

# Vortioxetin und kognitive Funktion bei der Major Depression

## Evidenz aus präklinischen und klinischen Studien

Christian Otte, Berlin

Die Major Depression ist aufgrund ihrer hohen Lebenszeitprävalenz eines der vordringlichsten medizinischen Probleme des öffentlichen Gesundheitswesens. Bei vielen depressiven Patienten liegt eine kognitive Funktionsstörung nicht nur während der depressiven Episode vor, sondern weiterhin als Residualsymptom nach Remission. Residualsymptome wie die kognitiven Funktionsstörungen beeinträchtigen nicht nur das soziale Funktionsniveau und die Lebensqualität der Patienten, sondern erhöhen auch das Risiko eines Rückfalls. Bisher haben nur wenige Studien spezifisch die Effekte von Antidepressiva auf kognitive Funktionsstörungen bei depressiven Patienten untersucht. Zudem schlossen die meisten Studien keine Placebo-Kontrollgruppe ein.

Vortioxetin ist ein multimodales Antidepressivum, das an Serotonin-(5-HT-)Rezeptoren als 5-HT<sub>3</sub>-, 5-HT<sub>7</sub>- und 5-HT<sub>1D</sub>-Rezeptorantagonist, als 5-HT<sub>1B</sub>-Rezeptor-Partialagonist, als 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoragonist sowie als Inhibitor des 5-HT-Transporters wirkt. In präklinischen Tierstudien zeigte Vortioxetin positive Effekte auf Lernen und Gedächtnis. Dieser Artikel wird die Effekte von Vortioxetin auf kognitive Dysfunktionen depressiver Patienten im Kontext vorliegender Studien anderer Antidepressiva diskutieren.

**Schlüsselwörter:** Depression, Kognition, Antidepressiva, Vortioxetin

*Psychopharmakotherapie* 2015;22:25–34.

Die Major Depression ist infolge ihrer hohen Lebenszeitprävalenz von etwa 15 % und aufgrund der daraus resultierenden erheblichen Krankheitsbürde eines der vordringlichsten medizinischen Probleme des öffentlichen Gesundheitswesens [40, 41, 55]. Prognosen der Weltgesundheitsorganisation gehen davon aus, dass im Jahr 2030 die Depression weltweit die zweithäufigste und in den Industrieländern die häufigste Ursache für chronische Beeinträchtigung gemessen als sogenannte „disability-adjusted life years“ (DALY) sein wird [34]. Gründe für diese hohe Krankheitslast sind neben dem häufig frühen Beginn der Krankheit eine hohe Rückfallrate sowie ein oft chronischer Verlauf der Erkrankung [60].

Kognition ist definiert als ein Prozess wechselseitiger bewusster (und unbewusster) mentaler Aktivitäten, einschließlich: vorbewusstem senso-

rischem Gating; Aufmerksamkeit; Lernen und Erinnerungsvermögen; Problemlösungsfähigkeit, Planung, Denk- und Urteilsvermögen, Auffassungsgabe, Wissen und Repräsentation; Kreativität, Einfühlungsvermögen und Erkenntnis; „spontanem“ Denken; Selbstwahrnehmung; ebenso mentalen Zeitreisen, Selbstbewusstsein und Metakognition (Nachdenken und Wissen über die Kognition) [37]. In anderen Worten ist die Kognition der Prozess, der es uns erlaubt, über Informationsgewinnung, -speicherung und -umwandlung, die Umwelt zu verstehen und es somit zu ermöglichen, rationale Entscheidungen zu treffen. Eine Major Depression geht oft mit Störungen dieser kognitiven Funktionen einher [35, 54]. Das amerikanische Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM 5) nennt Kognitionsstörungen (d. h. eine verminderte Denk- oder Kon-

zentrationenfähigkeit oder Unentschlossenheit) als Kriterium für die Diagnose einer depressiven Episode (MDE). Zusätzlich zu den häufigen subjektiven Beschwerden bezüglich der Kognition wurden in verschiedenen Metaanalysen bei depressiven Patienten auch objektive Defizite in Exekutivfunktion, Verarbeitungsgeschwindigkeit, Aufmerksamkeit, Lernen und Gedächtnis während und nach einer depressiven Episode gefunden [4, 48, 57].

In diesem Artikel wird der Begriff „kognitive Störung“ oder „kognitive Dysfunktion“ als Funktionsstörung in objektiven und gut validierten *neuropsychologischen Tests* definiert. Diese

---

Prof. Dr. Christian Otte, Charité Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Campus Benjamin Franklin, Hindenburgdamm 30, 12203 Berlin, E-Mail: christian.otte@charite.de

objektiven Tests sollten unterschieden werden von den *subjektiven Beschwerden*, die Patienten häufig als Schwierigkeiten beim Denken oder der Konzentration oder als Gedächtnisprobleme beschreiben. Es gibt Selbstauskunftsskalen wie den Fragebogen „Perceived Deficits Questionnaire – Depression“ (PDQ-D), der subjektiv empfundene kognitive Schwierigkeiten mit Organisation, Konzentration und Erinnerungsvermögen innerhalb der vorangegangenen Woche erfasst [26]. Diese subjektiven Beschwerden korrelieren oftmals nicht mit der Performanz in objektiven neuropsychologischen Tests [15]. Bisher fehlen jedoch ausführlichere systematische Studien zum Zusammenhang zwischen subjektiven Beschwerden und objektiver Performanz [15].

Zusätzlich zu der Differenzierung zwischen objektiver und subjektiver kognitiver Beeinträchtigung können „heiße“ (emotionsgeladene) und „kalte“ (emotionsunabhängige) kognitive Symptome unterschieden werden. Diese Konstrukte von „heißer“ und „kalter“ Kognition unterscheiden sich danach, ob das Gehirn mit („heiß“) oder ohne („kalt“) emotionale Beteiligung Informationen wahrnimmt, Erinnerungen formt und Urteile bildet [9, 15, 49]. Es ist jedoch bekannt, dass „heiße“ und „kalte“ Kognition nicht unabhängig voneinander sind, da verstärkte Reaktionen auf negatives Feedback bei Patienten mit Depressionen (d. h. eine emotional verzerrte Reaktion) die Performanz bei „kalten“ kognitiven Aufgaben verschlechtern können [49].

Im Hinblick auf objektive kognitive Defizite, die mittels validierter neuropsychologischer Tests gemessen wurden, haben in den vergangenen Jahren mehrere Metaanalysen die folgenden Resultate ergeben: In *Querschnittsstudien*, bei denen aktuell depressive Patienten mittels objektiver neuropsychologischer Tests mit gesunden Probanden verglichen wurden, waren die depressiven Patienten vor allem in der Exekutivfunktion, dem Gedächtnis sowie der Aufmerksamkeit beeinträchtigt [48, 52, 57]. Dies galt ebenfalls für ersterkrank-

te depressive Patienten, die bereits im frühen Krankheitsverlauf kognitive Beeinträchtigungen aufwiesen [27]. Zudem schnitten euthyme Patienten in Remission in Querschnittsstudien hinsichtlich der Exekutivfunktion und der Aufmerksamkeit mit mittleren Effektgrößen schlechter ab als gesunde Probanden [4, 48]. Diese letzteren Metaanalysen liefern überzeugende Belege dafür, dass bei vielen Patienten die kognitiven Defizite über die Remission hinaus bestehen bleiben.

*Longitudinalstudien*, bei denen intra-individuell das Vorhandensein kognitiver Dysfunktion im Verlauf der Depression untersucht wurde, haben gezeigt, dass sich kognitive Dysfunktionen parallel zur Verbesserung der depressiven Psychopathologie in gewissem Ausmaß ebenfalls verbessern. Depressive Patienten erreichten jedoch bei Messungen mittels objektiver neuropsychologischer Tests nicht die Ergebnisse gesunder Probanden, was ebenfalls darauf hindeutet, dass es bei depressiven Patienten nach Response oder Remission persistierende kognitive Defizite gibt [21, 32, 43, 46, 47, 57]. Schließlich legen einige Studien nahe, dass kognitive Dysfunktionen möglicherweise schon *vor Beginn* anderer Symptome der Depression vorhanden sein könnten. Eine niedrige Performanz im episodischen Gedächtnis sagte in einer populationsbasierten Studie an >8500 Teilnehmern zwischen 20 und 64 Jahren eine Depression drei Jahre später voraus [1]. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich in einer Langzeitstudie mit 569 weiblichen Zwillingspaaren, in der eine schlechtere Baseline-Funktion des episodischen Gedächtnisses die Entwicklung einer Depression prädiizierte [51]. Schließlich schnitten 35 junge Frauen (zwischen 16 und 21 Jahren) ohne Depression, aber mit mindestens einem depressiven Elternteil in Gedächtnistests wesentlich schlechter ab als gesunde Frauen gleichen Alters ohne depressive Störungen in der Familiengeschichte [33]. Dies deutet darauf hin, dass kognitive Störungen ein prä-morbider Risikofaktor für die Entstehung einer Depression sein könnten.

Kognitive Störungen können also nicht nur während einer depressiven Episode vorhanden sein, sondern auch nach Remission noch andauern und bereits vor einer ersten depressiven Episode oder in Euthymie zwischen zwei Episoden vorliegen. Dies legt zusammenfassend den Schluss nahe, dass kognitive Störungen ein *zentrales Symptom der Depression* darstellen und nicht ausschließlich als Epiphänomen der depressiven Psychopathologie angesehen werden sollten.

Zudem präzisieren kognitive Störungen eine schlechtere Response sowie höhere Rückfallraten, und sie beeinträchtigen die soziale Funktionsfähigkeit vieler depressiver Patienten [35]. Aus diesem Grund ist die Verbesserung kognitiver Funktionsstörungen von hoher Wichtigkeit bei der Behandlung der Depression. Obwohl es Hinweise darauf gibt, dass Antidepressiva die kognitive Funktionsfähigkeit depressiver Patienten verbessern, mangelt es bisher an Belegen aus gut kontrollierten Studien [35, 54].

Dieser Artikel fokussiert auf Vortioxetin, ein neues multimodales Antidepressivum, das in präklinischen Tierstudien günstige Effekte auf Lernen und Gedächtnis gezeigt hat und das speziell im Hinblick auf die kognitive Funktionsfähigkeit in kontrollierten Studien an depressiven Patienten untersucht wurde [7, 36].

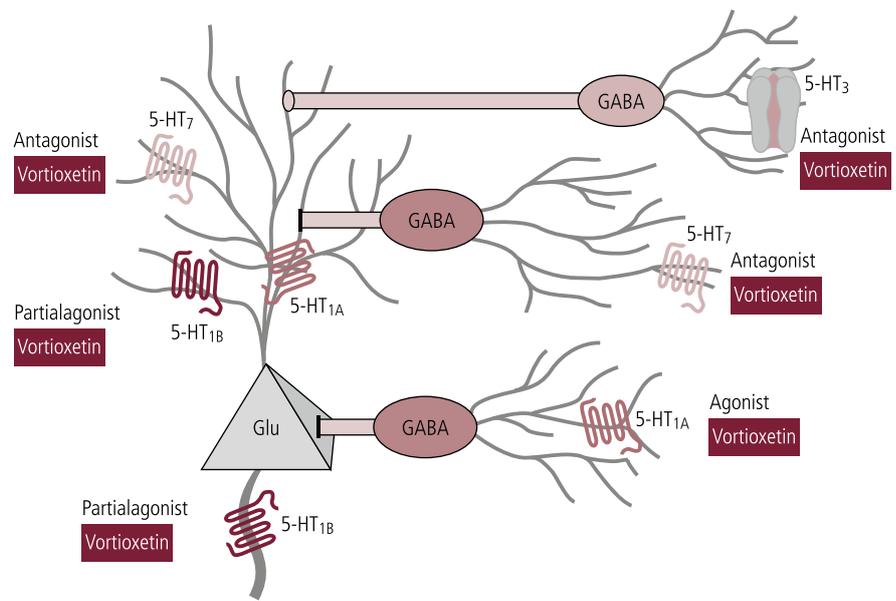
## Präklinische Daten

Als Wirkungsmechanismus von Vortioxetin wird eine direkte Modulation serotonerger Rezeptoraktivität sowie die Inhibition des Serotonin-(5-HT-) Transporters angenommen. Präklinische Daten zeigen, dass Vortioxetin ein 5-HT<sub>3</sub>-, 5-HT<sub>7</sub>- und 5-HT<sub>1D</sub>-Rezeptorantagonist, ein 5-HT<sub>1B</sub>-Rezeptor-Partialagonist, ein 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoragonist und ein Inhibitor des 5-HT-Transporters ist. Dies führt zur Modulation weiterer Neurotransmitter, einschließlich des Noradrenalin-, Dopamin-, Histamin-, Acetylcholin-, GABA- und Glutamat-Systems. **Abbildung 1** fasst die Wirkungsmechanismen von Vortioxetin mit

Hauptaugenmerk auf Wirkungen auf 5-HT-Rezeptoren, sowie die Modulation des Glutamat- und GABA-Systems zusammen.

Mørk et al. beurteilten in Tiermodellen der Angst und Depression die Effekte von Vortioxetin auf Neurotransmitterspiegel. Sie bestätigten, dass Vortioxetin multimodale serotonerge Wirkweisen hat, einschließlich eines partiellen 5-HT<sub>1B</sub>-Rezeptoragonismus, eines 5-HT<sub>7</sub>-Antagonismus, eines 5-HT<sub>3</sub>-Antagonismus sowie der Inhibition des Serotonin-Transporters, insbesondere im präfrontalen Kortex und im Hippocampus – zwei Hirnregionen, die in enger Verbindung zu der kognitiven Funktionsfähigkeit stehen [39]. Die Autoren folgerten, dass Vortioxetin über zwei zentrale Wirkweisen verfügt (5-HT-Rezeptor-Modulation und Serotonin-Transporter-Inhibition), durch die es je nach Gehirnregion Konzentrationssteigerungen verschiedener Neurotransmitter hervorruft.

Bétry et al. [3] führten elektrophysiologische und Autoradiographie-Studien an männlichen Sprague-Dawley-Ratten durch, um die Effekte von Vortioxetin auf die neuronale Aktivität des serotonergen Systems zu untersuchen. Vortioxetin führte zu einer raschen Minderung spontaner Feuerungen der 5-HT-Neuronen im dorsalen Raphe-Kern, die innerhalb eines Tages wieder zurückging. Nachfolgende autoradiographische Studien zeigten, dass die Hemmung der neuronalen Feuerung des 5-HT-Systems durch Vortioxetin mit Dosierungen erfolgte, die den Serotonintransporter nur teilweise blockierten. Die Autoren folgerten, dass Vortioxetin die neuronale Aktivität des 5-HT-Systems indirekt durch die Freisetzung von extrazellulärem Serotonin inhibiert und dass der 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonismus ein weiterer wichtiger Aspekt des Wirkungsmechanismus ist. Guilloux et al. [17] untersuchten die Effekte von Vortioxetin an drei Mausmodellen zu Angst und Depression – mittels des Forced-Swim-Tests, des Open-Field-Tests und des Novelty-Suppressed-Feedings-Tests. Sowohl die Akut- als auch die wiederholte Gabe



**Abb. 1. Modulierende Rolle von Serotonin-(5-HT)-Rezeptoren auf die glutamaterge und GABAerge Neurotransmission und Angriffspunkte von Vortioxetin [mod. nach 38]. Dargestellt sind ein glutamaterges Pyramiden-Neuron und verschiedene GABA-Interneuronen, die die 5-HT<sub>3</sub>-, 5-HT<sub>1A</sub>-, 5-HT<sub>7</sub>- und 5-HT<sub>1B</sub>-Rezeptoren entweder an Dendriten oder Axonenden exprimieren. Zu beachten ist, dass die 5-HT<sub>1A</sub>-, 5-HT<sub>1B</sub>- und 5-HT<sub>7</sub>-Rezeptoren an verschiedenen Neuronenpopulationen lokalisiert sein können.**

von Vortioxetin führten zu größeren antidepressiven und angstlösenden Effekten als Fluoxetin und zu vergleichbaren Effekten (im Open-Field-Test) wie Diazepam. Vortioxetin führte zudem zu einer verstärkten Zellproliferation und stimulierte die Reifung unreifer Körnerzellen im Gyrus dentatus des Hippocampus. Die Autoren folgerten, dass Vortioxetin nach wiederholter Gabe ein antidepressives und anxiolytisches Profil mit einer gesteigerten Neurogenese aufwies.

Li et al. zeigten in einem Tiermodell mit hormonell induziertem depressiven Verhalten (Progesteronentzug), dass Vortioxetin (wie Amitriptylin) antidepressive Effekte hatte, während andere Antidepressiva wie Fluoxetin und Duloxetin keine Wirksamkeit zeigten [30]. Ferner haben Jensen et al. [23] gezeigt, dass Vortioxetin durch Serotonin-Depletion verursachte Gedächtnisdefizite bei Ratten rückgängig machte. Diese Ergebnisse werden gestützt durch Arbeiten von Mørk et al. [38], die den Effekt von Vortioxetin auf das Gedächtnis von Ratten mittels des Contextual-Fear-Conditioning-Tests und des Novel-Object-Recognition-Tests untersuchten. Sie fanden heraus, dass Vorti-

oxetin sowohl das kontextuelle als auch das episodische Gedächtnis verbesserte. Sie fanden zudem, dass Vortioxetin die extrazellulären Spiegel von Acetylcholin und Histamin erhöhte und diese Effekte über den 5-HT<sub>3</sub>- und 5-HT<sub>7</sub>-Rezeptorantagonismus und den 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoragonismus vermittelt wurden. Zudem fanden du Jardin et al. [10], dass Vortioxetin in weiblichen Long-Evans-Ratten Gedächtnisdefizite aufhob, die durch Serotonin-Depletion verursacht wurden.

Insgesamt legen also verschiedene präklinische Studien nahe, dass Vortioxetin nicht nur antidepressive und angstlösende Effekte aufweist, sondern auch Lern- und Gedächtnisprozesse günstig beeinflusst. Wahrscheinlich sind diese Effekte auf multiple Neurotransmittersysteme einschließlich der Glutamat- und GABAergen Neurotransmission zurückzuführen (Abb. 1) [50].

### Klinische Daten

Basierend auf diesen präklinischen Ergebnissen wurde Vortioxetin in mehreren kontrollierten Studien bei depressiven Patienten untersucht, und es wurde sowohl von der European Medicines

Agency (EMA) als auch der US Food and Drug Administration (FDA) für die Behandlung der Major Depression zugelassen. Die klinischen Daten hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit wurden kürzlich in verschiedenen Artikeln narrativ und qualitativ zusammengefasst [7, 24]. Der vorliegende Artikel beschäftigt sich primär mit den Effekten von Vortioxetin auf die *kognitive Funktion* depressiver Patienten und setzt diese in Relation zu den Ergebnissen anderer Antidepressiva.

### Kognitive Funktion als sekundärer Endpunkt

Ein erster Beleg für günstige Effekte von Vortioxetin auf kognitive Dysfunktionen wurde in einer Studie an älteren Patienten ( $\geq 65$  Jahre) mit Major Depression gefunden, in der über acht Wochen Vortioxetin in einer Dosierung von 5 mg/Tag mit Placebo und Duloxetin (60 mg/Tag) als Referenzsubstanz verglichen wurde. Duloxetin hatte seine Wirksamkeit bei älteren Patienten mit Major Depression in einer früheren Studie gezeigt, die unter anderem einen verbalen Gedächtnistest beinhaltete [45]. Kognitive Funktion wurde a priori als sekundärer Endpunkt definiert. Primärer Endpunkt war die Änderung des Gesamtscores der Hamilton-Depressionskala (HAM-D<sub>24</sub>) gegenüber dem Ausgangswert. Zur Einschätzung der Effekte auf die Kognition wurde die Performanz der Patienten hinsichtlich des verbalen Lernens und Gedächtnisses sowie der Verarbeitungsgeschwindigkeit bei Behandlungsbeginn und beim letzten Follow-up-Termin gemessen. Folgende etablierte Tests wurden angewandt:

- Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) [29]: Jeder Patient lernte in drei Durchgängen eine Liste von 15 geläufigen Nomen; die Akquisitionspunktzahl ergab sich aus der Gesamtzahl der richtig erinnerten Wörter in den drei Durchgängen. Die Punktzahl im verzögerten Abruf war die Anzahl der Wörter, die nach Durchführung anderer interferierender kognitiver Tests korrekt erinnert wurden. Der RAVLT beurteilt das verbale Lernen

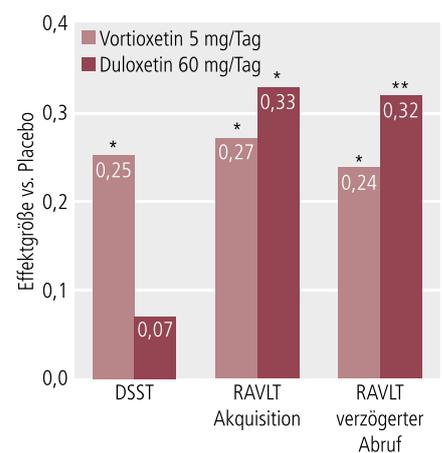
und Gedächtnis, einschließlich Abruf und Wiedererkennung.

- Der Digit Symbol Substitution Test (DSST) [28]: Diese Skala beinhaltet die Substitution einfacher Symbole durch Ziffern. Gemessen wird die Anzahl der innerhalb von zwei Minuten korrekt durch Ziffern ersetzten Symbole. Der DSST beurteilt die Performanz hinsichtlich der Exekutivfunktion, dem Arbeitsgedächtnis, der Verarbeitungsgeschwindigkeit und der räumlich-visuellen Aufmerksamkeit.

RAVLT und DSST wurden gewählt, weil sie Aspekte der Kognition abdecken, die bei älteren depressiven Patienten beeinträchtigt sind [6, 53]. Außerdem wurden diese Tests bereits in einer früheren Studie mit depressiven Patienten verwendet, in der Duloxetin günstige Auswirkungen auf die kognitive Funktionsfähigkeit gezeigt hatte [45].

Im Hinblick auf die depressive Psychopathologie zeigten sowohl Vortioxetin als auch Duloxetin im Vergleich zu Placebo stärkere antidepressive Effekte auf den primären Endpunkt (HAM-D<sub>24</sub>). Im Digit Symbol Substitution Test verbesserte Vortioxetin, nicht jedoch Duloxetin, im Vergleich zu Placebo die Anzahl der korrekten Symbole. Beim Rey Auditory Verbal Learning Test zeigten sowohl Vortioxetin als auch Duloxetin im Vergleich zu Placebo eine statistisch signifikante Verbesserung von Akquisitionszeit und verzögertem Abruf. Die standardisierten Effektstärken von Vortioxetin und Duloxetin im Vergleich zu Placebo hinsichtlich der Kognition sind in **Abbildung 2** dargestellt. Eine Pfadanalyse legt nahe, dass Vortioxetin zusätzlich zu den Effekten auf die depressiven Symptome direkte Auswirkungen auf die Kognition hat. Die Effekte von Vortioxetin in dieser Studie zur kognitiven Performanz wurden als sekundärer Endpunkt gemessen und lieferten somit eine empirische Basis für weitere Studien bei jüngeren Patienten mit Depression und kognitiven Dysfunktionen als primärem Endpunkt.

Zusätzlich zu dieser Studie mit älteren depressiven Patienten zeigte auch eine kontrollierte Studie mit jüngeren depres-



**Abb. 2. Standardisierte Effektgrößen von Vortioxetin (5 mg/Tag) und Duloxetin (60 mg/Tag) verglichen mit einem Placebo beim Digit Symbol Substitution Test (DSST) und dem Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) [mod. nach 19]. \*p < 0,05; \*\*p < 0,01 versus Placebo**

siven Patienten zwischen 18 und 65 Jahren günstige Effekte von Vortioxetin auf subjektive kognitive Beschwerden der Patienten als sekundärem Endpunkt [13]. In dieser Studie wurde der Massachusetts General Hospital Cognitive and Physical Functioning Questionnaire (CPFQ) angewandt. Der CPFQ wurde speziell für Depressions-Studien entwickelt und ist ein sieben Items umfassender Fragebogen, von dem drei Items die körperliche Funktionsfähigkeit betreffen und vier Items speziell nach der kognitiven Funktionsfähigkeit der Patienten fragen [12]. In klinischen Studien sind jedoch gut validierte neuropsychologische Tests für die objektive Beurteilung multipler kognitiver Domänen zu bevorzugen.

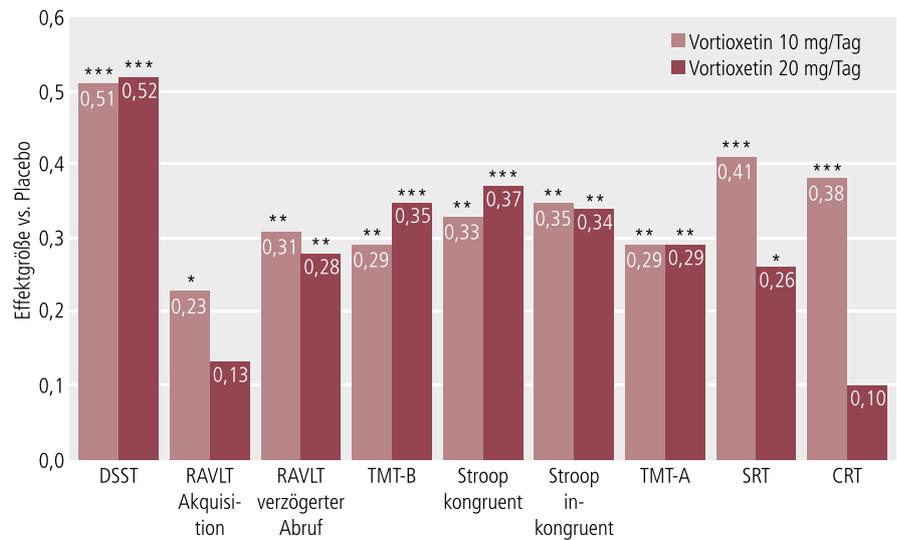
### Kognitive Funktion als primärer Endpunkt

Schon in diesen früheren Studien hatte Vortioxetin günstige Effekte auf die kognitive Funktionsfähigkeit gezeigt, allerdings wurde diese als sekundärer Endpunkt definiert. Aus diesem Grund wurde eine konfirmatorische Studie [36] mit depressiven Patienten im Alter von 18 bis 65 Jahren durchgeführt. Die Effekte von 10 mg und 20 mg Vortioxetin auf die kognitive Funktionsfähigkeit verglichen mit Placebo wurden als a priori definierter primärer Endpunkt mittels eines zusammenge-

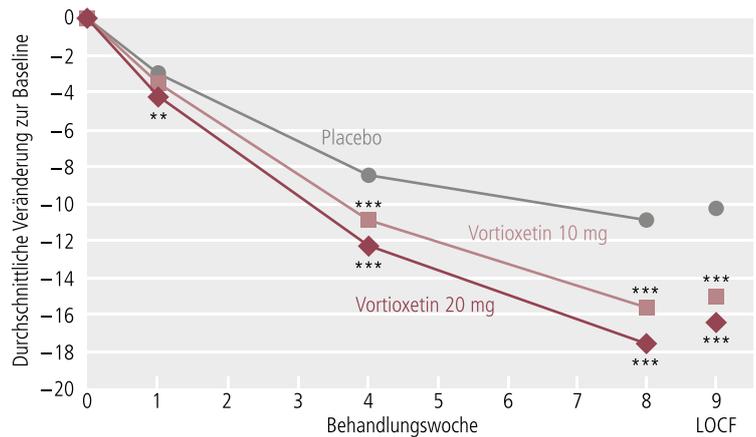
setzten Z-Scores aus dem DSST (Verarbeitungsgeschwindigkeit, Exekutivfunktion, Aufmerksamkeit) und dem RAVLT (Lernen [Akquisition], Gedächtnis [verzögerter Abruf]) getestet. Zusätzliche neuropsychologische Tests umfassten den Trail-Making-Test (TMT) A (Verarbeitungsgeschwindigkeit), den TMT B (Exekutivfunktion), die „choice reaction time“ (CRT, Aufmerksamkeit), den Stroop-Test (Exekutivfunktion) sowie die „simple reaction time“ (SRT, motorische Schnelligkeit). Die Besserung der Psychopathologie über acht Wochen gemessen mit der Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) wurde als sekundärer Endpunkt definiert. Mittels des Perceived Deficits Questionnaire (PDQ) wurden kognitive Beeinträchtigungen aus Sicht der Patienten beurteilt. Der PDQ ist ein Selbstrating-instrument mit 20 Items, das von den Patienten zur Beurteilung der selbst wahrgenommenen kognitiven Schwierigkeiten ausgefüllt wird (Aufmerksamkeit/Konzentration, Gedächtnis, Planung/Organisation). Bezüglich des primären Endpunkts (Z-Score der Kognition) waren beide Dosierungen von Vortioxetin Placebo statistisch signifikant überlegen. Ferner lagen beide Dosierungen von Vortioxetin statistisch über Placebo hinsichtlich des vordefinierten sekundären Endpunkts (DSST, korrekte Symbole). Unterschiede zum Placebo wurden für alle kognitiven Domänen gefunden, mit Ausnahme von 20 mg Vortioxetin beim RAVLT (Lernen) und dem CRT. Die klinische Relevanz des statistisch signifikanten Effekts wird gestützt durch die standardisierten Effektstärken (Cohen's d im Bereich von 0,23 bis 0,52; **Abb. 3**).

Hinsichtlich der antidepressiven Wirkung unterschieden sich beide Vortioxetin-Dosierungen signifikant von Placebo (**Abb. 4**). Ferner konnten auch für Response und Remission signifikante Unterschiede zugunsten beider Dosierungen von Vortioxetin gefunden werden [36].

Die günstigen Effekte von Vortioxetin vs. Placebo bei objektiven neuropsychologischen Tests wurden untermauert von signifikanten Verbesserungen in der von Patienten beurteilten, subjektiven kognitiven Funktionsfähigkeit (**Abb. 5**). Beide Dosierungen von Vortioxetin führten zu stärkeren Verbesserungen in allen PDQ-Subskalen (Aufmerksamkeit/Konzentration, Gedächtnis [retrospektiv und prospektiv], Planung/Organisation). Erwähnenswert ist, dass unabhängig von der Besserung der Depression im Verlauf beide Dosierungen von Vortio-



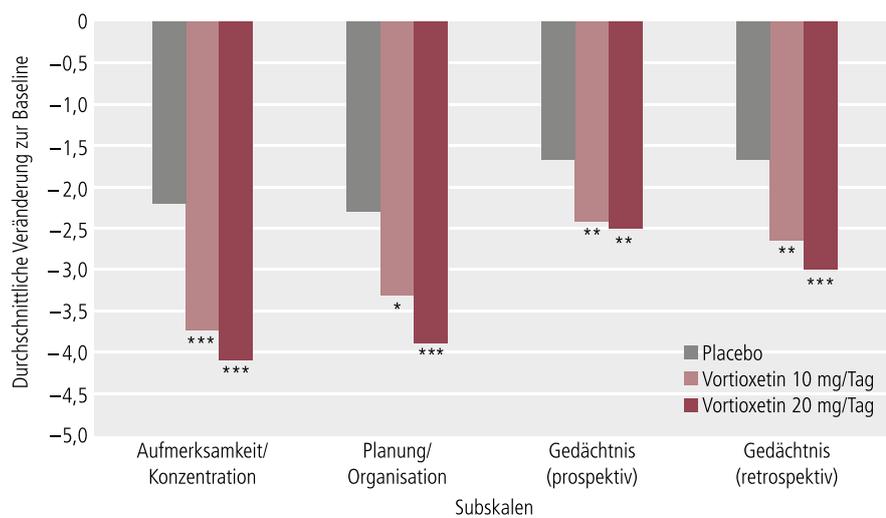
**Abb. 3. Standardisierte Effektstärken (Cohen's d) für die untersuchten neuropsychologischen Domänen [aus 30]. DSST: Digit Symbol Substitution Test; RAVLT: Rey Auditory Verbal Learning Test; TMT: Trail Making Test (A oder B); SRT: Stroop, einfache Reaktionszeit-Aufgabe; CRT: Wahlreaktionszeit-Aufgabe. \*p<0,05; \*\*p<0,01; \*\*\*p<0,001 vs. Placebo**



**Abb. 4. Gesamtscores der Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) von Behandlungsbeginn bis Woche 8 [aus 30]. \*\*p<0,01; \*\*\*p<0,001 vs. Placebo; LOCF: Last observation carried forward**

xetin die kognitive Performanz verbesserten. Dies deutet auf Effekte auf die kognitive Funktionsfähigkeit hin, die vom antidepressiven Effekt unabhängig sind. Beide Dosierungen von Vortioxetin verbesserten nämlich die kognitive Performanz sogar bei den Patienten, die nicht respondierten bzw. remittierten [36]. Daraus kann nicht abgeleitet werden, dass Vortioxetin anderen Antidepressiva bezüglich der Effekte auf die Kognition überlegen ist; allerdings wurden diese von der antidepressiven

xetin die kognitive Performanz verbesserten. Dies deutet auf Effekte auf die kognitive Funktionsfähigkeit hin, die vom antidepressiven Effekt unabhängig sind. Beide Dosierungen von Vortioxetin verbesserten nämlich die kognitive Performanz sogar bei den Patienten, die nicht respondierten bzw. remittierten [36]. Daraus kann nicht abgeleitet werden, dass Vortioxetin anderen Antidepressiva bezüglich der Effekte auf die Kognition überlegen ist; allerdings wurden diese von der antidepressiven



**Abb. 5. Patientenurteil zum Einfluss von Vortioxetin auf die kognitive Funktion: Subskalen-Scores des PDQ (Perceived deficit questionnaire) als mittlere Veränderung von Behandlungsbeginn bis Woche 8 [aus 30].**

\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$  vs. Placebo

Wirkung unabhängigen direkten Effekte auf die Kognition für andere Antidepressiva bisher nur für Duloxetin in geringerem Ausmaß gezeigt (s. u.).

In einer weiteren kontrollierten Studie mit 602 depressiven Patienten zwischen 18 und 65 Jahren mit kognitiver Funktion als primärem Endpunkt (Veränderung des DSST-Scores innerhalb von acht Wochen) wurden Vortioxetin (10–20 mg/Tag) und Duloxetin (60 mg/Tag, als Referenzwirkstoff) mit Placebo verglichen. Diese Studie wurde bislang nur als Abstract veröffentlicht [31]. Nach acht Behandlungswochen war Vortioxetin gegenüber Placebo signifikant überlegen im DSST ( $p < 0,05$ ). Die Duloxetin-Gruppe unterschied sich hingegen nicht von Placebo. Vom methodischen Standpunkt aus wäre auch ein direkter Vergleich zwischen Vortioxetin und Duloxetin interessant gewesen. Als vordefinierte sekundäre Endpunkte wurden die PDQ-Subskalen zu Aufmerksamkeit/Konzentration und Planung/Organisation gemessen; hier verbesserten beide Präparate die subjektive Funktionsfähigkeit in größerem Ausmaß als Placebo. Zudem zeigten sowohl Vortioxetin als auch Duloxetin eine stärkere antidepressive Wirkung als Placebo. In einer Pfadanalyse wurde zudem (statistisch) gezeigt, dass etwa 75 % der Wirkung von Vortioxetin auf die kognitive Funktion direkt und nur etwa 25 % über

die antidepressive Wirkung vermittelt wurde. Auch Duloxetin führte zu einer verbesserten Kognition im Vergleich zu Placebo, allerdings waren hierfür laut Pfadanalyse nur knapp 50 % direkte Effekte verantwortlich, während mehr als 50 % über indirekte antidepressive Effekte zu erklären waren [31].

Zusammenfassend kann daher konstatiert werden, dass Vortioxetin verglichen mit Placebo in drei verschiedenen Populationen depressiver Patienten sowohl in Selbstratingskalen als auch in objektiven neuropsychologischen Tests günstige Effekte auf kognitive Funktionsstörungen zeigte. Der letzte Abschnitt dieses Artikels wird nun die Ergebnisse für Vortioxetin in Bezug setzen zu denjenigen anderer zugelassener Antidepressiva und nichtpharmakologischer Maßnahmen.

## Aktuelle Evidenz zu Antidepressiva und nichtpharmakologischer Behandlung

### Antidepressiva

In den letzten Jahrzehnten hat sich die pharmakologische antidepressive Behandlung weiterentwickelt – von den älteren trizyklischen Antidepressiva und Monoaminoxidasehemmern hin zu selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) und Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern

(SNRI). Es gibt jedoch nur wenige, und meist kleine Studien ohne Placebo-Kontrolle zu den Auswirkungen von Antidepressiva auf die kognitive Performanz nichtgeriatrischer Patientenpopulationen mit Depression.

Festzustellen ist zunächst, dass ältere Antidepressiva die kognitive Funktionsfähigkeit depressiver Patienten nicht verbessern, sondern verschlechtern. Dies wurde für trizyklische Antidepressiva gezeigt und zurückgeführt auf ihre anticholinergen Nebenwirkungen [25]. Ferner wurde in einer Metaanalyse für Lithium, das als Augmentation für die Behandlung mit Antidepressiva verwendet wird, nachgewiesen, dass es die psychomotorische Geschwindigkeit sowie verbales Lernen und Gedächtnis beeinträchtigt, obwohl die klinische Bedeutung dieses Effekts unklar ist [58]. In den letzten zehn Jahren häuft sich hingegen die Evidenz aus mehreren Studien für günstige Effekte von neueren Antidepressiva auf die kognitive Funktionsfähigkeit bei depressiven Patienten (für einen Überblick siehe **Tab. 1**).

Bislang haben die meisten Studien ein longitudinales Design mit wiederholten Messungen und mit neuropsychologischen Tests bei Behandlungsbeginn und während des Follow-up (üblicherweise 3 bis 12 Wochen) verwendet. In diesen Studien wurde entweder nur ein Antidepressivum untersucht oder es handelte sich um direkte Vergleichsstudien zwischen verschiedenen Antidepressiva. Den meisten dieser Studien mangelte es jedoch an einer Placebo-Kontrollgruppe, die für eine Beurteilung von Lerneffekten in den kognitiven Tests wichtig ist. Aus diesem Grund können aus den vorhandenen Studien nur begrenzt Schlussfolgerungen gezogen werden. Einer Placebo-Kontrollgruppe bedienen sich bislang, abgesehen von einer kleinen Studie, in der Reboxetin (nicht jedoch Paroxetin) günstige Effekte auf die kognitive Funktionsfähigkeit bei depressiven Patienten gezeigt hat [14], ausschließlich die beiden oben beschriebenen Studien, in denen Vortioxetin verglichen mit Placebo günstige Effekte zeigte [31, 36]. Unklar bleibt, ob

Tab. 1. Effekte der pharmakologischen Behandlung auf kognitive Dysfunktionen bei nichtgeriatrischen Patienten mit depressiven Störungen [mod. und erweitert nach 29]

Autor	Jahr	Population	Behandlung	Kognitive Defizite/ Verbesserungen
Ferguson [12]	2003	n = 74 Major Depression (MD)* (Altersspanne 18–65 Jahre)	Reboxetin (8–10 mg/Tag; n = 25) Paroxetin (20–40 mg/Tag; n = 23) Placebo (n = 26)	Im Vergleich zur Baseline verbesserte Reboxetin, jedoch nicht Paroxetin und Placebo, die kontinuierliche Aufmerksamkeit und psychomotorische Geschwindigkeit
Vythilingham [56]	2004	n = 22 MD* 33 gesunde Probanden	Fluoxetin (n = 20) Sertralin (n = 1) Venlafaxin (n = 1)	Bei Behandlungsbeginn hatten depressive Probanden im Vergleich zu gesunden Probanden signifikante Dysfunktionen beim Gedächtnisabruf ohne signifikante Unterschiede in visuellem Gedächtnis, bei Aufmerksamkeit, Vigilanz oder Ablenkbarkeit. Die Behandlung mit Antidepressiva führte zu einer signifikanten Verbesserung des verbalen Gedächtnisses
Zobel [61]	2004	n = 64 MD* (Durchschnittsalter 46,6; Spanne 19–65 Jahre)	Citalopram (n = 64)	Verbesserung der Arbeitsgedächtnisses, des verbalen Gedächtnisses sowie der selektiven Aufmerksamkeit im Verlauf der Citalopram-Behandlung
Constant [8]	2005	n = 20 MD* (Durchschnittsalter 47,7 Jahre) 26 gesunde Probanden (Durchschnittsalter 8,9 Jahre)	Sertralin (50–75 mg/Tag)	Patienten mit Depression zeigten Störungen der psychomotorischen Geschwindigkeit, der Aufmerksamkeit und der Exekutivfunktion. Sertralin verbesserte diese kognitiven Funktionen im Verlauf
Wroolie [51]	2006	n = 17 MD* (Durchschnittsalter 55,9; Spanne 45–65 Jahre)	Escitalopram (n = 17)	Es gab Verbesserungen im Behandlungsverlauf auf der Wechsler Memory Scale III (logisches Gedächtnis 1. Abruf, I und II Scores ; visuelle Wiedergabe Score I) und im Trail Making Test Teil B
Herrera-Guzman [16]	2009	n = 73 MD* SSRI (n = 36; Durchschnittsalter 32,9 Jahre; SD = 8,7); SNRI (n = 37; 33,2 Jahre, SD = 8,6); n = 37 gesunde Probanden (33,1 Jahre; SD = 8,0)	Escitalopram (10 mg/Tag; n = 36) Duloxetin (60 mg/Tag; n = 37)	Die SSRI- und SNRI-Medikation verbesserte sowohl das Arbeitsgedächtnis als auch andere Exekutivfunktionen. Die kognitive Funktionsfähigkeit der depressiven Patienten verbesserte sich jedoch nicht bis auf das Niveau gesunder Probanden.
Herrera-Guzman [20]	2008	n = 20 MD*	Bupropion (150 mg/Tag)	Patienten verbesserten sich im visuellen Gedächtnis und in der Verarbeitungsgeschwindigkeit.
Hinkelmann [22]	2009, 2012	n = 52 MD* unter SSRI-Medikation und zusätzlicher Behandlung, die den Mineralcorticoid-(MR-)Rezeptor moduliert n = 50 gesunde Probanden	Escitalopram (10–20 mg/Tag; n = 52) Zusatzmedikation mit dem MR-Agonisten Fludrocortison (0,2 mg/Tag; n = 19) oder dem MR-Antagonisten Spironolacton (100 mg/Tag; n = 22) oder einem Placebo (n = 11)	Bei Behandlungsbeginn waren verbales Gedächtnis, räumlich-visuelles Gedächtnis, Arbeitsgedächtnis sowie die selektive Aufmerksamkeit der Patienten im Vergleich zu den gesunden Probanden beeinträchtigt. Im Verlauf nach drei Wochen verbesserten sich die depressiven Patienten in allen kognitiven Domänen, waren jedoch immer noch schlechter als die gesunden Probanden bezüglich des Arbeitsgedächtnisses, des räumlich-visuellen Gedächtnisses sowie der selektiven Aufmerksamkeit.
Greer [16]	2014	n = 21 MD*	Duloxetin (30–120 mg/Tag)	Nach abgeschlossener Behandlung zeigten sich signifikante kognitive Verbesserungen in verschiedenen kognitiven Domänen
McIntyre [30]	2014	n = 598 MD* (Durchschnittsalter 45,8; Spanne 18–65 Jahre)	Vortioxetin 10 mg (n = 195) Vortioxetin 20 mg (n = 207) Placebo (n = 196)	Beide Dosierungen von Vortioxetin waren Placebo überlegen bezüglich der Veränderung des zusammengesetzten Z-Scores verschiedener kognitiver Domänen von Baseline zu Woche 8.
Mahableshwarkar (Abstract) [25]	2014	n = 602 MDD* (18–65 Jahre)	Vortioxetin 10 – 20 mg (n = 198) Duloxetin 60 mg (n = 210) Placebo (n = 194)	Vortioxetin verbesserte zwischen Baseline und Woche 8 die DSST-Scores signifikant über Placebo, Duloxetin dagegen nicht. Beide Antidepressiva verbesserten die subjektive kognitive Funktionsfähigkeit, die mittels PDQ gemessen wurde, in größerem Ausmaß als Placebo.

\*MD: Major Depression. Es wurden nur Studien mit wiederholten Messungen (Beurteilung bei Behandlungsbeginn und bei Nachuntersuchungen) mit einbezogen. DSST: Digit Symbol Substitution Test; PDQ: Perceived Deficits Questionnaire; SD: Standardabweichung

depressive Probanden die Leistungsfähigkeit gesunder Probanden erreichten (obwohl die moderaten Effektgrößen auf eine klinisch signifikante Auswirkung hinweisen), da keine gesunde Kontrollgruppe mit einbezogen wurde.

Studien, die in einem Test-Retest-Design eine gesunde Kontrollgruppe beinhalteten, zeigen für verschiedene Antidepressiva (Escitalopram, Sertralin, Fluoxetin, Duloxetin) eine gewisse Verbesserung der Kognition depressiver

Patienten, die jedoch nicht das Niveau gesunder Kontrollprobanden erreichten [19, 21]. In den meisten Studien wurde jedoch die zweite Testung bereits wenige Wochen nach Behandlungsbeginn durchgeführt, sodass möglicherweise

mehr Zeit nötig ist, um eine deutlichere kognitive Verbesserung nachzuweisen.

### Nichtpharmakologische Maßnahmen

Neben den Antidepressiva können nichtpharmakologische Maßnahmen zur Verbesserung der kognitiven Funktionsstörungen bei depressiven Patienten angewandt werden. Tatsächlich hat eine aktuelle Studie gezeigt, dass zehn Wochen kognitiver Förderung („cognitive remediation“) mit ergänzenden Internet-basierten Hausaufgaben die Aufmerksamkeit/Verarbeitungsgeschwindigkeit sowie das verbale Lernen bei Patienten mit therapieresistenter Depression im Vergleich mit einer Warteliste-Kontrollgruppe verbessert hat [5]. In einer weiteren Studie verbesserten sich depressive Patienten, die eine 10-wöchige computergestützte kognitive Förderung erhielten, bei zahlreichen neuropsychologischen Tests, die Aufmerksamkeit, verbales Lernen und Gedächtnis, psychomotorische Schnelligkeit und Exekutivfunktion maßen. Diese Verbesserung zeigte sich nicht in einer Vergleichsgruppe ohne Intervention. Es gab jedoch keine Veränderung der depressiven Symptomatik im Studienverlauf, somit war die Verbesserung der kognitiven Performanz unabhängig von anderen Krankheitsvariablen [11]. Dies wurde gestützt von einer weiteren – wenn auch sehr kleinen – Studie zu kognitivem Training, die eine verbesserte Kognition depressiver Patienten nach kognitivem Training nachwies [42]. Daher scheint die kognitive Förderung, also eine nichtpharmakologische Maßnahme, die kognitive Funktionsfähigkeit depressiver Patienten innerhalb einiger Wochen zu verbessern. Interessanterweise fand eine weitere aktuelle Studie an 272 depressiven Patienten, die entweder Psychotherapie, Fluoxetin oder beides erhielten, dass die Psychotherapie allein sowie die Kombinationsbehandlung bei der Modifizierung spezieller Kognitionsbereiche wirksamer zu sein schienen als Fluoxetin allein [2].

In zukünftigen Studien sollten systematisch die Effekte von Antidepressiva, kognitivem Training und/oder Psy-

chotherapie sowie die Kombination von beiden untersucht werden, um so deren Effekte auf die kognitiven Dysfunktionen depressiver Patienten weiter zu erforschen.

### Zusammenfassung und Ausblick

Kognitive Funktionsstörungen treten häufig während depressiver Episoden auf und persistieren oft als Residualsymptom nach der Remission der depressiven Symptome. Residualsymptome wie kognitive Funktionsstörungen haben nicht nur einen nachteiligen Einfluss auf Lebensqualität und soziales Funktionsniveau der Patienten, sie erhöhen zudem das Rückfallrisiko. Es gibt daher einen Bedarf an neuen pharmakologischen und nichtpharmakologischen Behandlungsmethoden für kognitive Funktionsstörungen im Rahmen der Depression. Vortioxetin ist ein neues, multimodales Antidepressivum, das in präklinischen Tierstudien positive Effekte auf Lernen und Gedächtnis gezeigt hat. Vortioxetin ist ein 5-HT<sub>3</sub>-, 5-HT<sub>7</sub>- und 5-HT<sub>1D</sub>-Rezeptorantagonist, ein 5-HT<sub>1B</sub>-Rezeptor-Partialagonist, ein 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoragonist sowie ein Inhibitor des 5-HT-Transporters. Dieses Wirkprofil führt zu einer Modulation weiterer Neurotransmitter, einschließlich des Serotonin-Systems sowie des Noradrenalin-, Dopamin-, Histamin-, Acetylcholin-, GABA- und Glutamat-Systems. Verglichen mit Placebo hat Vortioxetin günstige Effekte auf die kognitiven Dysfunktionen bei drei verschiedenen Populationen depressiver Patienten gezeigt. Dies betraf sowohl Selbstauskunftskaalen als auch objektive neuropsychologische Tests. Von den zugelassenen Antidepressiva hat bisher nur Vortioxetin hinsichtlich der kognitiven Funktion als a priori definierter Endpunkt die Wirksamkeit im Vergleich mit Placebo bei nichtgeriatrischen Patienten mit Depression gezeigt.

Zusammenfassend und basierend auf biologischer Plausibilität, präklinischer Evidenz aus Tierstudien und Ergebnissen aus kontrollierten Studien scheint

Vortioxetin günstige Effekte auf kognitiven Funktionsstörungen bei depressiven Patienten zu haben. Ob Vortioxetin in Vergleichsstudien vorteilhaft gegenüber anderen Antidepressiva oder nichtpharmakologischen Maßnahmen abschneidet, bedarf nun weiterer Untersuchungen.

### Interessenkonflikterklärung

CO hat Beraterhonorare von Lundbeck sowie Vortragshonorare von Lundbeck und Servier erhalten.

### Vortioxetine and cognitive function in major depression. Evidence from preclinical and clinical studies

Due to its high life-time prevalence, major depression is one of the most urging medical problems in public health care. In many depressed patients cognitive dysfunction is present not only during the depressive episode but also as a residual symptom after remission has been achieved. Residual symptoms like cognitive dysfunction impair the patients' social functional level as well as their quality of life and they increase the risk of relapse. Up to now, only few studies have specifically examined the effects of antidepressants on cognitive dysfunction in depressed patients. Vortioxetine is a multimodal antidepressant acting on serotonin (5-HT) receptors in several ways: as an antagonist on 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>7</sub>, and 5-HT<sub>1D</sub> receptors, as a partial agonist on 5-HT<sub>1B</sub> receptors, and as an agonist on 5-HT<sub>1A</sub> receptors; furthermore, it inhibits the 5-HT transporter. In preclinical animal studies, vortioxetine showed positive effects on learning and memory. The effects of vortioxetine on cognitive dysfunction in depressed patients are discussed in the context of available studies with other antidepressants.

*Key words:* Depression, cognition, antidepressants, vortioxetine

### Literatur

1. Airaksinen E, Wahlin A, Forsell Y, Larsson M. Low episodic memory performance as a premorbid marker of depression: evidence from a 3-year follow-up. *Acta Psychiatr Scand* 2007;115:458–65.
2. Bastos AG, Guimaraes LS, Trentini CM. Neurocognitive changes in depressed patients in psychodynamic psychotherapy, therapy with fluoxetine and combination therapy. *J Affect Disord* 2013;151:1066–75.
3. Betry C, Pehrson AL, Etievant A, Ebert B, et al. The rapid recovery of 5-HT cell firing induced by the antidepressant vortioxetine involves 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonism. *Int J Neuropsychopharmacol* 2013;16:1115–27.
4. Bora E, Harrison BJ, Yucel M, Pantelis C. Cognitive impairment in euthymic major depressive disorder: a meta-analysis. *Psychol Med* 2013;43:2017–26.
5. Bowie CR, Gupta M, Holshausen K, Jock R, et al. Cognitive remediation for treatment-resistant depression: effects on cognition and

- functioning and the role of online homework. *J Nerv Ment Dis* 2013;201:680–5.
6. Burt DB, Zembar MJ, Niederehe G. Depression and memory impairment: a meta-analysis of the association, its pattern, and specificity. *Psychol Bull* 1995;117:285–305.
  7. Citrome L. Vortioxetine for major depressive disorder: a systematic review of the efficacy and safety profile for this newly approved antidepressant – what is the number needed to treat, number needed to harm and likelihood to be helped or harmed? *Int J Clin Pract* 2014;68:60–82.
  8. Constant EL, Adam S, Gillain B, Seron X, et al. Effects of sertraline on depressive symptoms and attentional and executive functions in major depression. *Depress Anxiety* 2005;21:78–89.
  9. Disner SG, Beevers CG, Haigh EA, Beck AT. Neural mechanisms of the cognitive model of depression. *Nat Rev Neurosci* 2011;12:467–77.
  10. du Jardin KG, Jensen JB, Sanchez C, Pehrson AL. Vortioxetine dose-dependently reverses 5-HT depletion-induced deficits in spatial working and object recognition memory: a potential role for 5-HT<sub>1A</sub> receptor agonism and 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonism. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014;24:160–71.
  11. Elgamal S, McKinnon MC, Ramakrishnan K, Joffe RT, et al. Successful computer-assisted cognitive remediation therapy in patients with unipolar depression: a proof of principle study. *Psychol Med* 2007;37:1229–38.
  12. Fava M, Iosifescu DV, Pedrelli P, Baer L. Reliability and validity of the Massachusetts general hospital cognitive and physical functioning questionnaire. *Psychother Psychosom* 2009;78:91–7.
  13. Fava M, Lophaven S, Olsen CK. Effects of vortioxetine on cognitive symptoms in major depressive disorder. 26th ECNP congress, Barcelona, Spain, 5–9 October 2013, Poster P.2.f.012.
  14. Ferguson JM, Wesnes KA, Schwartz GE. Reboxetine versus paroxetine versus placebo: effects on cognitive functioning in depressed patients. *Int Clin Psychopharmacol* 2003;18:9–14.
  15. Goeldner C, Ballard TM, Knoflach F, Wichmann J, et al. Cognitive impairment in major depression and the mGlu2 receptor as a therapeutic target. *Neuropharmacology* 2013;64:337–46.
  16. Greer TL, Sunderajan P, Grannemann BD, Kurian BT, et al. Does duloxetine improve cognitive function independently of its antidepressant effect in patients with major depressive disorder and subjective reports of cognitive dysfunction? *Depress Res Treat* 2014;(2014):627863.
  17. Guilloux JP, Mendez-David I, Pehrson A, Guiard BP, et al. Antidepressant and anxiolytic potential of the multimodal antidepressant vortioxetine (Lu AA21004) assessed by behavioural and neurogenesis outcomes in mice. *Neuropharmacology* 2013;73:147–59.
  18. Hammar A, Ardal G. Cognitive functioning in major depression – a summary. *Front Hum Neurosci* 2009;3:26.
  19. Herrera-Guzman I, Gudayol-Ferre E, Herrera-Guzman D, Guardia-Olmos J, et al. Effects of selective serotonin reuptake and dual serotonergic-noradrenergic reuptake treatments on memory and mental processing speed in patients with major depressive disorder. *J Psychiatr Res* 2009;43:855–63.
  20. Herrera-Guzman I, Gudayol-Ferre E, Lira-Mandujano J, Herrera-Abarca J, et al. Cognitive predictors of treatment response to bupropion and cognitive effects of bupropion in patients with major depressive disorder. *Psychiatry Res* 2008;160:72–82.
  21. Hinkelmann K, Moritz S, Botzenhardt J, Muhtz C, et al. Changes in cortisol secretion during antidepressive treatment and cognitive improvement in patients with major depression: a longitudinal study. *Psychoneuroendocrinology* 2012;37:685–92.
  22. Hinkelmann K, Moritz S, Botzenhardt J, Riedesel K, et al. Cognitive impairment in major depression: association with salivary cortisol. *Biol Psychiatry* 2009;66:879–85.
  23. Jensen JB, du Jardin KG, Song D, Budac D, et al. Vortioxetine, but not escitalopram or duloxetine, reverses memory impairment induced by central 5-HT depletion in rats: evidence for direct 5-HT receptor modulation. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014;24:148–59.
  24. Katona CL, Katona CP. New generation multimodal antidepressants: focus on vortioxetine for major depressive disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2014;10:349–54.
  25. Knegtering H, Eijck M, Huijsman A. Effects of antidepressants on cognitive functioning of elderly patients. A review. *Drugs Aging* 1994;5:192–9.
  26. Lam RW, D S, Danchenko N, Rive B, et al. Psychometric development of Perceived Deficits Questionnaire – Depression (PDQ-D) in patients with Major Depressive Disorder. Slide presentation at the ISPOR 16th Annual European Conference, Dublin, Ireland, November 2–6, 2013.
  27. Lee RS, Hermens DF, Porter MA, Redoblado-Hodge MA. A meta-analysis of cognitive deficits in first-episode Major Depressive Disorder. *J Affect Disord* 2012;140:113–24.
  28. Lezak, M. *Neuropsychological Assessment*. New York: Oxford University Press, 1995.
  29. Lezak MD. *Neuropsychological assessment*. Oxford: Oxford University Press, 1995.
  30. Li Y, Raaby KF, Sanchez C, Gulino M. Serotonergic receptor mechanisms underlying antidepressant-like action in the progesterone withdrawal model of hormonally induced depression in rats. *Behav Brain Res* 2013;256:520–8.
  31. Mahableshwarkar AR ZJ, Jacobson W, Chen Y, Keefer RS. Efficacy of vortioxetine on cognitive function in adult patients with major depressive disorder: results of a randomized, double-blind, active-referenced, placebo-controlled trial. CINP Congress, Vancouver, 2014.
  32. Majer M, Ising M, Kunzel H, Binder EB, et al. Impaired divided attention predicts delayed response and risk to relapse in subjects with depressive disorders. *Psychol Med* 2004;34:1453–63.
  33. Mannie ZN, Barnes J, Bristow GC, Harmer CJ, et al. Memory impairment in young women at increased risk of depression: influence of cortisol and 5-HTT genotype. *Psychol Med* 2009;39:757–62.
  34. Mathers C, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLOS Medicine* 2006;3:e442.
  35. McIntyre RS, Cha DS, Soczynska JK, Woldeyohannes HO, et al. Cognitive deficits and functional outcomes in major depressive disorder: determinants, substrates, and treatment interventions. *Depress Anxiety* 2013;30:515–27.
  36. McIntyre RS, Lophaven S, Olsen CK. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of vortioxetine on cognitive function in depressed adults. *Int J Neuropsychopharmacol* 2014;17:1557–67.
  37. Millan MJ, Agid Y, Brune M, Bullmore ET, et al. Cognitive dysfunction in psychiatric disorders: characteristics, causes and the quest for improved therapy. *Nat Rev Drug Discov* 2012;11:141–68.
  38. Mork A, Montezinho LP, Miller S, Trippodi-Murphy C, et al. Vortioxetine (Lu AA21004), a novel multimodal antidepressant, enhances memory in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2013 Apr;105:41–50.
  39. Mork A, Pehrson A, Brennum LT, Nielsen SM, et al. Pharmacological effects of Lu AA21004: a novel multimodal compound for the treatment of major depressive disorder. *J Pharmacol Exp Ther* 2012;340:666–75.
  40. Moussavi S, Chatterji S, Verdes E, Tandon A, et al. Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys. *Lancet* 2007;370:851.
  41. Murray CJ, Vos T, Lozano R, Naghavi M, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2197–223.
  42. Naismith SL, Redoblado-Hodge MA, Lewis SJ, Scott EM, et al. Cognitive training in affective disorders improves memory: a preliminary study using the NEAR approach. *J Affect Disord* 2010;121:258–62.
  43. Neu P, Bajbouj M, Schilling A, Godemann F, et al. Cognitive function over the treatment course of depression in middle-aged patients: correlation with brain MRI signal hyperintensities. *J Psychiatr Res* 2005;39:129–35.
  44. Pehrson AL, Sanchez C. Serotonergic modulation of glutamate neurotransmission as a strategy for treating depression and cognitive dysfunction. *CNS Spectr* 2014;19:121–33.
  45. Raskin J, Wiltz CG, Siegal A, Sheikh J, et al. Efficacy of duloxetine on cognition, depression, and pain in elderly patients with major depressive disorder: an 8-week, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2007;164:900–9.
  46. Reppermund S, Ising M, Lucae S, Zihl J. Cognitive impairment in unipolar depression is persistent and non-specific: further evidence for the final common pathway disorder hypothesis. *Psychol Med* 2009;39:603–14.
  47. Reppermund S, Zihl J, Lucae S, Horstmann S, et al. Persistent cognitive impairment in

- depression: The role of psychopathology and altered hypothalamic-pituitary-adrenocortical (HPA) system regulation. *Biol Psychiatry* 2007;62:400.
48. Rock PL, Roiser JP, Riedel WJ, Blackwell AD. Cognitive impairment in depression: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med* 2013 Oct 29;1–12.
  49. Roiser JP, Sahakian BJ. Hot and cold cognition in depression. *CNS Spectr* 2013;18:139–49.
  50. Sanchez C, Asin KE, Artigas F. Vortioxetine, a novel antidepressant with multimodal activity: Review of preclinical and clinical data. *Pharmacol Ther* 2014 (in press).
  51. Simons CJ, Jacobs N, Derom C, Thiery E, et al. Cognition as predictor of current and follow-up depressive symptoms in the general population. *Acta Psychiatr Scand* 2009; 120:45–52.
  52. Snyder HR. Major depressive disorder is associated with broad impairments on neuropsychological measures of executive function: a meta-analysis and review. *Psychol Bull* 2013;139:81–132.
  53. Thomas AJ, Gallagher P, Robinson LJ, Porter RJ, et al. A comparison of neurocognitive impairment in younger and older adults with major depression. *Psychol Med* 2009;39:725–33.
  54. Trivedi MH, Greer TL. Cognitive dysfunction in unipolar depression: implications for treatment. *J Affect Disord* 2014;152–154:19–27.
  55. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1,160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2163–96.
  56. Vythilingam M, Vermetten E, Anderson GM, Luckenbaugh D, et al. Hippocampal volume, memory, and cortisol status in major depressive disorder: effects of treatment. *Biol Psychiatry* 2004;56:101–12.
  57. Wagner S, Doering B, Helmreich I, Lieb K, et al. A meta-analysis of executive dysfunctions in unipolar major depressive disorder without psychotic symptoms and their changes during antidepressant treatment. *Acta Psychiatr Scand* 2012;125:281–92.
  58. Wingo AP, Wingo TS, Harvey PD, Baldessarini RJ. Effects of lithium on cognitive performance: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2009;70:1588–97.
  59. Wroolie TE, Williams KE, Keller J, Zappert LN, et al. Mood and neuropsychological changes in women with midlife depression treated with escitalopram. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26:361–6.
  60. Zajecka J, Kornstein SG, Blier P. Residual symptoms in major depressive disorder: prevalence, effects, and management. *J Clin Psychiatry* 2013;74:407–14.
  61. Zobel AW, Schulze-Rauschenbach S, von Widdern OC, Metten M, et al. Improvement of working but not declarative memory is correlated with HPA normalization during antidepressant treatment. *J Psychiatr Res* 2004;38:377–83.