

Depression: Versorgung-**Symptomatik**-Alltagsfunktionalität

# Anhedonie

## -das vergessene Symptom

Thomas Aibel, Dortmund

# Anhedonie

**Anhedonie** – Unfähigkeit, positive Emotionen, Lust, Freude und Vergnügen zu empfinden.

Zu unterscheiden ist n. Chapman (1976):

## Physische Anhedonie –

Unfähigkeit, nicht-soziale Ereignisse lustvoll zu erleben oder körperliche Erfahrungen als angenehm zu verarbeiten.

## Soziale Anhedonie –

Verminderte soziale Aktivität und sozialer Rückzug.

# Anhedonie-Skala

## **SHAPS** – Snaith Hamilton-Pleasure-Scale

engl. Sprachraum 1995, dt. Version 1998 als SHAPS-D<sup>1</sup>

Erfassung von Anhedonie, Selbstbewertung, 14 Items;  
Evaluation bei MDD mit guter Validität und Reliabilität<sup>2</sup>

Gute psychometrische Eigenschaften:

Innere Konsistenz: Cronbach's  $\alpha = .87$

Robuste Korrelation:

HRSD17 ( $r = .49, p < .0001$ ), IDS-C30 ( $r = .56, p < .0001$ ),

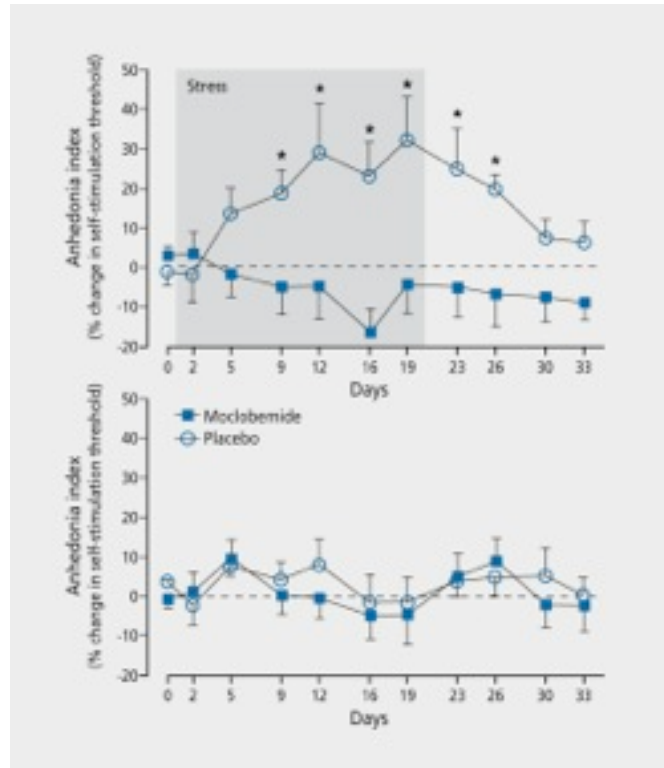
QIDS-C16 ( $r = .55, p < .0001$ ), and MADRS10 ( $r = .53, p < .0001$ )

---

<sup>1</sup>Franz M et al., Fortschr. Neurol Psychiatr 1998;

<sup>2</sup>Nakonezny et al. Int. J Psychopharmacol, 2010

# Anhedonie – Tierversuch (Ratte)



## Modelle für Anhedonie im Tierversuch:

- Entzug von Zuckerlösung
- Gabe von Amphetaminen
- Selbststimulation mit Elektroschocks:  
Elektrode wird im Reward-System platziert (Tegmentum);  
Eigenstimulation über die Elektrode mit mildem Strom

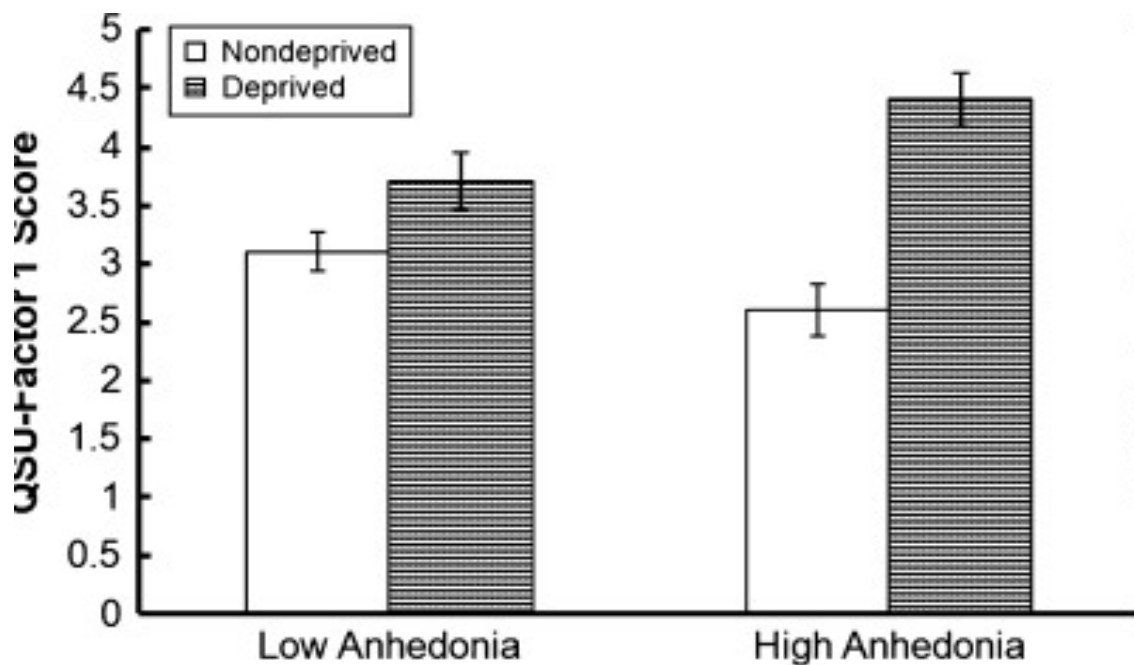
**Moclobemid** (20 mg/kg 2x/d intraperitoneal), MAO-Inhibitor: Präventive Effekte auf Stress-induzierte Anhedonie.

**Grafik 1:** Veränderung der Eigen-Stimulationsschwelle bei Ratten unter Stress mit Moclobemid vs. Placebo  
Zeit unter Stress (graues Feld).

**Grafik 2:** Veränderung der Eigen-Stimulationsschwelle bei Ratten ohne Stress unter Moclobemid vs. Placebo

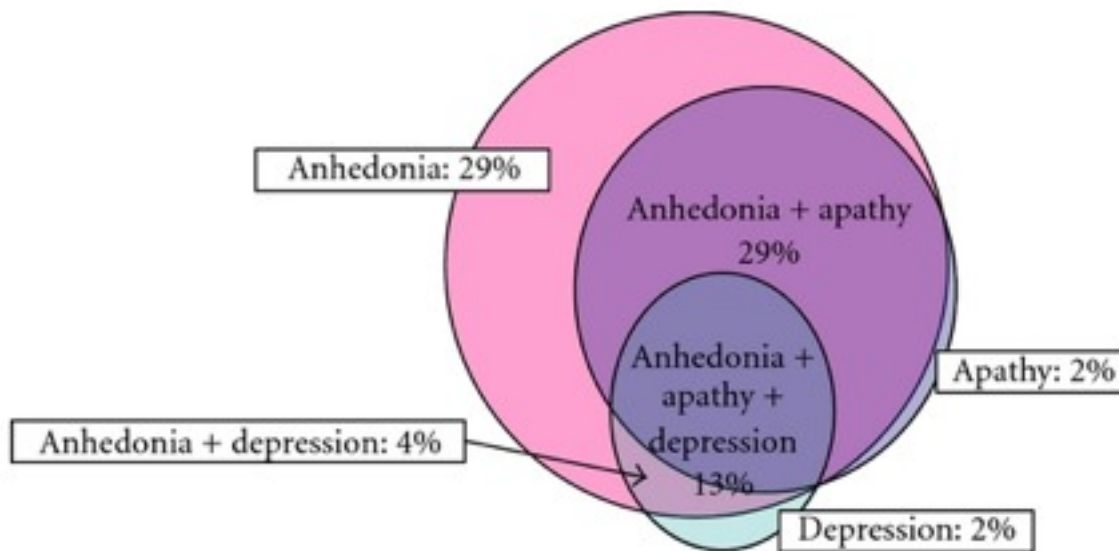
# Anhedonie bei Rauchern

QSU-Faktor 1-Werte: Wunsch zu rauchen und Antizipation des Genuss zu rauchen,  
Anhedonie-Status (hoch vs. niedrig) und Gruppe mit 12 h Abstinenz=deprived vs. ohne Abstinenz=nondeprived



Signifikante Anhedonie  $\times$  Gruppen-Interaktion; Gruppen Effect als Trend bei „low anhedonia smokers“ ( $\beta = .23, p = .06$ )  
und robust bei „high anhedonia smokers“ ( $\beta = .64, p < .0001$ ).  
Anhedonie hoch (SHAPS > 8); Anhedonie niedrig (SHAPS  $\leq$  8);  
SHAPS, Snaith-Hamilton Pleasure Scale; QSU, Questionnaire on Smoking Urges-brief

# Häufigkeit von Anhedonie, Apathie und Depression bei M. Parkinson



M. Parkinson; n=46

Kontrolle; n=84

Diagnose n. DSM-IV

Rating-Skalen:

HAMD – Depression;

SHAPS – Anhedonie

Anhedonie und Apathie  
haben Auswirkung  
auf die Lebensqualität.

# Neurobiologie der Anhedonie

## Versuche auf Verhaltensebene

In Versuchsanordnungen mit Belohnungsanreizen (z.B. Geld) versuchen gesunde Kontrollprobanden die Belohnung zu bekommen.

„Gewinnmaximierung durch strategische Spielweise“

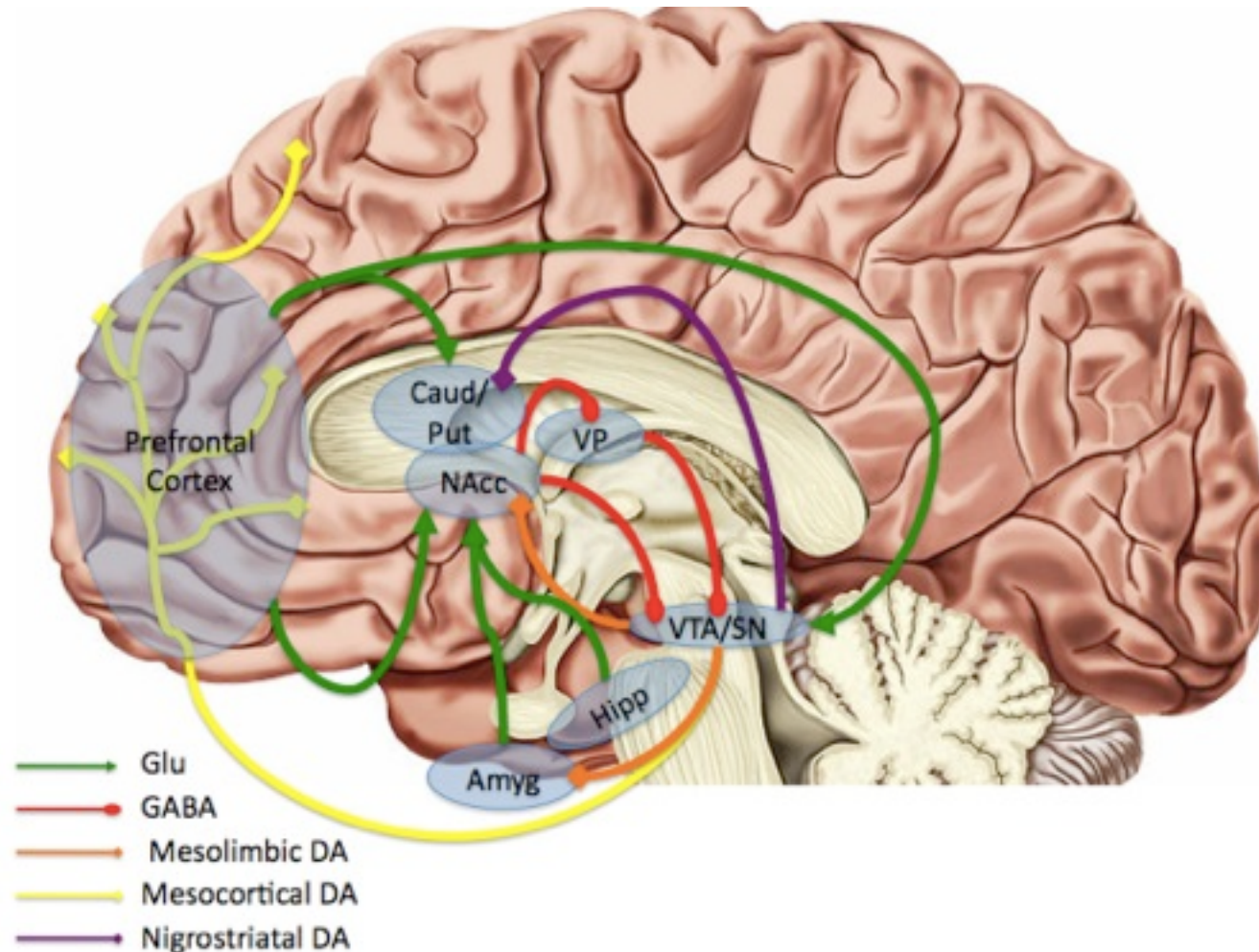
Verschiedene Untersuchungen belegen hingegen:  
Depressive Patienten zeigen weniger Motivation, sich aktiv um eine Belohnung einzusetzen.

## Hinweis für eine Störung des Belohnungssystems?

---

# Neurobiologie der Anhedonie

dopaminerge Projektionen, mesolimbisches Belohnungssystem





# Neurobiologie der Anhedonie

## Nucleus accumbens (NAcc)

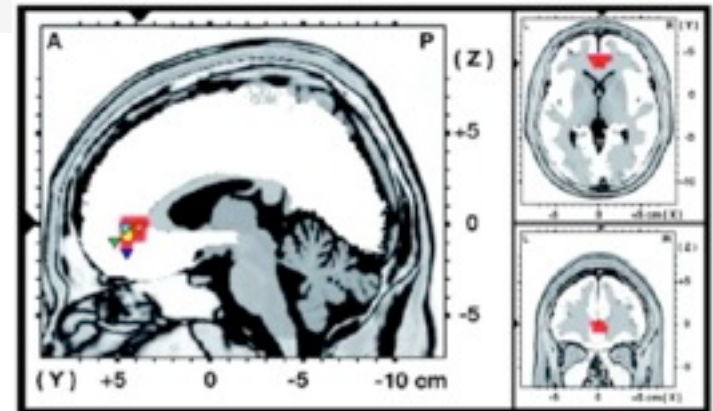
wird selektiv aktiviert bei

- Erwartung (motivationale Komponente)
- Erhalt von Belohnungen

das gilt für...

primäre Verstärker (Musik, Süßigkeiten)

sekundäre Verstärker (Geld)



# Neurobiologie der Anhedonie

## Bildgebende Verfahren (PET)

### PET-Untersuchungen bei Patienten mit uni- und bipolarer Depression

- Glucosemetabolismus im anteroventralen **N. caudatus** und im **Putamen** korrelieren negativ mit dem Ausprägungsgrad der Anhedonie sowie Antriebslosigkeit.
- Patienten mit stark ausgeprägter Anhedonie zeigen bei der Aufgabe, sich in positive Stimmung zu versetzen, ein schwächeres Aktivierungsmuster des **NAcc** als Patienten mit schwach ausgeprägter Anhedonie.

# Neurobiologie der Anhedonie

## Mögliche Behandlungsoptionen: Tiefe Hirnstimulation

THS wurde bisher vorrangig zur Behandlung von Bewegungsstörungen angewandt.

- Im Rahmen der Anhedoniehypothese wurde weltweit bisher eine sehr kleine Patientengruppe (N = 50) mit therapierefraktärer Depression behandelt.
- Einzelne neuronale Schaltkreise sollen durch Stimulation des NAcc oder anderer Zielstrukturen funktional beeinflusst werden.
- 50 % der Responder berichteten über eine Verbesserung insbesondere der Anhedoniesymptome

# Medikamentöse Behandlung der Anhedonie

## **Anhedonia and major depression: the role of agomelatine.**

Di Giannantonio M, Martinotti G

### **Abstract**

Anhedonia is a condition in which the capacity to experience pleasure is totally or partially lost. Although anhedonia is a feature of major depressive disorder according to DSM IV criteria for major depression diagnosis, so far it has received relatively little attention. The scale that is most commonly used in the measurement of anhedonia is the Snaith-Hamilton Pleasure Scale (SHAPS), a brief 14-item self-report questionnaire designed to measure hedonic tone and its absence. Two studies have described the efficacy of agomelatine in the treatment of anhedonia: an open-label study and a comparative trial versus the antidepressant venlafaxine XR. In both studies agomelatine significantly reduced anhedonia, as indicated using the SHAPS. This reduction was observed after the first week of treatment ( $P < 0.05$ ) and at different times until the end of the trial. Moreover, in the comparative trial, a significant difference between groups was observed in favor of agomelatine, after 1 ( $P < 0.05$ ), 2 ( $P < 0.01$ ), and 8 weeks ( $P < 0.01$ ). The possible effect of agomelatine on anhedonia may represent a novel area of interest among antidepressant agents and deserves further investigation, with larger samples and double-blind placebo-controlled designs.

**Agomelatin 25-50 mg > Venlafaxin ret 75-150 mg, n. 8 Wo:**

**SHAPS Score; Verbesserung von Anhedonie**

Agomelatin: 6.4 auf 3.4

Venlafaxin: 6.5 auf 5.1

# Anhedonie/SHAPS-Score

## SHAPS:

- 14 Fragen
- Jede zustimmende Antwort 0 Punkte, / jede nicht zustimmende Antwort 1 Punkt)
- Je höher der Wert , desto größer das Ausmaß der Anhedonie

**soziale Interaktion**

**Essen und Trinken**

**sensorische  
Empfindungen**

**Interessen/Freizeit**

# Wirksamkeit von Agomelatin vs Venlafaxin in Bezug auf Anhedonie

(offene Studie)

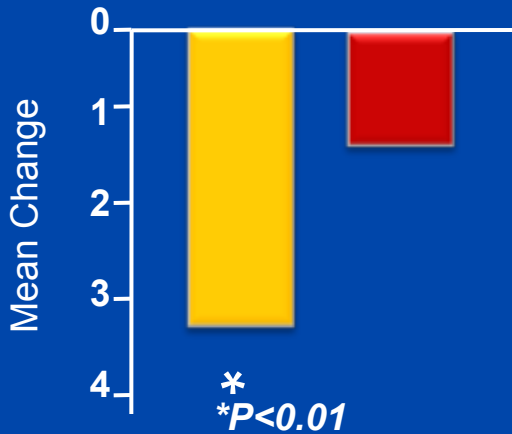
- 60 depressive Patienten
- Dauer: 8 Wochen
- Agomelatin 25-50mg/d (n=30) bzw. Venlafaxin XR 75-150 mg/d (n=30)
- Primärer Endpunkt: Anhedonie (SHAPS)
- Sekundäre Endpunkte: HAM-D, HAM-A, CGI

# Agomelatin vs. Venlafaxin

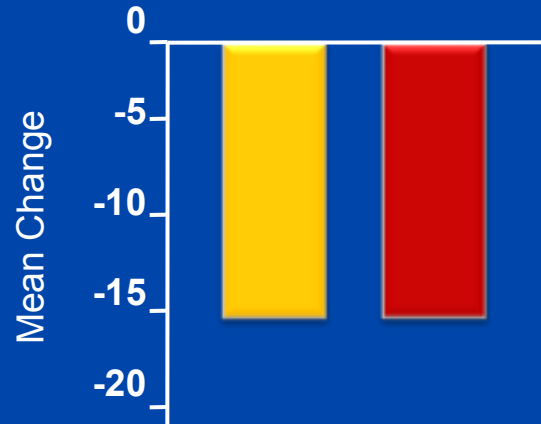
Effekt auf Depression, Angst and Anhedonie

SHAPS : Snaith-Hamilton Pleasure Scale

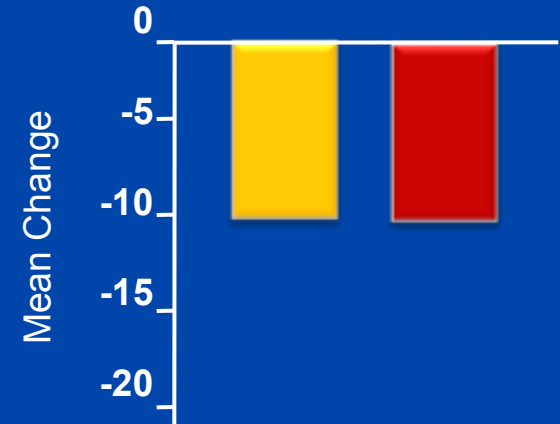
## SHAPS



## HAM-D



## HAM-A



■ Agomelatin

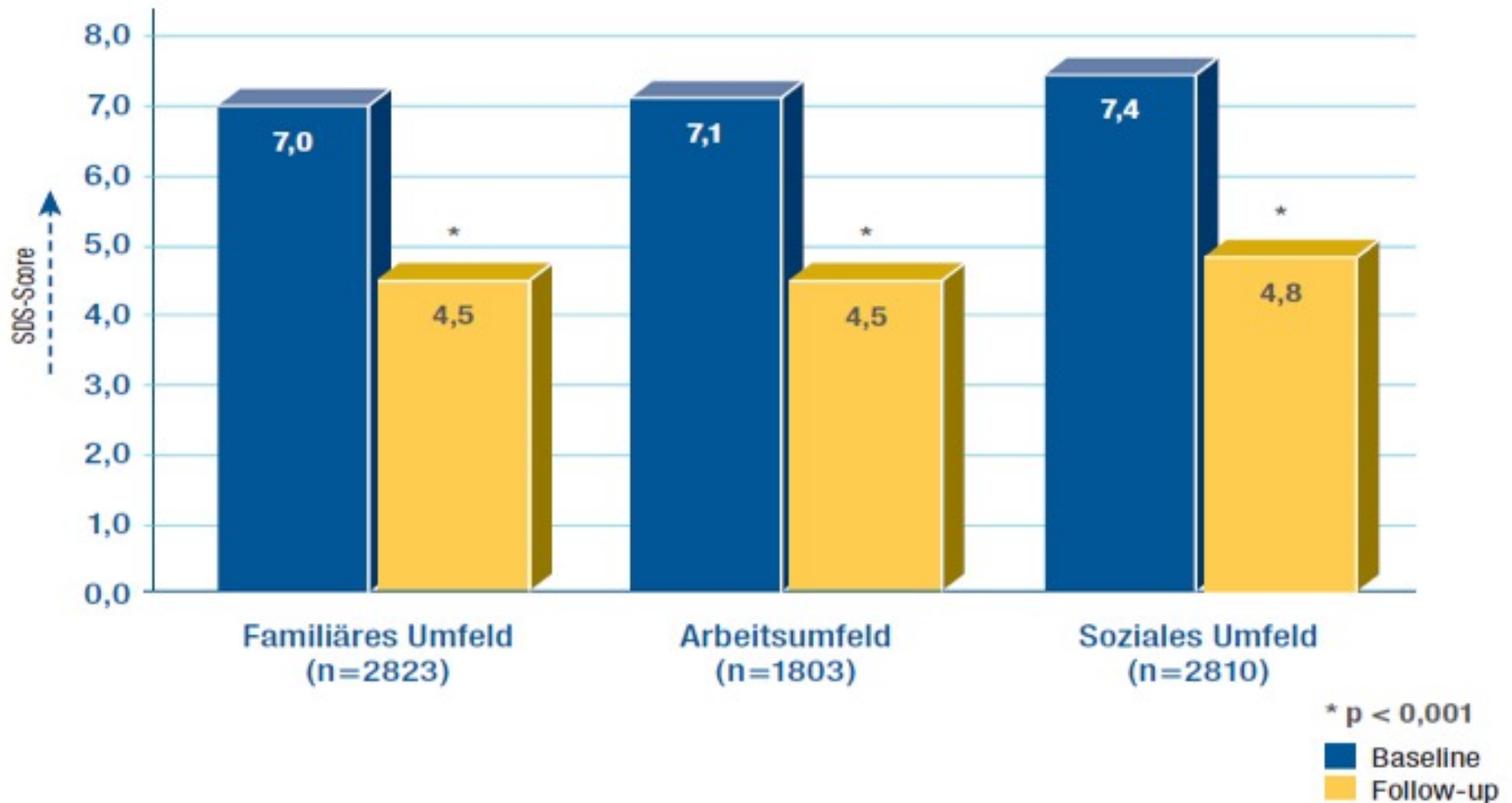
■ Venlafaxin

Mean Change from Baseline to Last Assessment (T3)

\* $P < 0.01$  (significant difference between groups)

# Agomelatin – Effekte auf alltagsrelevante Items

## Einzelitems der Sheehan Disability Scale (SDS-Score)<sup>11</sup>

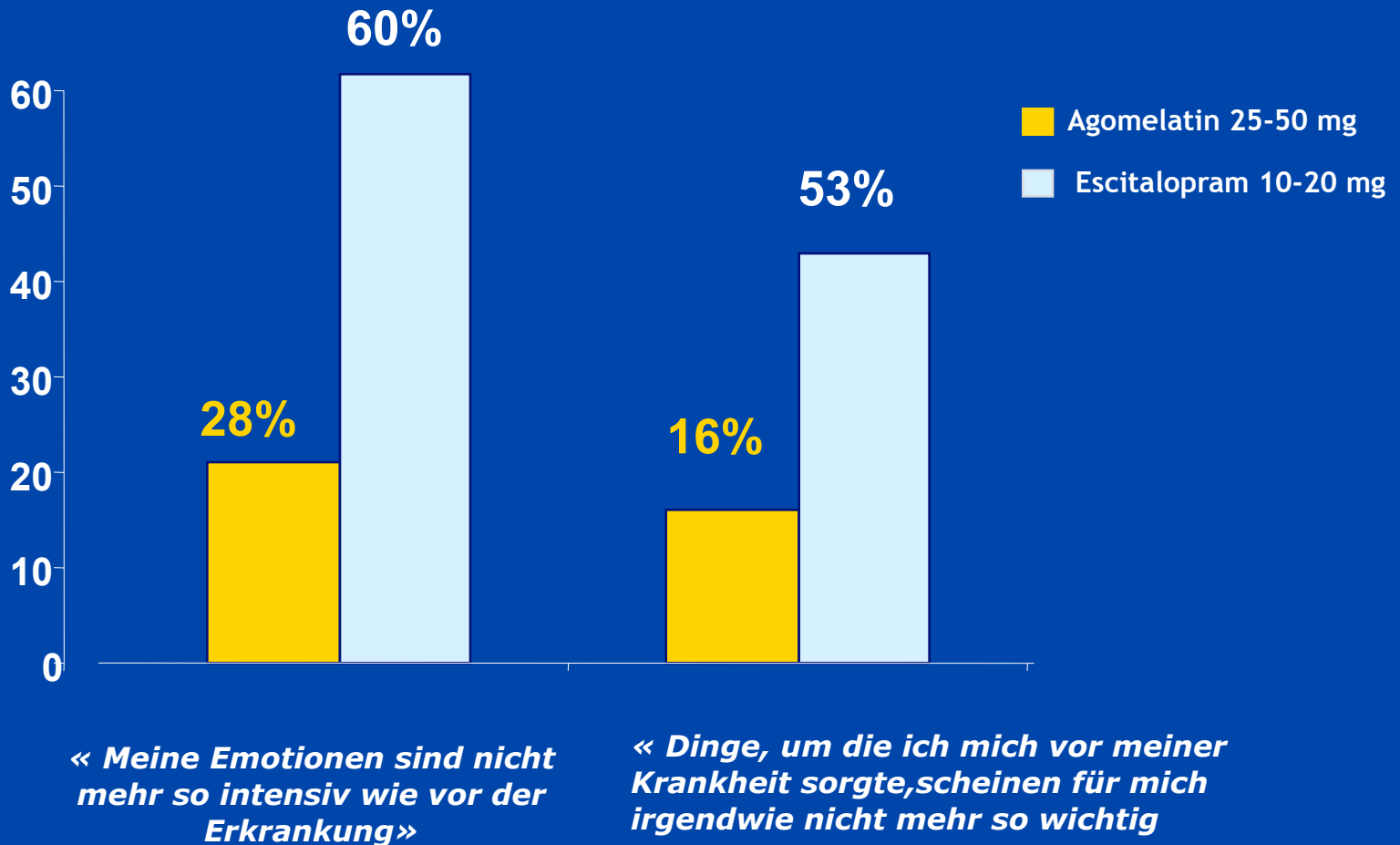




# Agomelatin vs Escitalopram

In bezug auf affektive Schwingungsfähigkeit (emotional blunting)

Deutlich weniger Patienten unter Agomelatin klagen über Verlust erlebter Gefühlsverarmung/emotionaler Schwingungsfähigkeit



# Frühe Effekte von Agomelatin auf die Hirnaktivität depressiver Patienten

## Ziel:

Darstellung der Effekte von Agomelatin (vs Placebo) mittels fMRI auf die selbst-referentielle Verarbeitung von positiven Emotionen bei depressiven Patienten (vs gesunde Kontrollen)

nach 7-tägiger Gabe

nach 7-wöchiger Gabe

## Studiendesign :

- 25 mg/Tag Agomelatin
- Randomisiert, Parallelarme:
  - Depressive Patienten mit Agomelatin (n=13)
  - Depressive Patienten mit Placebo (n=12)
  - Gesunde Freiwillige mit Placebo (n=14)

} 7 Tage

# Agomelatin - Positive Effekte nach Tag 7

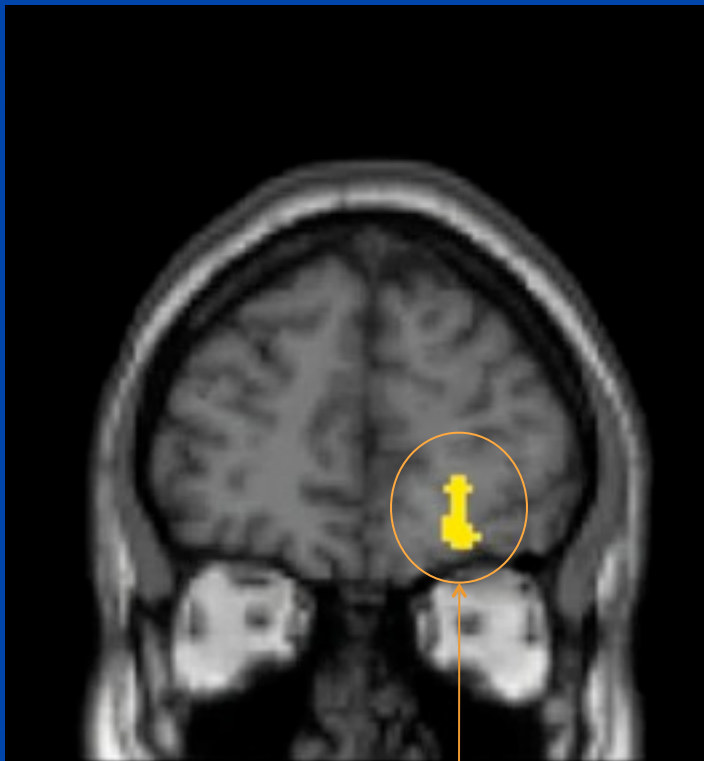
## Ergebnisse in fMRI

Zu Beginn:

Depressive Patienten zeigten Hyperaktivität im VLPFC (ventrolateraler präfrontaler Cortex) im Vergleich mit gesunden Kontrollen

Nach 7-tägiger Behandlung:

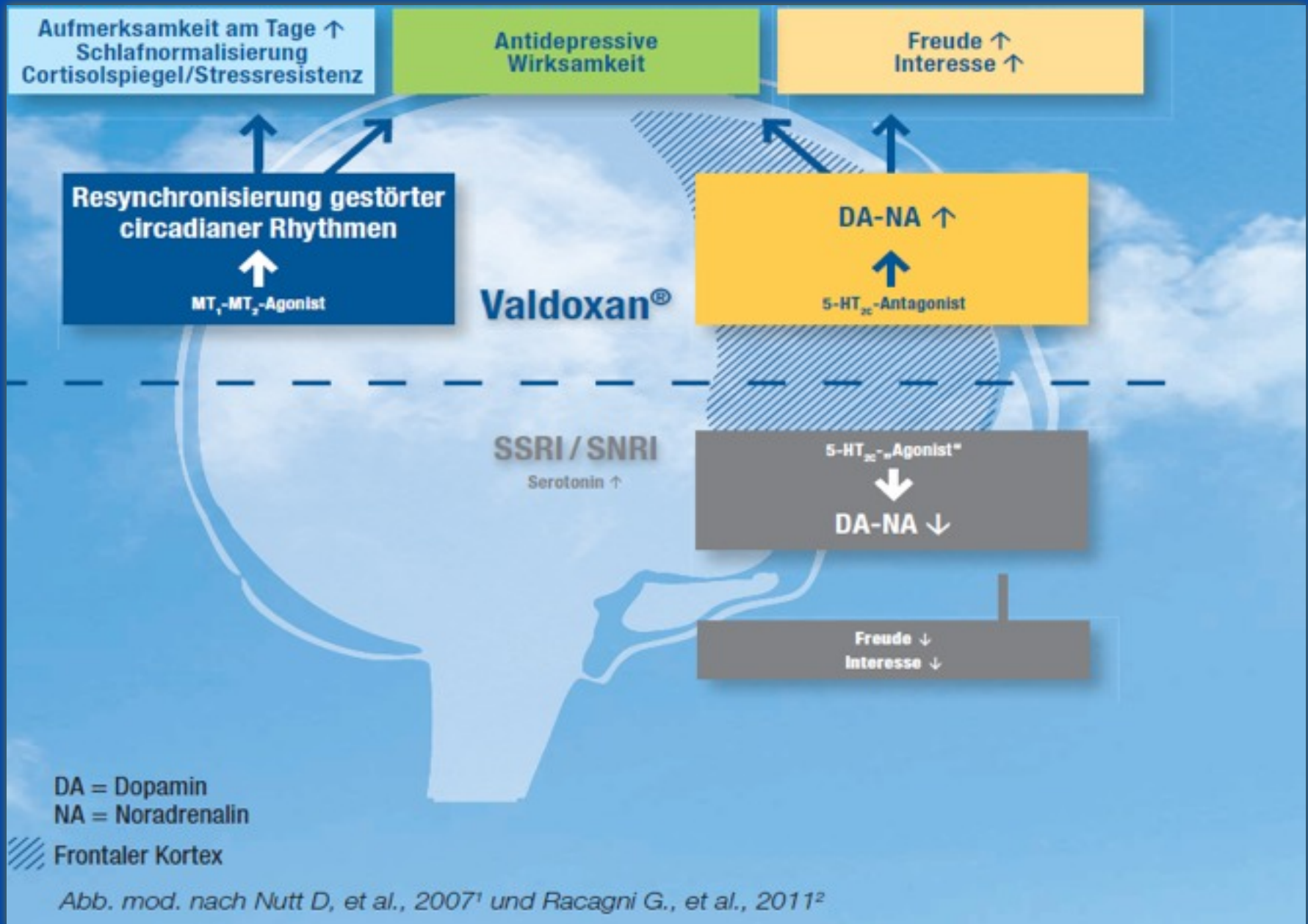
- Agomelatin, verglichen mit Placebo, normalisierte die Hyperaktivität im VLPFC (wie bei gesunden Kontrollen)
- Patienten konnten Fragen schneller beantworten



Ventrolateraler präfrontaler Cortex



# Agomelatin – Anderer Wirkmechanismus



# Rationale – Der Bedarf

## Die zwei Dimensionen des depressiven Affektes

### NEGATIVE Emotionen

1. Traurigkeit (gedrückte Stimmung)
2. Angst
3. Schuldgefühle
4. Reizbarkeit
5. Verzweiflung
6. innere Unruhe

### POSITIVE Emotionen

1. Interesse
2. Freude / Begeisterung
3. Selbstbewusstsein
4. Aufmerksamkeit
5. Leistungsbereitschaft
6. sexuelles Interesse

**Bisherige Antidepressiva fokussierten auf die negativen Emotionen**

**Der Patient wünscht sich zusätzlich die Rückkehr positiver Emotionen  
→ er möchte zurück ins Leben**

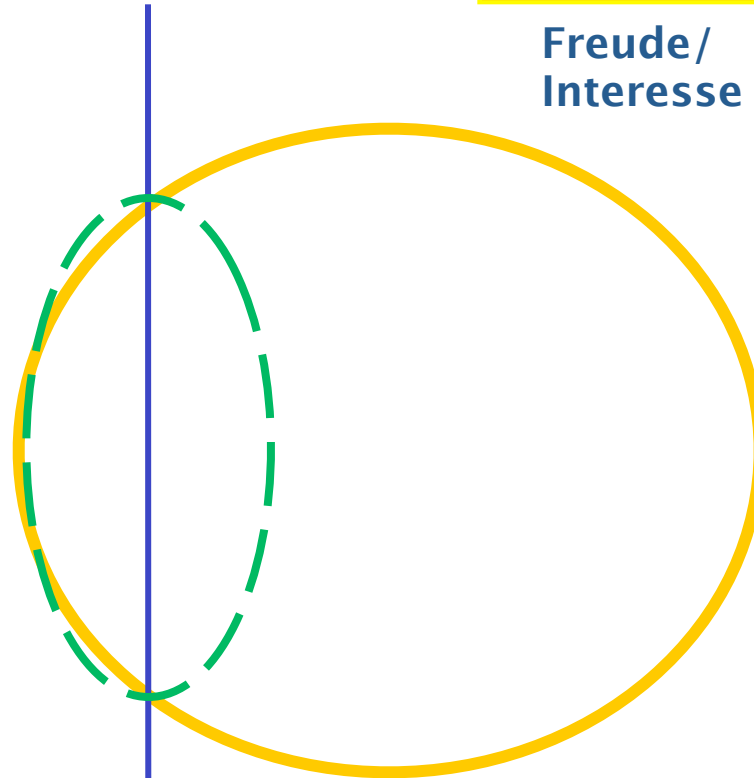
# Rationale – Der Bedarf

**Negativer  
Affekt**

depressive  
Stimmungslage, Angst

**Positiver  
Affekt**

Freude/  
Interesse



**Depressiver  
Patient**

**Herkömmliche  
Antidepressiva**

**Gesund**

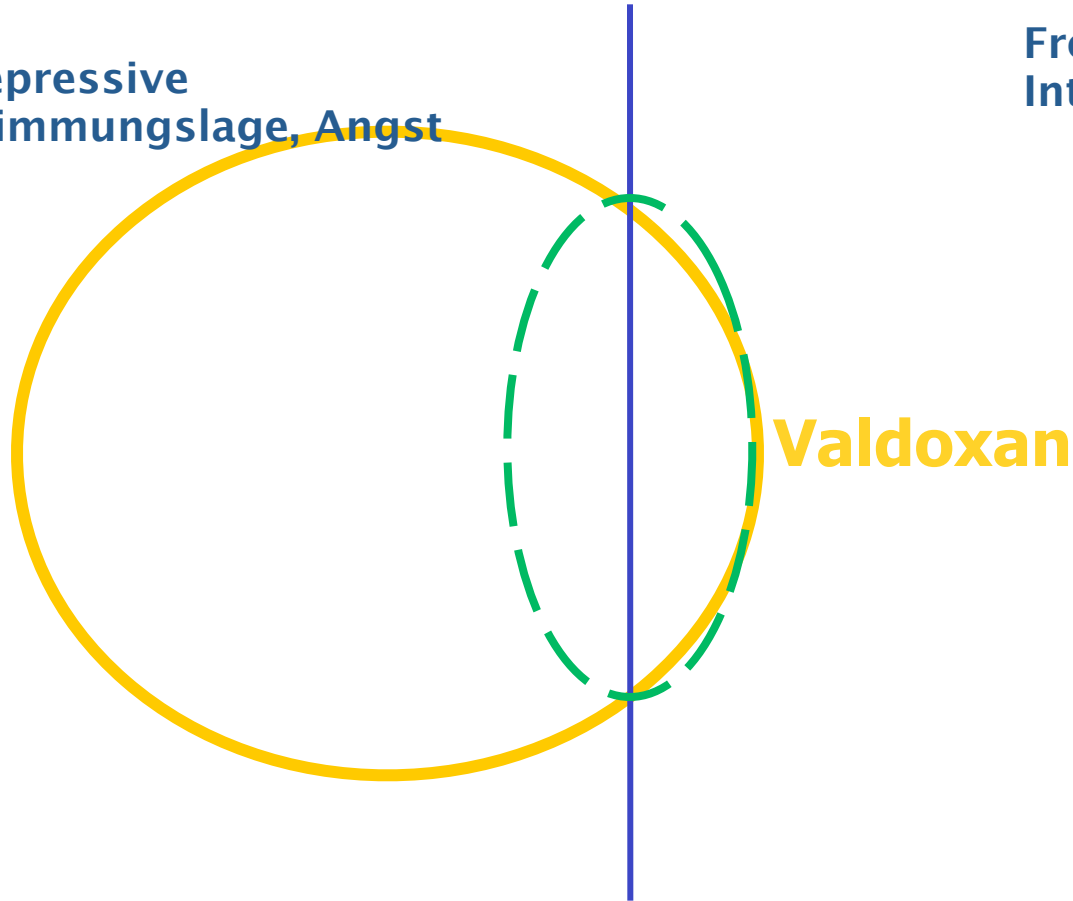
# Rationale – Valdoxan: besondere Wirksamkeit

Negativer  
Affekt

Positiver  
Affekt

depressive  
Stimmungslage, Angst

Freude/  
Interesse

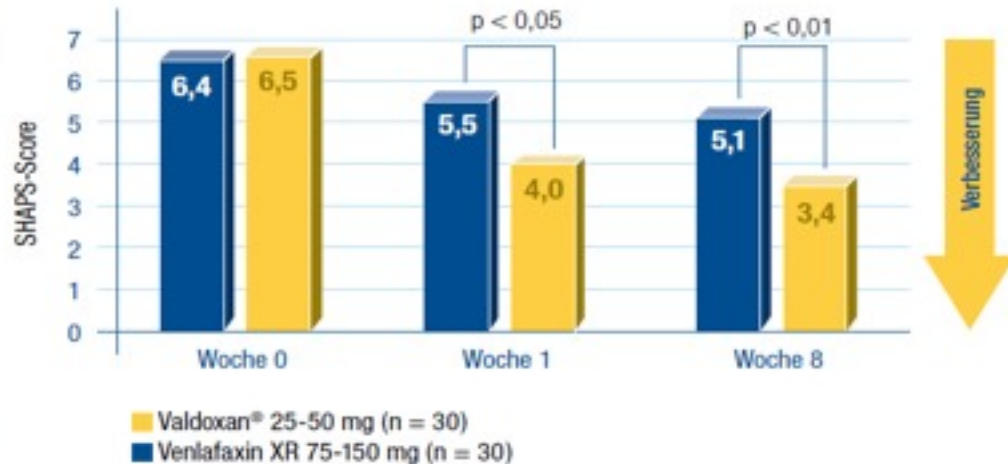


Depressiver  
Patient

Herkömmliche  
Antidepressiva

Gesund

## Verbesserung des SHAPS-Scores: Valdoxan® vs. Venlafaxin<sup>5</sup>



- Frühe Modulation der Hirnaktivität von Agomelatin bei depressiven Patienten
- Agomelatin zielt ab auf spezifische Hirnstrukturen, die in die Regulation von Emotionen involviert sind: VLPFC
- Diese Veränderungen der Hirnaktivität bei Tag 7 könnten zu den frühen Effekten von Agomelatin (Wiedererlangen von Freude und Interesse) beitragen



Depression: Versorgung-**Symptomatik**-Alltagsfunktionalität

***Danke für ihre Aufmerksamkeit!***

Anhedonie  
-das vergessene Symptom

Thomas Aibel, Dortmund