

Die Bedeutung kognitiver Defizite in der Behandlung der unipolaren Depression

Kognitive Defizite im Rahmen der Behandlung einer unipolaren Depression waren lange Zeit ein vernachlässigtes Thema. Dabei sind die negativen Konsequenzen dieser Störung, die auf individueller wie auf gesellschaftlicher Ebene entstehen, immens. Die Betroffenen haben Schwierigkeiten im Alltag und bei der beruflichen Wiedereingliederung. Die frühzeitige und spezifische Verbesserung kognitiver Defizite stellt daher eine wichtige Voraussetzung für eine nachhaltig erfolgreiche Behandlung der Depression dar.



Nicole Szesny



Martin E. Keck

von Nicole Szesny und Martin E. Keck

Einleitung

Depressive Störungen gehören mit einer Lebenszeitprävalenz von etwa 15 Prozent zu den weltweit häufigsten psychischen Erkrankungen. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) schätzt, dass im Jahr 2030 die Depression in den Industrienationen zu den drei wichtigsten volkswirtschaftlichen Krankheitsbelastungen zählen wird, was zeigt, welche Dringlichkeit sowohl die optimale Akutbehandlung als auch insbesondere die nachhaltige Rückfallprophylaxe haben (1). Bis anhin wurde hierbei vor allem auf eine suffiziente Behandlung der Hauptsymptome nach ICD-10, wie gedrückte Stimmung und Verlust von Interesse oder Freude, abgezielt (2). Studien zeigen jedoch zunehmend die Bedeutung von Störungen der kognitiven Funktionen wie Aufmerksamkeit, Konzentration, Gedächtnis und Exekutivfunktionen für die Aufrechterhaltung der Depression, die Einschränkung der Lebensqualität und das Rückfallrisiko (3–5). Verlaufsuntersuchungen haben ergeben, dass nur zirka 20 Prozent der Patienten nach einer depressiven Episode vollständig remittieren und langfristig unbeeinträchtigt und symptomfrei bleiben, während etwa 20 Prozent der an einer depressiven Störung erkrankten Patienten sich im Verlauf der Erkrankung suizidieren oder dauerhaft stark beeinträchtigt und arbeitsunfähig bleiben. Die verbleibenden 60 Prozent erholen sich zwar, erleiden aber weitere Episoden (6). Häufig persistieren kognitive Defizite, welche unter anderem die berufliche Wiedereingliederung oder die Alltagsbewältigung erheblich beeinträchtigen (11). Problematisch ist, dass diese Defizite auf den gängigen Skalen, wie beispielsweise der Hamilton Depression Scale (HAMD) oder dem Beck Depression Inventory (BDI), welche den klinischen Schweregrad der

depressiven Episode oder die Remission beurteilen sollen, nicht oder nur völlig unzureichend abgebildet werden (11).

Zusammengefasst ergibt sich daraus, dass die negativen Konsequenzen dieser Störung, die auf individueller wie auf gesellschaftlicher Ebene entstehen, immens sind (7). Eine frühzeitige und spezifische Verbesserung kognitiver Defizite stellt daher eine wichtige Voraussetzung für eine nachhaltig erfolgreiche Behandlung der Depression dar (8).

Betroffene Funktionsbereiche und Epidemiologie

Subjektiv beklagen über 90 Prozent der depressiven Patienten Schwierigkeiten bei der Konzentration im Alltag (9). Lesen, komplexeren Gesprächsinhalten zu folgen oder einen Film anzusehen, ist vielen nicht mehr möglich. In der neuropsychologischen Diagnostik lassen sich Funktionseinschränkungen unterschiedlichster Art bei etwa der Hälfte der Patienten objektivieren, wobei die Zahlen, je nach verwendeten Tests und untersuchten Stichproben, von 20 bis 70 Prozent stark schwanken (10). In *Kasten 1* sind häufig betroffene Funktionsbereiche und jeweils gängige Testverfahren dargestellt. Am stärksten betroffen sind die Domänen Aufmerksamkeit, Gedächtnis und exekutive Funktionen. Unter Aufmerksamkeit wird hierbei sowohl die Fähigkeit verstanden, sich auf eine oder mehrere Anforderungen zu konzentrieren, als auch diese Konzentration für einen längeren Zeitraum aufrechtzuerhalten. Im Bereich der mnestischen Funktionen werden sowohl die Fähigkeit, verbales oder visuelles Material zu speichern, als auch dieses nach Verzögerung wieder abzurufen sowie das autobiografische Gedächtnis gemessen. Unter die exekutiven Funktionen fallen nicht zuletzt Inhibitionsprozesse, kognitive Flexibilität, Planen und Problemlösen. Zusammenfassend können bei depressiven Patienten Beein-

trüchtigungen einer Vielzahl von kognitiven Funktionen festgestellt werden. Ein eindeutiges Profil kognitiver Defizite konnte bisher weder für die akute Phase noch für Beeinträchtigungen im Verlauf gefunden werden (11). Dabei muss zusätzlich dem engen Zusammenspiel zwischen Aufmerksamkeit, Gedächtnis und exekutiven Funktionen Rechnung getragen werden. So können Defizite höherer kognitiver Funktionen auch durch eine nicht ausreichende Aktivierung und Aufrechterhaltung der Aufmerksamkeit mitbedingt sein (12). Am ehesten ist von einer unspezifischen Beeinträchtigung auszugehen, von der etwa die Hälfte der Patienten in einem klinisch bedeutsamen Ausmass betroffen zu sein scheint (10). Dennoch werden häufig nur prozentuale Beeinträchtigungen der Gesamtgruppe der untersuchten Patienten berichtet oder die Leistungen des Patientenkollektivs mit denjenigen einer Kontrollgruppe verglichen, ohne näher auf Art und Ausprägung der gefundenen Defizite einzugehen. Offen bleibt bei einem solchen Vorgehen, ob alle Patienten von den berichteten Defiziten gleichmässig betroffen sind. Reppermund et al. (11) folgern aus den Ergebnissen ihrer Untersuchungen, dass unterschiedliche Subgruppen von depressiven Patienten existieren, die sich entweder durch eine starke psychopathologische Symptomatik, durch eine deutliche kognitive Beeinträchtigung oder durch die Kombination aus beidem auszeichnen könnten.

Folgen persistierender kognitiver Beeinträchtigungen

Aktuelle Studien zeigen, dass gerade kognitive Defizite häufig auch dann noch festgestellt werden können, wenn sich die übrige Psychopathologie weitgehend zurückgebildet hat (11). Diese persistierenden kognitiven Beeinträchtigungen können weitreichende Folgen für den Alltag der Erkrankten haben. Häufig werden sie diagnostisch unzureichend erfasst, die Patienten werden nicht ausreichend darüber informiert, und es wird keine spezifische therapeutische Hilfe angeboten. Nach einer medikamentösen und psychotherapeutischen Therapie, die zu einer ausreichenden Reduktion der affektiven Symptomatik geführt hat, können weiterbestehende kognitive Beeinträchtigungen zu einer raschen Überlastung am Arbeitsplatz führen. Es sind das hauptsächlich eine verminderte Konzentrationsfähigkeit, Schwierigkeiten, die Aufmerksamkeit dauerhaft aufrechtzuerhalten, Merkfähigkeitsstörungen sowie Beeinträchtigungen des Arbeitsgedächtnisses. Diese Misserfolge werden von den Betroffenen häufig nicht der Erkrankung zugeschrieben, sondern selbstwertschädigend kognitiv verarbeitet, was zu einer erneuten depressiven Verstimmung und zu mangelndem Erleben von Selbstwirksamkeit führt. Es entsteht ein Teufelskreis, der im Verlauf einen Rückfall in die depressive Episode begünstigt (13).

Erst die objektive Kenntnis der kognitiven (Dys-)Funktion ermöglicht es, diese in das Störungsmodell einzu beziehen, frühzeitig Behandlungsnotwendigkeiten zu erkennen, die Patienten ausreichend zu informieren und sie im Verlauf weiter zu überwachen. Schwierigkeiten des Patienten bei seinem Wiedereinstieg in den Alltag, ausserhalb einer Klinik und bei der Rückkehr in den Beruf, können so besser vorhergesagt und hierdurch vermindert werden.

Kasten 1:

Häufig betroffene Domänen und dazugehörige neuropsychologische Tests

Alertness	Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP) – Untertest Alertness
Aufmerksamkeitsteilung	Geteilte Aufmerksamkeit (TAP)
Selektive Aufmerksamkeit	Go/Nogo (TAP)
	D2
	Trail Making Test (TMT)
Verarbeitungsgeschwindigkeit	Zahlenverbindungstest (ZVT)
Gedächtnis	
Neugedächtnis	Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT)
	Rey Visual Learning Task (RVLТ)
	Wechsler Memory Scale Revised (WMS-R)
Autobiografisches Gedächtnis	Autobiografisches Interview
Exekutive Funktionen	
Arbeitsgedächtnis	Zahlenspanne rückwärts (WMS-R)
	Exekutive Kontrolle (IGD)
Wortflüssigkeit	Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT)
Problemlösen	Wisconsin Card Sorting Test (WCST)
	Bilderordnen (HAWIE-R)
Reaktionsinhibition	Stroop Task
	Go/Nogo (TAP)

Diagnostische Möglichkeiten

Goldstandard in der Diagnostik kognitiver Funktionen ist die ausführliche neuropsychologische Untersuchung. Da diese jedoch in der Praxis oft nicht oder nur mit immensem zusätzlichem Aufwand verfügbar ist, stellt die detaillierte und vor allem lebensnah erfragte subjektive Einschätzung des Patienten eine mögliche Alternative dar.

Es existiert aktuell keine festgelegte Testbatterie zur Diagnostik neuropsychologischer Defizite bei depressiven Störungen. Einen Überblick über häufig verwendete Verfahren zur Untersuchung der unterschiedlichen Domänen und Subdomänen bietet *Kasten 1*. Die Einschätzung der Häufigkeit und des Grades der Beeinträchtigung ist abhängig von der verwendeten Untersuchungsmethode und deren Normstichprobe. Darüber hinaus stellt die Diagnostik immer eine Momentaufnahme während der Erkrankung dar, in die zu einem nicht unbeträchtlichen Ausmass auch Motivation und Antrieb einfließen. Da in der Regel keine Information über die kognitive Leistungsfähigkeit vor der depressiven Episode vorliegt, können im Einzelfall Defizite nicht ausreichend objektiviert werden, da zwar eine Verschlechterung zum Zustand vor der Erkrankung bestehen kann, jedoch keine «statistische Auffälligkeit», die zumeist mit einem Testergebnis, das eine Standardabweichung unter dem Mittelwert der Normstichprobe liegt, definiert wird. Zur Beurteilung der Ergebnisse der neuropsychologischen Diagnostik ist daher auch immer das geschätzte kognitive Funktionsniveau der Patienten vor der Erkrankung, die berufliche Anforderung sowie die Klage über Defizite einzubeziehen. Möglichkeiten, Funktionsstörungen in diesen Bereichen möglichst konkret und objektivierbar zu erfragen, sind in *Kasten 2* zusammengefasst. Darüber hinaus existiert eine Reihe von

Kasten 2:

Beispielfragen zur Abklärung kognitiver Defizite in der Befunderhebung

Aufmerksamkeit

- Wie gut gelingt es Ihnen zu lesen?
- Müssen Sie den gleichen Absatz mehrfach lesen?
- Schweifen Sie in Gedanken häufig ab?
- Verlieren Sie schneller den Faden als früher?
- Können Sie Gesprächen manchmal schwer folgen?

Gedächtnis

- Fällt es Ihnen schwer, sich an wichtige Gesprächsinhalte oder Namen zu erinnern?
- Ich nenne Ihnen jetzt drei Begriffe und frage Sie später nochmal danach ... (z.B. Kerze, Uhr, Ball)
- Müssen Sie sich sehr anstrengen, um sich zu erinnern? Ist Ihr Kopf manchmal wie leer?
- Fallen Ihnen in Gesprächen wichtige Einzelheiten nicht ein?

Exekutive Funktionen

- Fällt es Ihnen schwerer als früher, alltägliche Entscheidungen zu treffen?
- Haben Sie Schwierigkeiten bei der Planung alltäglicher Handlungsabläufe oder der Organisation Ihres Alltags?

Fragebögen, in denen Patienten Angaben zu ihrer kognitiven Leistungsfähigkeit machen. Ähnlich wie bei der Befragung können auch hier generalisierte Insuffizienzgefühle zu deutlichen Fehlbeurteilungen bezüglich der tatsächlichen Leistungsfähigkeit führen.

**Therapie kognitiver Defizite
Medikamentöse Beeinflussung**

Zur Behandlung der Depression werden in erster Linie Antidepressiva eingesetzt. Für die Beurteilung ihrer Einflüsse auf kognitive Leistungen ist insbesondere die Differenzierung hinsichtlich psychomotorischer Nebenwirkungen (dämpfend, neutral oder antriebssteigernd) von Bedeutung. Zur Dämpfung akuter depressiver Zustände oder der Suizidalität werden Benzodiazepine verwendet. Zudem werden bei ungenügendem Ansprechen auf die Therapie oftmals sogenannte Augmentationsstrategien verfolgt, beispielsweise durch die zusätzliche Gabe von Phasenprophylaktika oder atypischen Neuroleptika/Antipsychotika.

Die Auswirkungen insbesondere von Antipsychotika auf kognitive Funktionen wurden bisher explizit nur an schizophrenen Patienten untersucht. Ältere Überblicksarbeiten zum Einfluss typischer Neuroleptika auf kognitive Funktionen zeigten hierbei eher negative Auswirkungen. Vor allem durch eine langfristige Therapie können kognitive Defizite bis hin zum neuroleptisch-dyskognitiven Syndrom mit verursacht werden. Für die moderneren, atypischen Neuroleptika konnte für unterschiedliche Substanzen eine moderate Verbesserung oder zumindest keine Verschlechterung des kognitiven Leistungsniveaus gezeigt werden (14).

Auch bei den Antidepressiva sind die Effekte nur schwer abzuschätzen und für die einzelnen Medikamentengruppen unterschiedlich. Während Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) in der Regel psychomotorisch aktivierende Effekte zugeschrieben werden, aber kogni-

tive Funktionen unter der Medikation eher unbeeinträchtigt bleiben oder sich sogar verbessern können, scheinen trizyklische Antidepressiva durch ihre oftmals psychomotorisch dämpfende (anticholinerge) Wirkung zu einer eher unspezifischen Beeinträchtigung zu führen. Das scheint auch abhängig von der Höhe der Dosierung zu sein (15). Bei Vortioxetin, einem SSRI mit zusätzlichen Effekten an verschiedenen Serotonin-Rezeptorsubtypen, konnte bei depressiven Patienten eine moderate Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit nachgewiesen werden (18).

Des Weiteren erhalten depressive Patienten vor allem zu Beginn der Behandlung häufig vorübergehend Benzodiazepine, da diese sehr gut geeignet sind, rasch Suizidalität, Angst, innere Unruhe oder motorische Anspannung zu reduzieren. Kurzfristig führt die Gabe von Benzodiazepinen zu einer verstärkten Sedierung und zu Beeinträchtigungen der Aufmerksamkeit (16). Das scheint sich aber bei längerfristiger Verabreichung der Präparate zu relativieren. Gedächtnisdefizite hingegen werden sowohl nach einmaliger als auch bei längerfristiger Einnahme von Benzodiazepinen beschrieben. Eine Metaanalyse zu Langzeitwirkungen von Benzodiazepinen auf kognitive Leistungen zeigt eine schlechtere Leistung von Patienten im Vergleich zu Kontrollen in allen untersuchten Domänen (17).

(Psycho-)therapeutische Beeinflussung

Das übergeordnete Ziel jeder Rehabilitationsbemühung bei Patienten mit neuropsychologischen Störungen ist die Reduzierung der eingetretenen Einschränkungen, die ohne Intervention chronisch würden. Prinzipiell ist diese Forderung auch auf den Bereich der psychiatrischen Erkrankungen übertragbar, da auch hier deutliche neuropsychologische Defizite vorliegen können. Begrifflich ist im Bereich der psychiatrischen Rehabilitation das kognitive Training von der kognitiven Therapie abzugrenzen. Ziel des kognitiven Trainings ist die Verbesserung neuropsychologischer Funktionen wie etwa Aufmerksamkeit, Gedächtnis oder Exekutivfunktionen. Der Begriff der kognitiven Therapie ist hingegen weiter gefasst und bezieht sich in erster Linie auf Veränderungen von Einstellungen und Überzeugungen.

Im Bereich der affektiven Störungen liegen bis anhin wenige systematische Studien zur Wirksamkeit eines kognitiven Trainings bei neuropsychologischen Defiziten vor. Das liegt nicht zuletzt an der lange vorherrschenden Annahme, kognitive Defizite seien bei affektiven Störungen transient und am ehesten als Epiphänomen der Psychopathologie zu verstehen.

Obwohl davon auszugehen ist, dass auch depressive Patienten in vielen Kliniken zumindest im Rahmen ergotherapeutischer Massnahmen an der Verbesserung ihrer kognitiven Defizite arbeiten, liegen bis anhin nur wenige Arbeiten vor, die kognitive Trainingsprogramme bei depressiven Patienten untersucht haben. Insgesamt stellen solche Trainingsprogramme – im Gegensatz zur eher ernüchternden Situation der medikamentösen Therapie – jedoch eine vielversprechende und derzeit viel zu wenig untersuchte Möglichkeit dar, kognitive Funktionen depressiver Patienten nachhaltig zu verbessern. Das gilt beispielsweise für ein kurzes und intensives Aufmerksamkeitstraining, das bereits während der

akuten Episode eingesetzt wird und zu Verbesserungen in unterschiedlichen getesteten Funktionsbereichen führt (9). Am Max-Planck-Institut für Psychiatrie in München liegt daher ein Schwerpunkt der Forschung auf der Therapie der kognitiven Defizite bei Depression.

Zusammenfassung

Neben affektiven Symptomen spielen kognitive Beeinträchtigungen eine massgebliche Rolle für Aufrechterhaltung und Rückfall bei depressiven Erkrankungen. Die überwiegende Mehrheit der Patienten beklagt subjektiv kognitive Defizite, die sich etwa bei der Hälfte auch in neuropsychologischen Tests objektivieren lassen. Diese können auch über die mit den derzeit gängigen psychometrischen Skalen erfasste Remission der depressiven Stimmung hinaus bei zirka 50 Prozent der Betroffenen weiterbestehen. Es liegt bei diesen Patienten daher keine Remission vor. Da die kognitiven Defizite sowohl mit einem erhöhten Rückfallrisiko als auch mit einer dauerhaften Einschränkung der Lebensqualität und einer deutlich erschwerten beruflichen Wiedereingliederung einhergehen, ist es von hoher Bedeutung, sie zukünftig explizit bei der Diagnostik und Therapieplanung depressiver Patienten zu berücksichtigen.

Korrespondenzadresse:

*Dr. Nicole Szesny
Max-Planck-Institut für Psychiatrie
Kraepelinstr. 2–10
D-80804 München*

Literatur:

1. Mathers, C.D., Loncar, D.: Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. Plos Medicine, 2006. 3.
2. Weltgesundheitsorganisation, Internationale Klassifikation psychischer Störungen. 1994, Bern: Hans Huber.
3. Majer, M., et al.: Impaired divided attention predicts delayed response and risk to relapse in subjects with depressive disorders. Psychological Medicine, 2004. 34(8): p. 1453–1463.
4. ten Doesschate, M.C., et al.: Health related quality of life in recurrent depression: A comparison with a general population sample. Journal of Affective Disorders, 2010. 120(1–3): p. 126–132.
5. Baune, B.T., et al.: The role of cognitive impairment in general functioning in major depression. Psychiatry Research, 2010. 176(2–3): p. 183–189.
6. Hollon, S.D., Shelton, R.C.: Treatment guidelines for major depressive disorder. Behavior Therapy, 2001. 32(2): p. 235–258.
7. Pincus, H.A., Pettit, A.R.: The societal costs of chronic major depression. Journal of Clinical Psychiatry, 2001. 62: p. 5–9.
8. Haby, M.M., et al.: Cognitive behavioural therapy for depression, panic disorder and generalized anxiety disorder: a meta-regression of factors that may predict outcome. Australian and New Zealand Journal of Psychiatry, 2006. 40(1): p. 9–19.
9. Szesny, N.: Evaluation eines Aufmerksamkeitstrainings zur Verbesserung kognitiver Defizite bei depressiven Patienten unter besonderer Berücksichtigung der Stresshormonachse. 2012: Herbert Utz Verlag.
10. Beblo, T., Herrmann, M.: Neuropsychological deficits in depressive disorders. Fortschritte der Neurologie Psychiatrie, 2000. 68(1): p. 1–4.
11. Reppermund, S., et al.: Cognitive impairment in unipolar depression is persistent and non-specific: further evidence for the final common pathway disorder hypothesis. Psychological Medicine, 2009. 39(4): p. 603–614.
12. Lezak, M.D., Howieson, D.B., Loring, D.W.: Neuropsychological Assessment. Vol. 4th edition. 2004, Oxford: Oxford University Press.

Merksätze:

- **Subjektiv beklagen über 90 Prozent der depressiven Patienten Schwierigkeiten bei der Konzentration im Alltag.**
- **Diese Misserfolge werden von den Betroffenen häufig nicht der Erkrankung zugeschrieben, sondern selbstwertschädigend kognitiv verarbeitet, was zu einer erneuten depressiven Verstimmung und zu mangelndem Erleben von Selbstwirksamkeit führt.**
- **Goldstandard in der Diagnostik kognitiver Funktionen ist die ausführliche neuropsychologische Untersuchung.**
- **Zur Behandlung der Depression werden in erster Linie Antidepressiva eingesetzt.**
- **Unter der Behandlung mit Serotonin-Wiederaufnahmehemmern bleiben die kognitiven Funktionen eher unbeeinträchtigt oder sie verbessern sich sogar.**
- **Trizyklische Antidepressiva können durch ihre oftmals psychomotorisch dämpfende (anticholinerge) Wirkung zu einer eher unspezifischen Beeinträchtigung führen.**
- **Bei Vortioxetin, einem SSRI mit zusätzlichen Effekten an verschiedenen Serotonin-Rezeptor-subtypen, konnte bei depressiven Patienten eine moderate Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit nachgewiesen werden.**
- **Bis anhin gibt es nur wenige Arbeiten, die kognitive Trainingsprogramme bei depressiven Patienten untersucht haben. Sie stellen eine vielversprechende und derzeit viel zu wenig untersuchte Möglichkeit dar, kognitive Funktionen depressiver Patienten nachhaltig zu verbessern.**

13. McIntyre, R.S., et al.: Cognitive deficits and functional outcomes in major depressive disorder: determinants, substrates, and treatment interventions. Depress Anxiety, 2013. 30(6): p. 515–27.
14. Krieger, S., Lis, S., Meyer-Lindenberg, A.: Neuropsychologische Aspekte der Therapie mit Psychopharmaka. Neuropsychologie Psychischer Störungen, ed. S.G. S. Lautenbacher. 2004, Berlin Heidelberg New York: Springer.
15. Amado-Boccaro, I., et al.: Effects of Antidepressants on Cognitive Functions – A Review. Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 1995. 19(3): p. 479–493.
16. Buffett-Jerrott, S.E., Stewart, S.H.: Cognitive and sedative effects of benzodiazepine use. Curr Pharm Des, 2002. 8(1): p. 45–58.
17. Barker, M.J., et al.: Persistence of cognitive effects after withdrawal from long-term benzodiazepine use: a meta-analysis. Arch Clin Neuropsychol, 2004. 19(3): p. 437–54.
18. McIntyre, R.S., Lophaven, S., Olsen, C.K.: A randomized, double-blind, placebo-controlled study of vortioxetine on cognitive function in depressed adults. Int J Neuropsychopharmacol 2014; 30: 1–11.