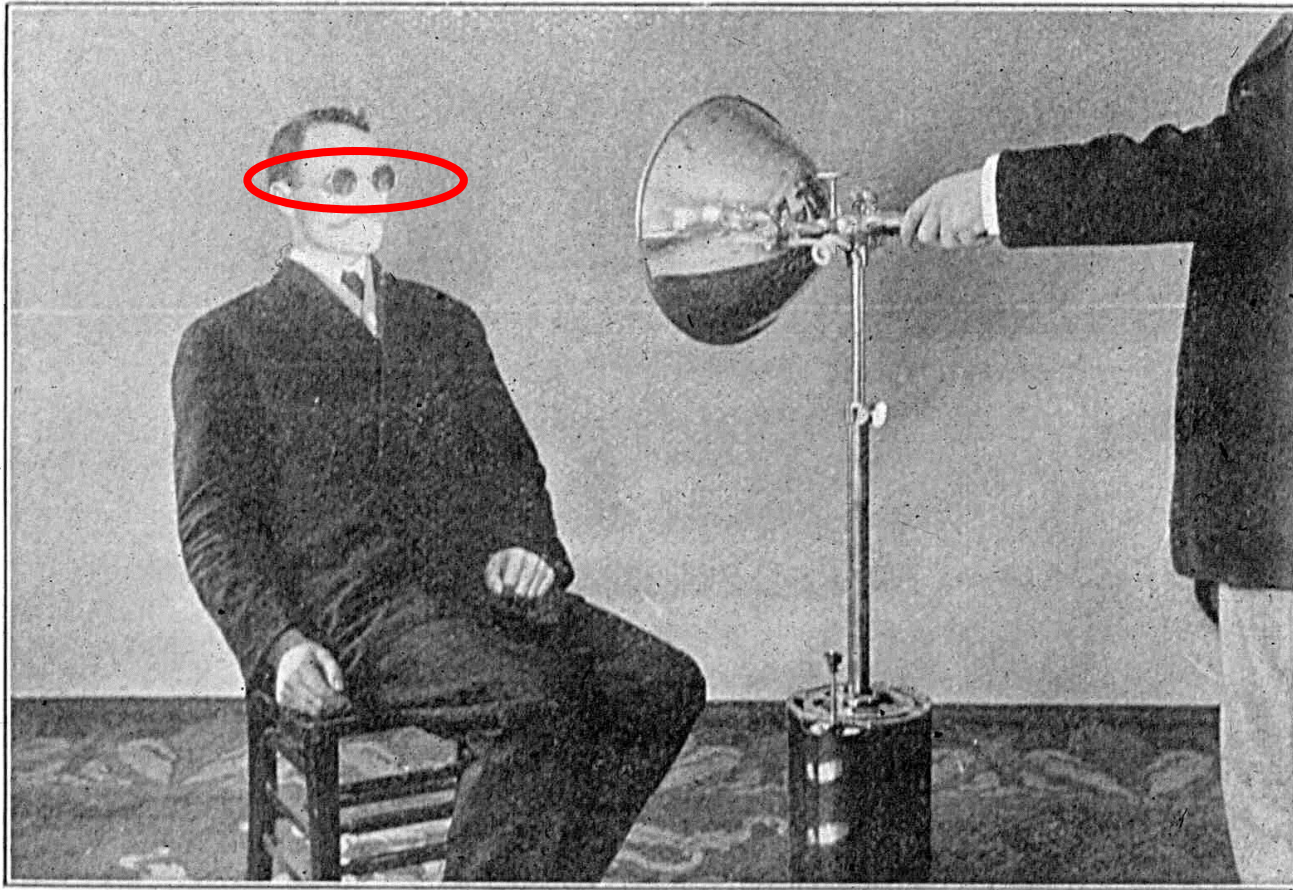
Geschichte der Lichttherapie und der saisonal abhängigen Depression (SAD)



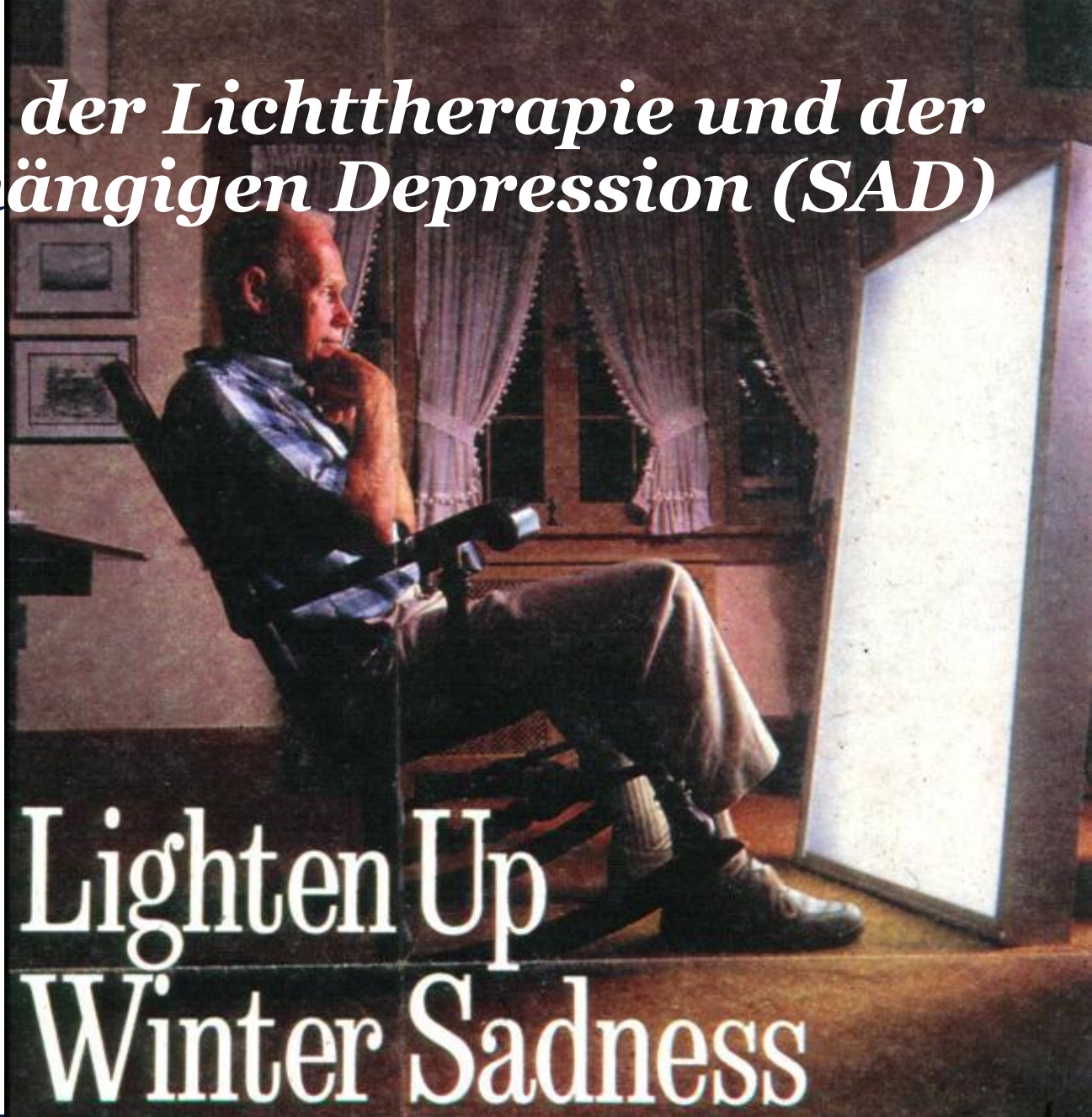
Geschichte der Lichttherapie und der saisonal abhängigen Depression (SAD)



Geschichte der Lichttherapie und der saisonal abhängigen Depression (SAD)



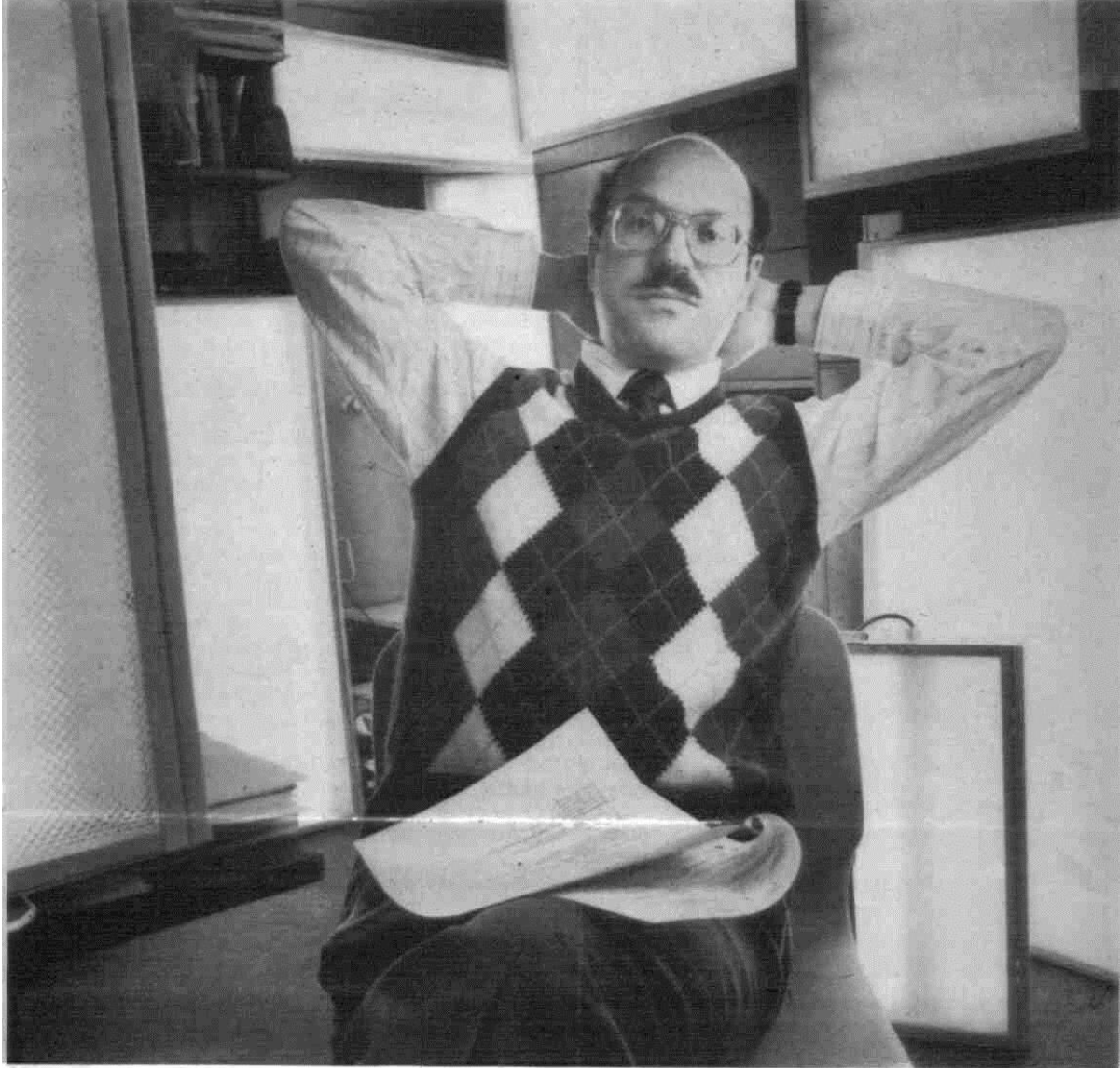
Geschichte der Lichttherapie und der saisonal abhängigen Depression (SAD)



**Lighten Up
Winter Sadness**



Geschichte der Lichttherapie und der saisonal abhängigen Depression (SAD)



"We're starting to realize we're part of nature," says Rosenthal (with the lamps he uses to allay patients' depression).

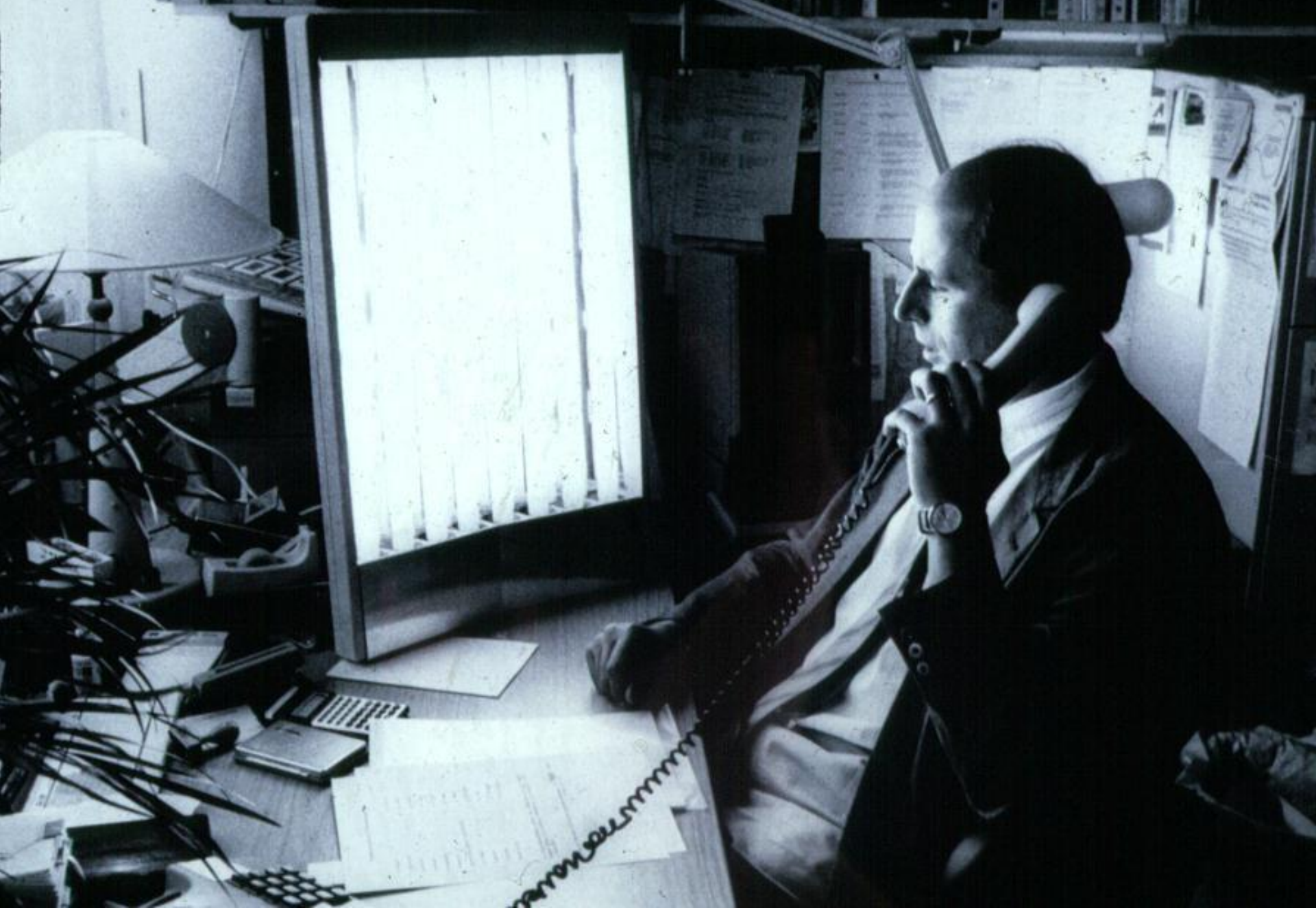
**IF WINTER'S GLOOM GIVES YOU
THE BLUES, NORMAN ROSENTHAL MAY
BE ABLE TO LIGHTEN YOUR MOOD**

Medics



UNIVERSITÄTSKLINIK FÜR PSYCHIATRIE
UND PSYCHOTHERAPIE
MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT WIEN

Lucie Bartova, MD PhD
lucie.bartova@meduniwien.ac.at



Geschichte der Lichttherapie und der saisonal abhängigen Depression (SAD)

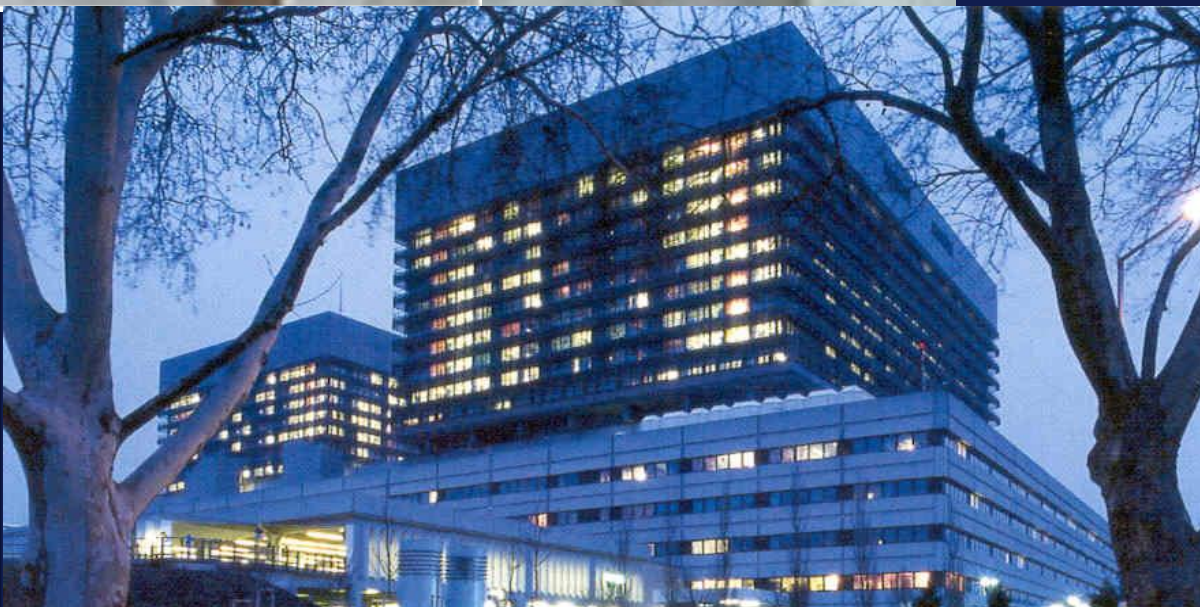




***SAD Ambulanz
an der Univ. Klinik
für Psychiatrie und
Psychotherapie
MUW
AKH Wien***



+43 (1) 40 400 35470



UNIVERSITÄTSKLINIK FÜR PSYCHIATRIE
UND PSYCHOTHERAPIE
MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT WIEN

Lucie Bartova, MD PhD
lucie.bartova@meduniwien.ac.at

Licht als Zeitgeber kann

- *Die innere Uhr
verschieben*
- *Rhythmen
stabilisieren*
- *Abhängig von:*
 - *Intensität*
 - *Wellenlänge
(Bereich 480 nm)*
 - *Dauer*



Anwendung von Lichttherapie



Lichttherapie (Applikationsformen)



Light box

Light visor

Dawn simulator

Holidays in the south



Lichttherapie *(Bright Light Therapy; BLT)*

- Sichtbares Licht, das mit Ausnahme des UV Spektrums das gesamte Spektrum enthält.
- **Der antidepressive Effekt** wird nicht über die Haut, sondern **über die Augen** vermittelt.
- Die **morgendliche Lichttherapie** ist der abendlichen überlegen.



Lichttherapie

(Bright Light Therapy; BLT)

- Viele PatientInnen zeigen ein **erstes Ansprechen innerhalb von 4-6 Tagen.**
- Einige sprechen erst nach mindestens 4 Wochen an.
- Nach **Absetzen der Lichttherapie** kann es zu einem raschen Rückfall kommen



Guidelines für Lichttherapie mit einer Lichtlampe

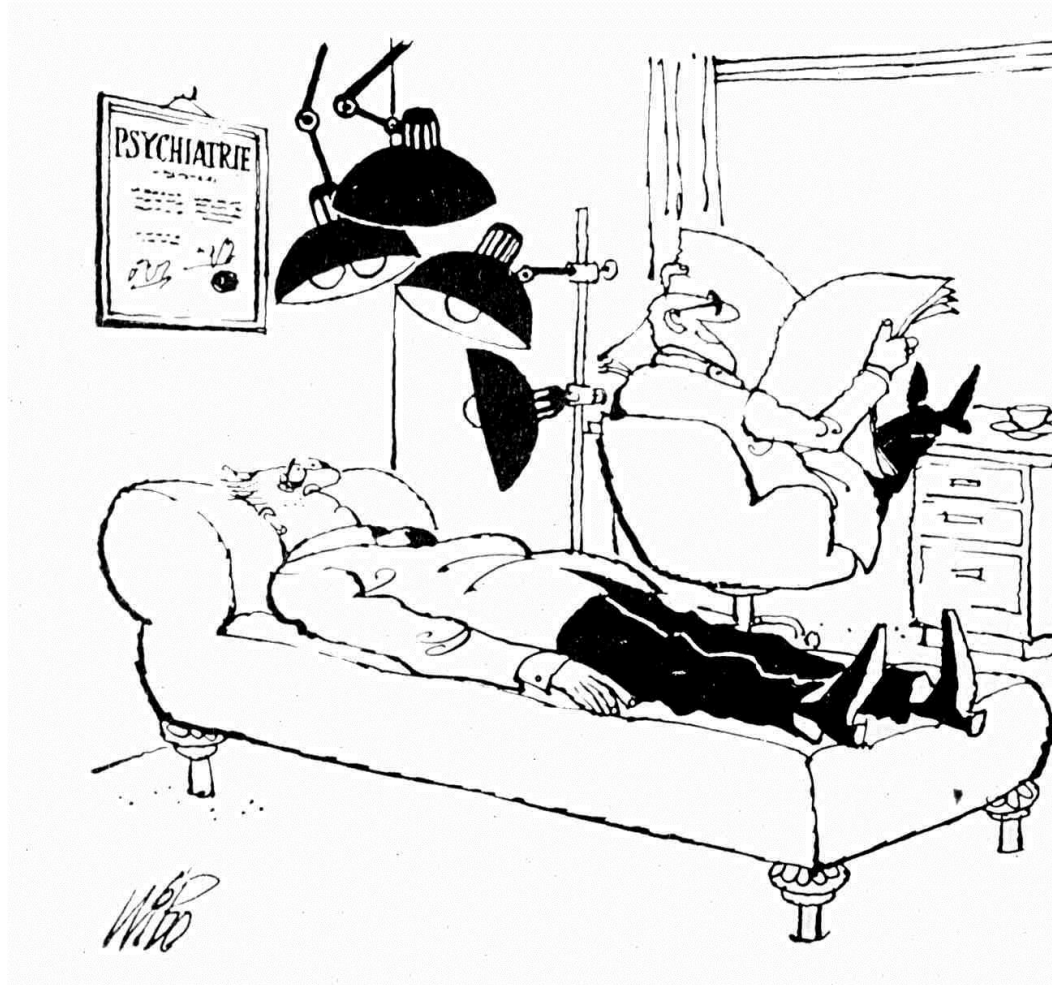
- **1 x tägliche Behandlung** in den dunklen Monaten
 - Meistens **Oktober - Februar**
- **Morgendliche** Behandlung für **mindestens 30 min tgl.**
- Im Sitzen, **Abstand zur Lichtlampe etwa 60-80 cm**
- PatientInnen instruieren, in **Richtung Lampe zu sehen**
- **10 000 lux**



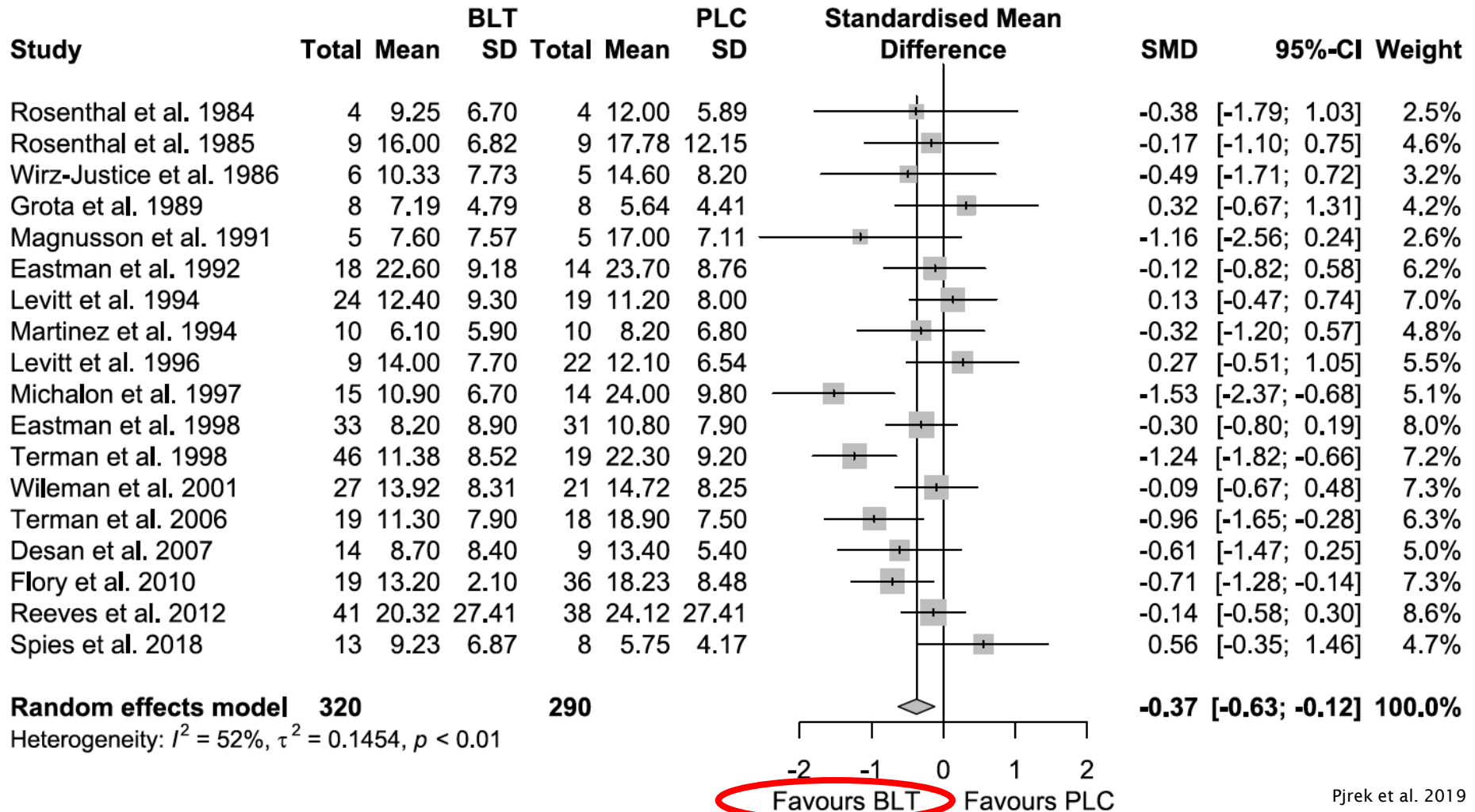
Guidelines für Lichttherapie mit einer Lichtlampe



Wirksamkeit der Lichttherapie

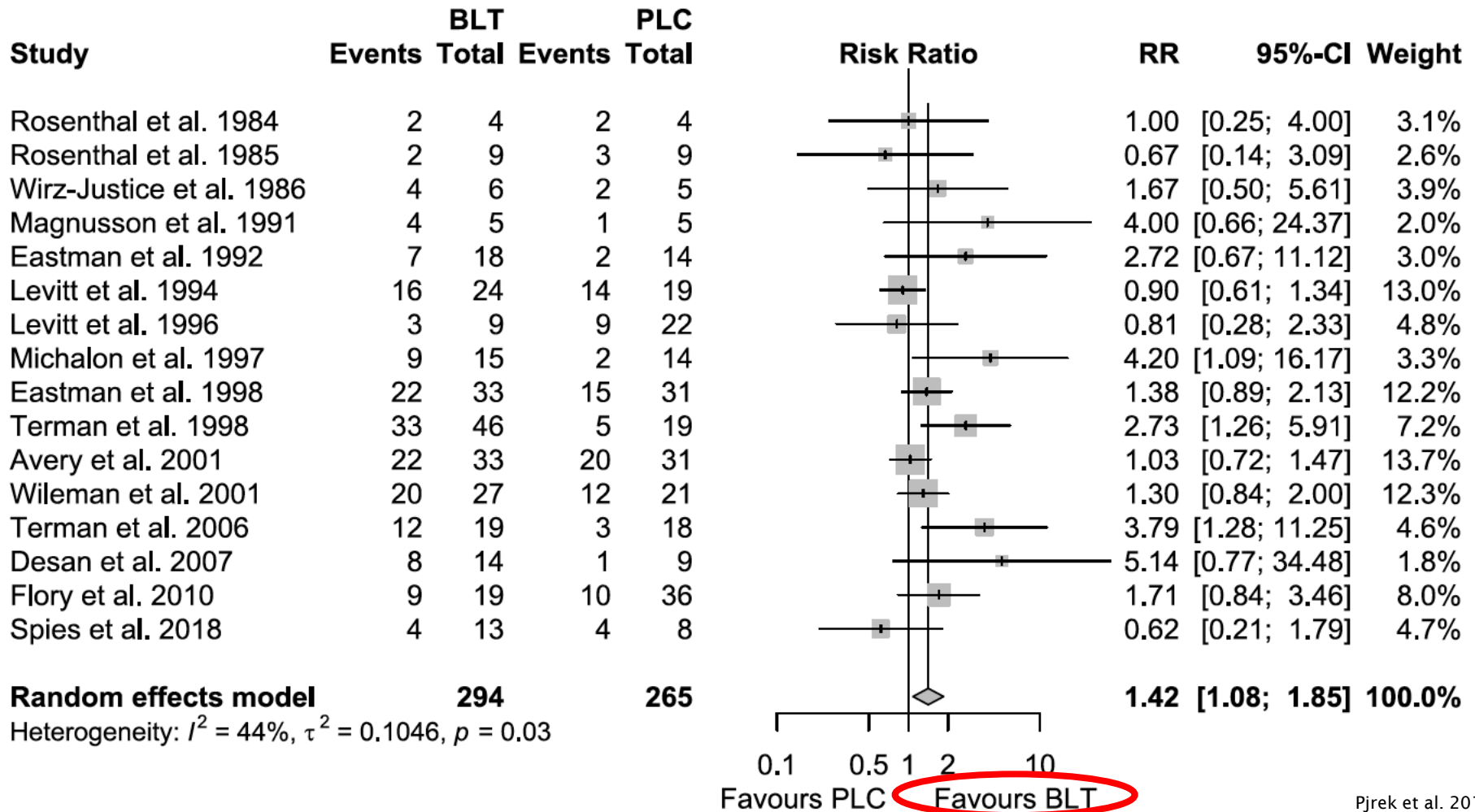


Wirksamkeit der Lichttherapie (Depressionsskalen)



Pjrek et al. 2019

Wirksamkeit der Lichttherapie (Ansprechraten)



Pjrek et al. 2019

Prädiktoren für das Ansprechen auf Lichttherapie

- Vorhandensein atypischer Symptome, vor allem:
 - **Hyperphagie**
 - **Hypersomnie**
 - **Kohlenhydrateisshunger**
- Jüngeres Alter
- Komorbidität mit Persönlichkeitsstörung ist ein negativer Prädiktor.

Oren 1992, Terman 1996, Levitt 1993, Reichborn-Kjennerud 1996.



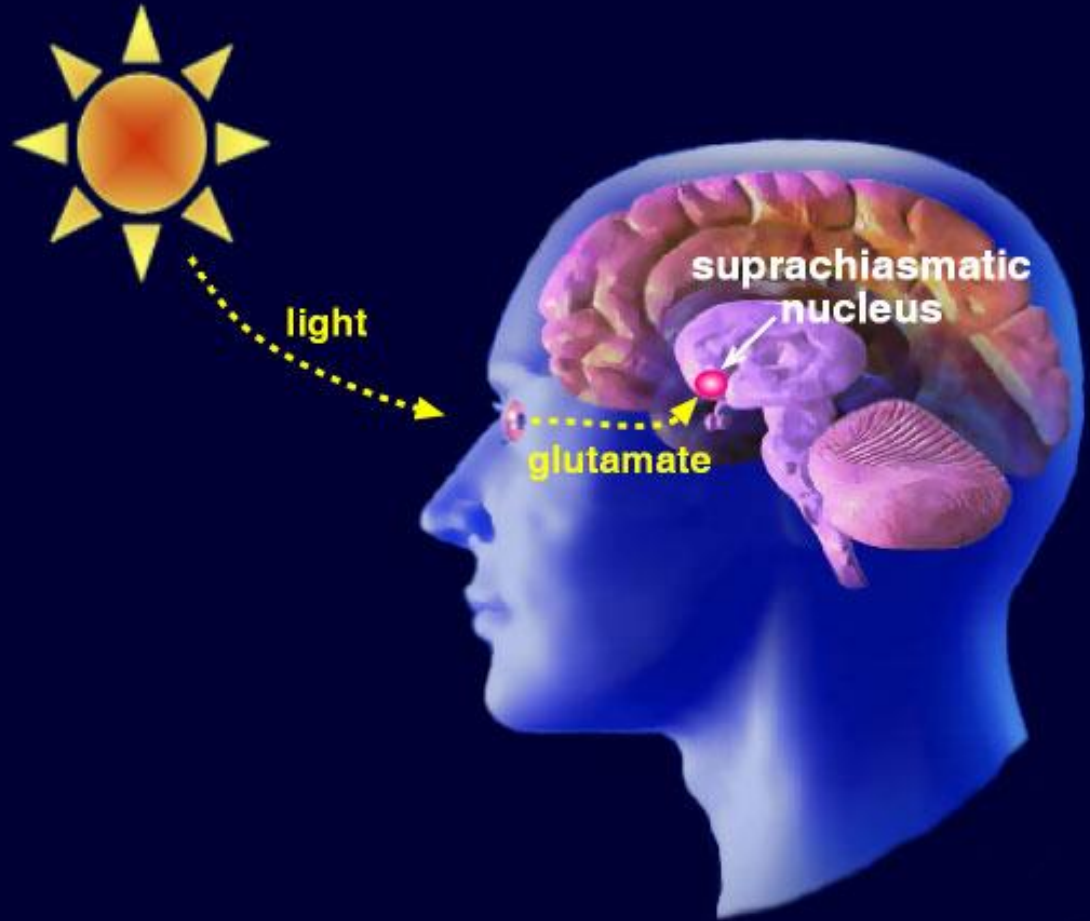
Hat Lichttherapie Nebenwirkungen?

- **Häufig:**
 - Kopfschmerzen
 - Augenüberlastung
 - Irritabilität
 - Schlafstörung
- **Selten:**
 - Hypomanie
 - Menstruationsbeschwerden
 - Suizidalität



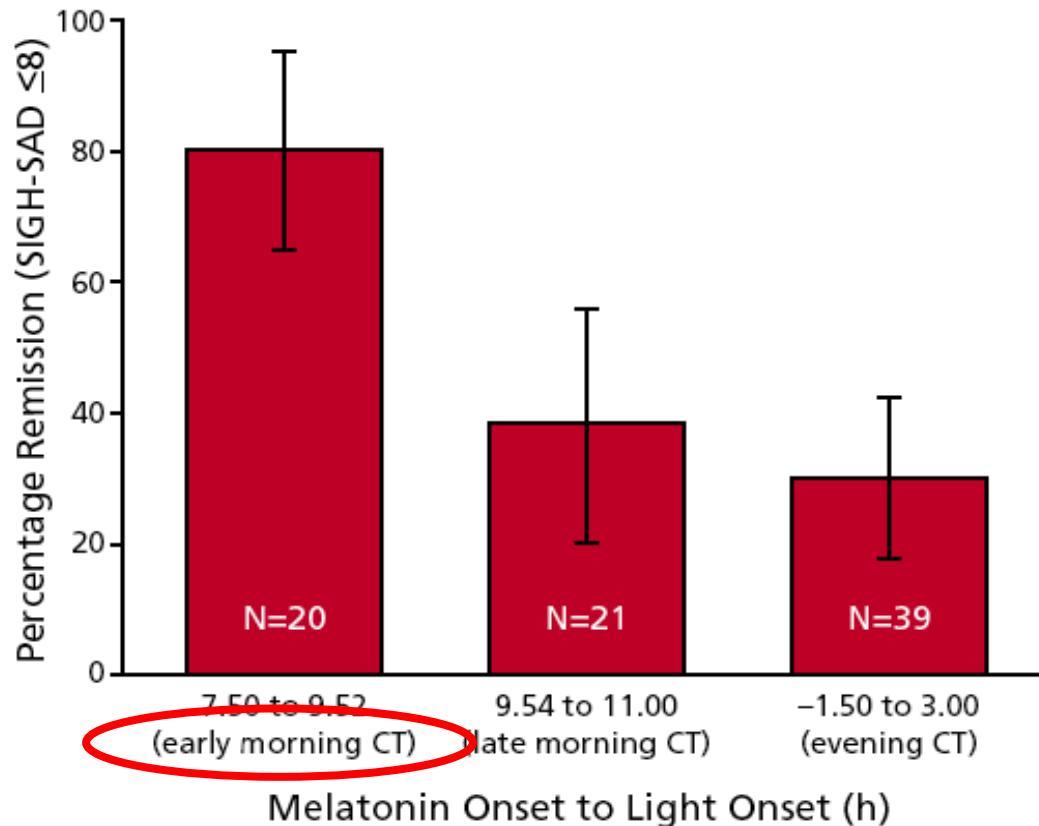
Pathophysiologie der SAD und Wirkmechanismus der Lichttherapie

- Phasenverschiebungshypothese
- Serotonin/Melatonin-Hypothese



Phasenverschiebungshypothese

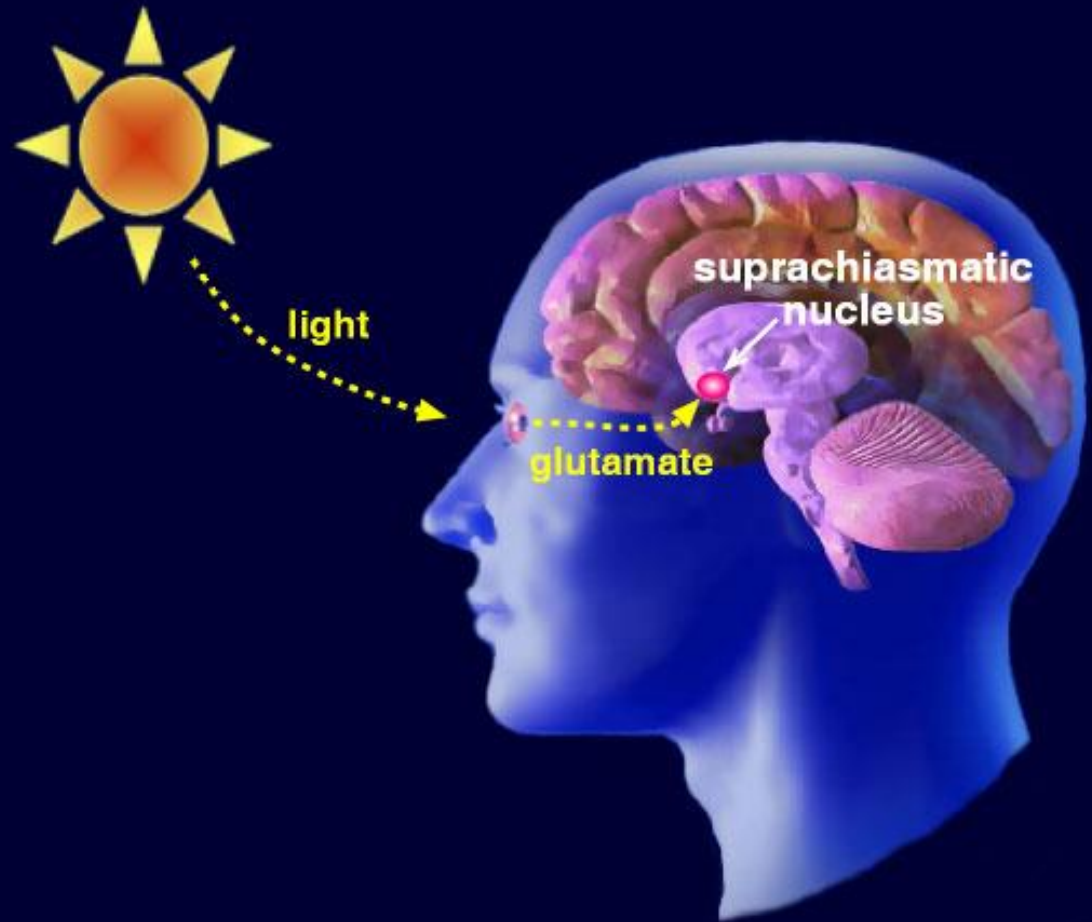
- Bei Patienten mit SAD ist die zirkadiane Phase verschoben.



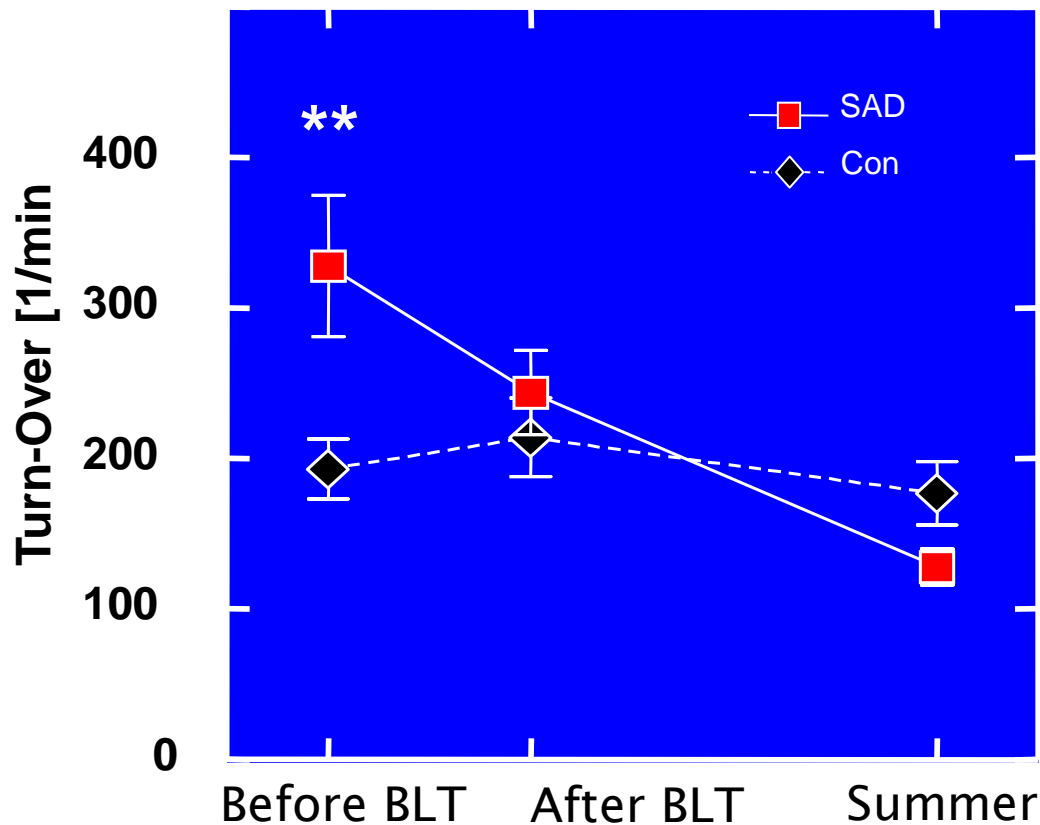
Terman et al. Archives of General Psychiatry 2001

Pathophysiologie der SAD und Wirkmechanismus der Lichttherapie

- **Serotonin/Melatonin-Hypothese**
- Der menschliche **Nucleus Suprachiasmaticus (SCN)** hat eine hohe Dichte an **Melatonin 1** und **Melatonin 2-** sowie **Serotonin 2C (5-HT_{2C}) Rezeptoren**.



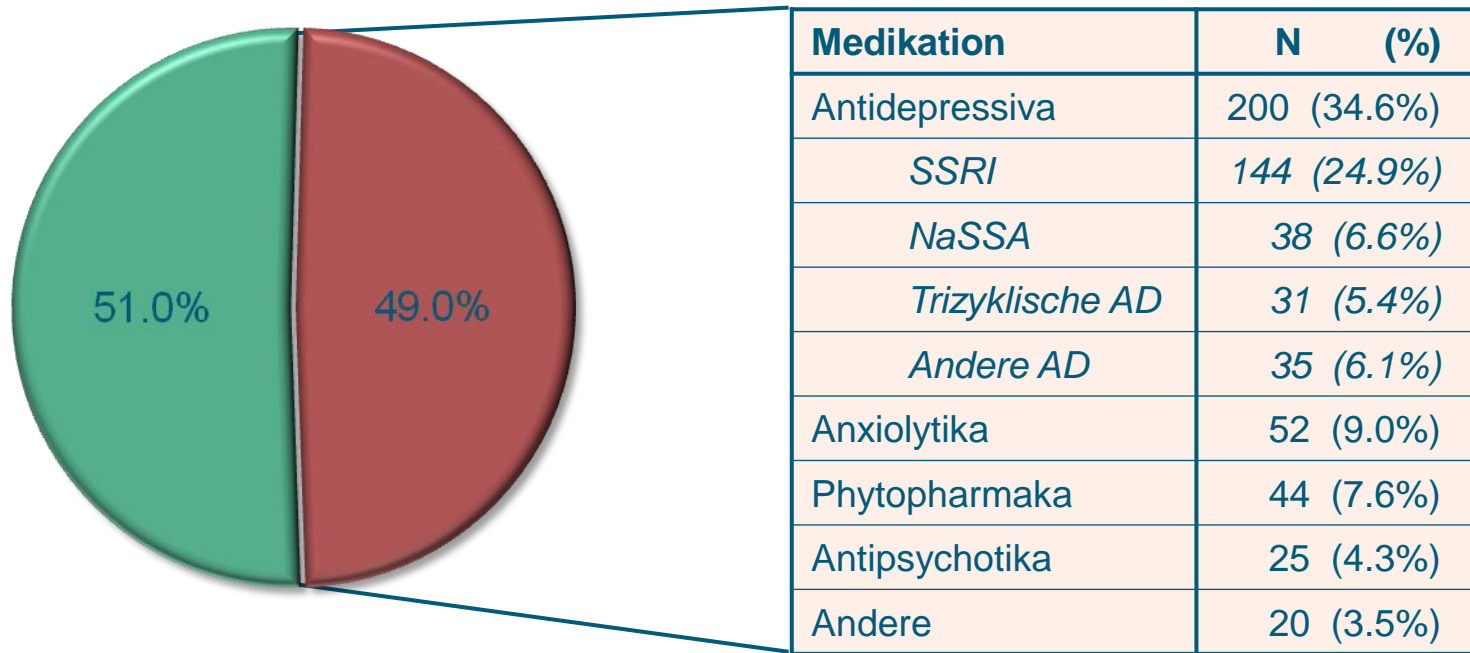
Licht verringert die Wiederaufnahme-Kapazität des 5-HTT und wirkt möglicherweise ähnlich wie ein SSRI.



Willeit et al. 2008

Ist Lichttherapie alleine ausreichend?

553 SAD-Patienten (1994-2003)



■ LT Monotherapie ■ LT + Medikation

Winkler-Pjrek et al. Eur Neuropsychopharmacol 2004; 14:347-51.

Lichttherapie bei Suizidalität?





Lichttherapie bei Demenz?



UNIVERSITÄTSKLINIK FÜR PSYCHIATRIE
UND PSYCHOTHERAPIE
MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT WIEN

Lucie Bartova, MD PhD
lucie.bartova@meduniwien.ac.at

A glowing brain with lightning bolts striking it, held by two hands. The brain is rendered in a translucent, glowing blue and purple hue, with bright yellow and orange lightning bolts striking it from the left. Two hands are shown in silhouette, holding the brain from the sides. The background is a dark blue gradient.

Lichttherapie bei Schädel- Hirntrauma?



Licht- therapie bei Mamma- Carcinom?

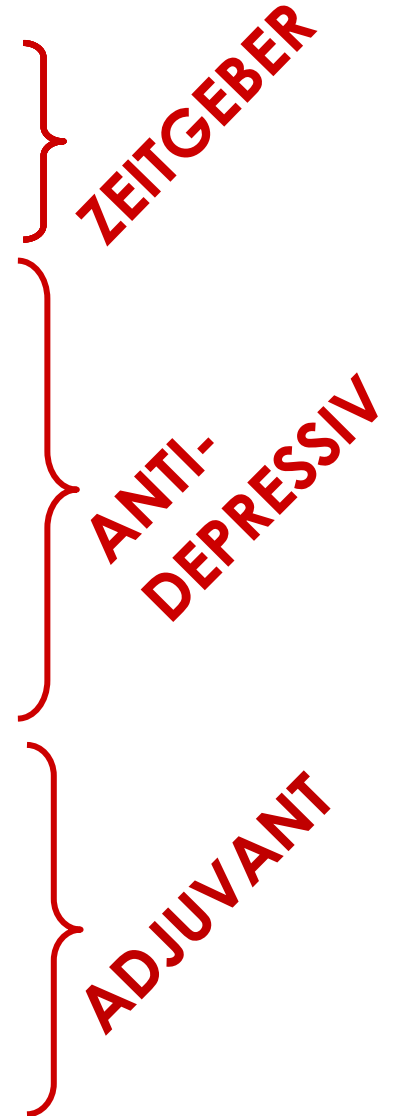


S Ancoli-Israel et al. J Clin Oncology (2007)
25:90-94;
L Natajaran et al. Support Care Cancer (2011)
20:1211-1219;
AB Neikrug et al. Behav Sleep Med (2012)
10:202-16;
N Jeste et al. Qual Life Res (2013) 22:1239-1244

*Bei Frauen mit Mammakarzinom und
Chemotherapie kann Lichttherapie die
Verschlechterung von Erschöpfbarkeit,
Schlaf, zirkadianer Rhythmus-
synchronisation und Lebensqualität
hintanhalt*

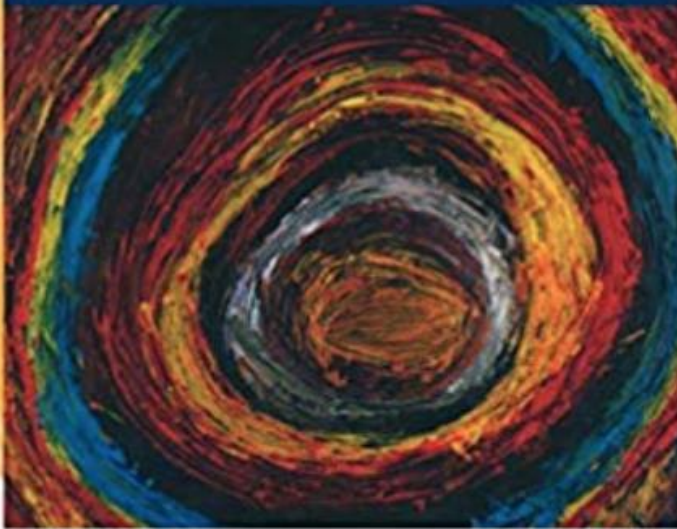
Anwendungen der Lichttherapie

- Schlafstörungen
- Demenz vom Alzheimer Typ
- Therapie der Wahl für SAD + sub-SAD
- Adjuvant bei nicht saisonaler Depression
- Schwangerschafts- und postpartale Depressionen
- Schlafstörungen in der Inneren Medizin, Intensivstationen, bei deliranten PatientInnen, TransplantationspatientInnen...

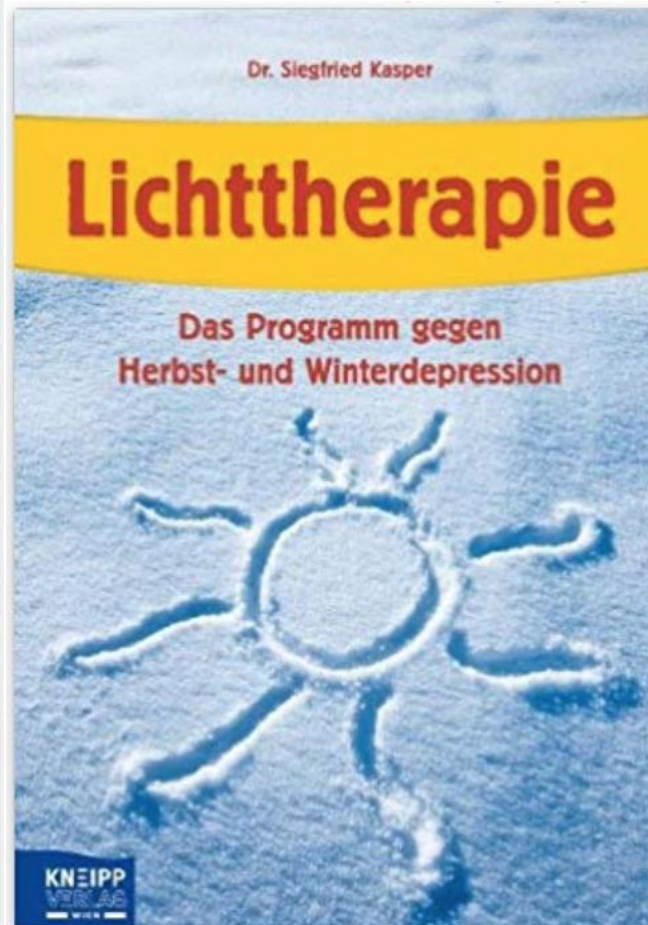


siegfried kasper,
hans-jürgen möller (hrsg.)

herbst-/winterdepression und lichttherapie



 Springer WienNewYork



Österreichische Gesellschaft für Neuropsychopharmakologie und Biologische Psychiatrie (ÖGPB)

ÖGPB
2019
www.oegpb.at

21. - 22. NOVEMBER
CONGRESS CENTER MESSE WIEN



21. Tagung der ÖGPB
PROGRAMM

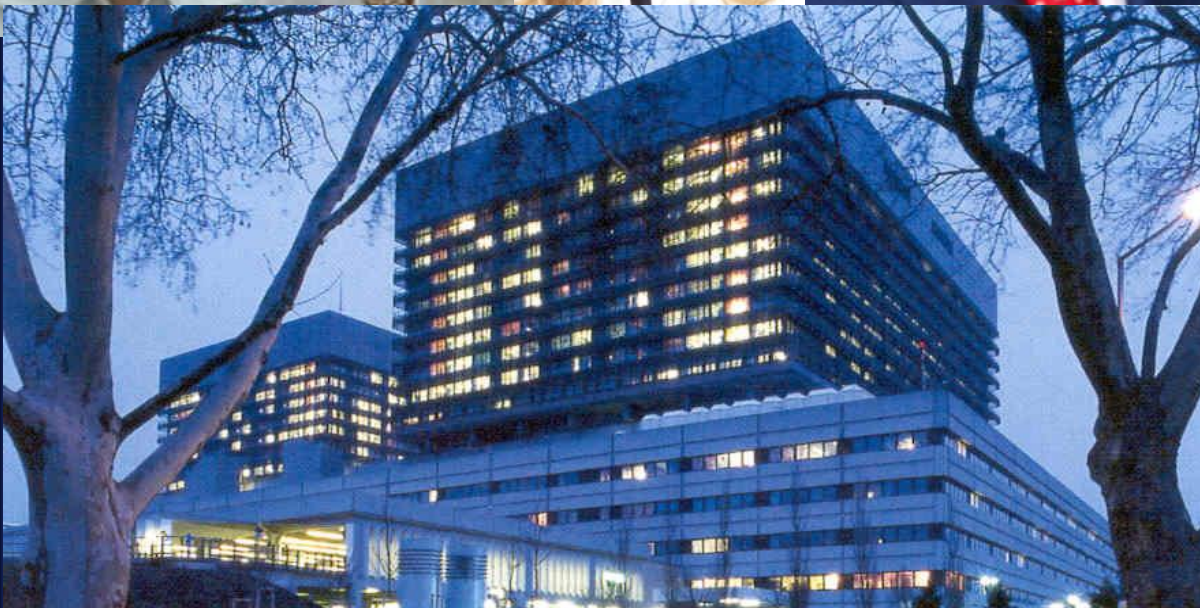


UNIVERSITÄTSKLINIK FÜR PSYCHIATRIE
UND PSYCHOTHERAPIE
MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT WIEN

Lucie Bartova, MD PhD
lucie.bartova@meduniwien.ac.at



*Vielen Dank
für Ihre
Aufmerksamkeit*





Chronobiologie der Depression

Gerhard Dehling



UNIVERSITÄTSKLINIK FÜR PSYCHIATRIE
UND PSYCHOTHERAPIE
MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT WIEN

Lucie Bartova, MD PhD

lucie.bartova@meduniwien.ac.at