

Kognitive Störungen bei depressiven Patienten

Karel Frasch, Christoph Bullacher, Norbert-Ullrich Neumann*

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie am Bezirkskrankenhaus Günzburg
Abteilung Psychiatrie II der Universität Ulm
Leitender Direktor: Prof. Dr. R. Schüttler

*Herrn Professor Schüttler zur Emeritierung gewidmet

psychoneuro 2003; 29 (12): 577–580

Depressive Störungen zählen mit einer Punktprävalenz von drei bis fünf Prozent (2) zu den weltweit häufigsten Erkrankungen; für die Major Depression, die typischerweise durch Herabgestimmtheit, Angst, Schuld- und Suizidideen, Störungen von Antrieb, Aufmerksamkeit, Schlaf, Appetit und sexueller Appetenz sowie eine psychomotorische Verlangsamung (14) bei zumeist episodischem Krankheitsverlauf gekennzeichnet ist, wird eine Lebenszeitprävalenz von um 15% angenommen (2).

Während kognitive Defizite bereits seit den Arbeiten Kraepelins um die Jahrhundertwende als integraler Bestandteil schizophrener Störungen gelten, wurden solche bei affektiven Erkrankungen bis in jüngster Zeit in ihrer Bedeutung erheblich geringer eingestuft, wenngleich einige der in den letzten Jahren publizierten Arbeiten deren Vorhandensein bei affektiven Störungen eindrucksvoll belegen konnten (u.a. 4, 6, 8). Insgesamt scheint die Situation so zu sein, dass während akuter Krankheitsepisoden die Schwere der kognitiven Störung mit der Schwere der Depression zunimmt (z.B. 3, 7, 23).

Kognitive Defizite konnten sowohl während depressiver Episoden als auch im Stadium der klinischen Remission nachgewiesen werden und werden als der Krankheit zugehörig aufgefasst, können aber auch medikamentenbedingt auftreten. Kaum Literatur liegt zu der Frage vor, inwieweit neuropsychologische Leistungen mit dem Status ambulant/stationär zusammenhängen. Aus einem Gesamtkollektiv von 100 prospektiv untersuchten aktuell oder vormals major depressiven (ICD-10: F31-F33) Patienten wurden alters-, geschlechts- und HAMD-gematchte Paare (ambulant vs. stationär) gebildet und diese hinsichtlich kognitiver Performance und psychotroper Medikation miteinander verglichen. 17 matched pairs konnten gebildet werden, wobei kein Patient durchweg unauffällige Ergebnisse erzielte. Beide Gruppen schnitten in drei standardisierten computerisierten Leistungstests nicht signifikant unterschiedlich ab, wobei die stationären Patienten mehr konventionelle Neuroleptika ($p < 0,01$), trizyklische Antidepressiva ($p < 0,05$) und häufiger Tranquilizer ($p < 0,05$) erhielten. In der Stichprobe konnten also bezüglich attentional/kognitiver Funktionen keine Unterschiede zwischen den Behandlungssettings festgestellt werden; aufgrund der unterschiedlichen psychotropen Medikation und des Schweregrades der Erkrankung in den beiden Gruppen sind deshalb weitere Analysen erforderlich.

Weiterhin finden sich v.a. in der neueren Literatur Hinweise darauf, dass – entgegen der bisher vorherrschenden Annahme, es handle sich bei affektiven Erkrankungen im Gegensatz zu den Schizophrenien um phasenhaft verlaufende psychische Störungen (d.h. solche mit regelhaft vollständiger Remission) – bei einigen der Kranken kognitive Defizite nach Ablauf einer akuten Episode persistieren können (13, 15, 24). Hiermit in Einklang stehend zeigten sich in einem von uns untersuchten Kollektiv von 80 Probanden mit der

ICD-10-Diagnose einer depressiven Störung (F31 – F33) bei etwa der Hälfte der Remittierten neuropsychologische Störungen, wobei Patienten mit Tranquilizern gegenüber solchen ohne eine derartige Medikation signifikant schlechter in den durchgeführten Leistungstests abschnitten (10).

In weiteren Publikationen unserer Arbeitsgruppe konnte demonstriert werden, dass

- die Patienten, die Neuroleptika einnahmen, schlechtere Ergebnisse erzielten, und zwar umso

mehr, je höher die Dosierung war (9),

- die zusätzlich zur antidepressiven Pharmakotherapie mit dem Phasenprophylaktikum Carbamazepin (CBZ) behandelten Patienten gegenüber jenen ohne CBZ signifikant schlechtere Ergebnisse lieferten (17) und
- eine Untergruppe von Patienten, die deutlich schwächer als das Gesamtkollektiv abschnitt, nicht nur wesentlich depressiver als die Gesamtgruppe war, sondern auch eine signifikant höhere Psychopharmaka-Gesamtdosis erhielt (16).

Zusammenfassend ließ sich also über das von uns untersuchte Kollektiv aussagen, dass sowohl die Depression selbst als auch die zu deren Behandlung eingesetzte psychotrope Medikation kognitive Funktionen verschlechterten. Bezüglich einer weiteren potenziellen Einflussgröße auf die Kognition, nämlich ob sich die Patienten zum Untersuchungszeitpunkt in ambulanter oder stationärer Behandlung befinden (Hypothese: stationäre Patienten schneiden in kognitiven Leistungstests schlechter ab als ambulante), scheinen nur Arbeiten mit an Schizophrenen Erkrankten vorzuliegen (z.B. 11), so dass wir uns von einer entsprechenden Auswertung der an unseren Patienten ermittelten Daten weitere Erkenntnisse über mögliche Moderatorvariablen neuropsychologischer Leistungen bei Depressiven versprochen.

■ Material und Methoden

Im Rahmen einer offenen prospektiven Studie, die kognitive Leistungen bei Patienten mit affektiven Störungen (ICD-10: F31 – F33) untersucht, wurden neben soziodemographischen Parametern und Merkmalen des Krankheitsverlaufs der Schweregrad der Depressivität mittels der hinsichtlich Validität und Reliabilität gut belegten (12) Hamilton Depression Rating Scale HAMD-21 und die aktuelle psychiatrische Pharmakotherapie erfasst.

An Testverfahren kamen zwei Untertests des Computerisierten Gedächtnis- und Aufmerksamkeits- tests (München) CGT-(M) (19) – der

Visuelle Aufmerksamkeitstest VAT und der Kontinuierliche Wortwiedererkennungstest WWT – und der Daueraufmerksamkeitstest DAUF, Bestandteil des Wiener Testsystems (26), zum Einsatz (detaillierte Beschreibung in (10)). Bei allen drei Verfahren handelt es sich um etablierte computergesteuerte kognitive Leistungstests. Um die Belastung schwer Depressiver überschaubar zu halten, beschränkte sich die vorliegende Untersuchung auf Aspekte insbesondere der selektiven Aufmerksamkeit, der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit und des episodischen Gedächtnisses; angesichts vorliegender Normwerte konnte auf gesunde Kontrollgruppen verzichtet werden.

Eingeschlossen in die Untersuchung wurden ambulante und stationäre erwachsene Patienten unserer Klinik, bei denen eine Major Depression vorlag (Diagnosestellung nach den ICD-10-Kriterien für eine bipolare affektive Störung, gegenwärtig depressiv (F31)/depressive Episode (F32)/rezidivierende depressive Störung (F33) unabhängig voneinander durch zwei erfahrene Kliniker). Ausschlusskriterien waren ein Lebensalter von 61 Jahren oder älter und das Vorliegen einer schweren körperlichen oder anderen psychischen Erkrankung sowie unzureichende Deutschkenntnisse.

Um nun den Einfluss des Parameters ambulant/stationär auf die kognitive Performance zu untersuchen, wurden alters-, geschlechts- und HAMD-Summenscore-gematchte Paare gebildet, von denen der eine Partner zum Untersuchungszeitpunkt jeweils in ambulanter (amb), der andere in stationärer (stat) Behandlung war und die beiden resultierenden Gruppen schließlich unter Verwendung des Mann-Whitney U-Tests statistisch miteinander verglichen.

■ Ergebnisse

Aus dem Gesamtkollektiv von mittlerweile 100 Patienten ließen sich 17 matched pairs bilden, die sich hinsichtlich des Alters (Durchschnittsalter 42,6 in der ambulanten vs. 42,4 Jahre in der stationären

Gruppe) und der Depressivität (durchschnittlicher HAMD-Summenscore 13,2 in der ambulanten vs. 14,6 Punkte in der stationären Gruppe („leicht depressiv“)) nicht signifikant unterschieden; es handelte sich um jeweils zehn Frauen und sieben Männer (Tab. 1).

Von den insgesamt 34 Patienten waren zum Untersuchungszeitpunkt acht remittiert, fünfzehn leicht, acht mittelschwer und drei schwer depressiv. Hinsichtlich der Schul-/Berufsausbildung waren die beiden Gruppen nicht signifikant different.

Keiner der Untersuchten erreichte durchweg unauffällige Ergebnisse (s. Tab. 1). Erstaunlicherweise konnte in keinem der drei verwendeten kognitiven Leistungstests ein signifikant unterschiedliches Abschneiden der beiden Gruppen demonstriert werden, sehr wohl unterschieden sich diese jedoch mit Blick auf die psychotrope Medikation:

Die stationäre Gruppe erhielt signifikant höhere Dosen konventioneller Neuroleptika, umgerechnet in Chlorpromazin-Äquivalente (kumuliert 245 amb vs. 1019 stat; $p < 0,01$).

Die stationäre Gruppe erhielt signifikant höhere Dosen trizyklischer Antidepressiva (kumulierte Tagesdosis 585 mg amb vs. 1050 mg stat; $p < 0,05$). In der stationären Gruppe erhielten die Patienten signifikant häufiger Tranquilizer (5-mal amb vs. 12-mal stat; $p < 0,05$).

Hinsichtlich der übrigen psychotropen Medikation (neuere Antidepressiva aus der Gruppe der selektiven Serotoninreuptake-Hemmer (SSRI), Phasenprophylaktika) ließen sich keine weiteren signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen sichern.

Diagnostischerseits waren in der ambulanten Gruppe fünfzehn Patienten an einer rezidivierenden depressiven Störung und jeweils einer an einer bipolaren Störung/depressiven Episode erkrankt, in der stationären Gruppe waren es demgegenüber sechs Patienten mit einer rezidivierenden depressiven Störung, fünf mit einer bipolaren Störung und sechs mit einer depressiven Episode.

■ Diskussion

Die auch von uns gefundene weite Verbreitung dyskognitiver Symptome bei affektiv Erkrankten wird in der Literatur weithin bestätigt (z.B. 6, 25).

Bei den aus jeweils 17 Patienten bestehenden alters-, geschlechts- und HAMD-gematchten Gruppen, von denen die eine zum Untersuchungszeitpunkt ambulant, die andere stationär war, ließ sich kein statistisch bedeutsam unterschiedliches Abschneiden in den von uns verwendeten kognitiven Leistungstests zeigen, obwohl die stationäre Gruppe zum Untersuchungszeitpunkt signifikant mehr konventionelle Neuroleptika, trizyklische Antidepressiva und signifikant häufiger Tranquilizer (überwiegend Benzodiazepine) erhielt – also genau die Pharmaka, denen nachteilige Effekte auf neuropsychologische Funktionen nachgesagt werden (u.a. infolge des anticholinergen Wirkprofils von trizyklischen Neuroleptika/Antidepressiva und der Beeinträchtigung der Wachheit durch Benzodiazepine).

Auf dem Boden dieser Untersuchungsergebnisse kann die Hypothese formuliert werden, dass es möglicherweise eine Untergruppe depressiver Patienten gibt, bei denen die isolierte Moderatorvariable psychotrope Medikation kognitive Leistungen zumindest nicht wesentlich verschlechtert und es andere Faktoren als der Status „ambulant oder stationär“, z.B. die Schwere der Erkrankung sein könnten, die kognitive Minderleistung determinieren.

Zur Überprüfung einer solchen Hypothese bedarf es natürlich weiterer Studien mit größeren Patientenzahlen an diagnostisch homogenen Patientenkollektiven – die beiden von uns gebildeten Gruppen unterschieden sich beispielsweise dahingehend, dass bei den ambulanten Patienten im Gegensatz zur stationären Gruppe (hier fand sich ein ausgewogenes Verhältnis aller drei diagnostischen Untereinheiten) rezidivierende Depressionen stark vorherrschten.

Möglicherweise schneiden mehrfach im Laufe ihres Lebens de-

pressiv Erkrankte schlechter ab als Patienten mit einer depressiven Erstepisode, wobei die Literatur diese Frage uneinheitlich beantwortet (18, 24) – bei unseren Patienten (n=80) fand sich weder ein signifikanter Zusammenhang zwischen Phasenanzahl und kognitiver Leistungsfähigkeit noch nahmen kognitive Defizite mit der Erkrankungsdauer zu; außerdem schnitten die genannten drei diagnostischen Unterkategorien in den Tests nicht signifikant unterschiedlich ab (5).

Im Übrigen mag der Umstand, dass in Institutsambulanzen psychiatrischer Fachkrankenhäuser in der Regel überwiegend schwerer Kranke mit komplizierten/chronifizierten Verläufen und z.T. erheblicher sozialer Behinderung behandelt werden, zum im Vergleich zur stationären Gruppe nicht differenzieren schlechten kognitiven Abschneiden beigetragen haben.

Zur Frage der Beeinflussung neuropsychologischer Leistungen durch Psychopharmaka liefert unsere Untersuchung in Übereinstimmung mit der Literatur widersprüchliche Er-

Tab. 1 Eingeschlossene Patienten und Testergebnisse

n	Geschlecht	Gruppe I (ambulant)						Gruppe II (stationär)									
		Alter	Diagnose	HAMD	VAT	WWT	DAUF	Alter	Diagnose	HAMD	VAT	WWT	DAUF				
1	m	34	F33	17	105	88	92	38	0,24	39	F32	20	98	90	85	37	0,21
2	w	44	F33	5	102	96	96	40	0,23	38	F33	8	92	101	99	40	0,24
3	m	47	F33	2	93	89	100	39	0,26	51	F32	7	107	97	108	38	0,23
4	w	37	F33	20	89	74	102	25	0,52	40	F33	17	104	104	108	38	0,24
5	w	31	F33	11	109	98	105	39	0,23	31	F33	14	103	103	100	39	0,25
6	m	32	F33	23	100	93	92	37	0,24	39	F31	26	111	84	110	40	0,24
7	w	39	F33	23	107	85	92	34	0,32	45	F32	24	99	101	91	40	0,12
8	w	58	F33	13	72	39	77	13	0,51	51	F32	17	105	73	87	24	0,28
9	w	38	F33	12	107	101	111	40	0,23	36	F31	15	103	91	120	40	0,14
10	w	57	F33	14	94	90	110	26	0,41	60	F33	14	100	93	108	39	0,26
11	w	48	F33	10	95	86	86	20	0,60	54	F32	11	99	92	95	33	0,37
12	w	36	F31	9	103	90	97	40	0,27	30	F33	6	101	108	106	40	0,21
13	m	31	F33	16	101	95	101	40	0,26	32	F31	16	107	80	96	40	0,23
14	m	57	F33	28	89	98	87	40	0,33	55	F32	31	83	58	77	18	0,30
15	w	36	F32	9	94	91	106	40	0,28	28	F33	10	106	100	102	39	0,16
16	m	43	F33	3	108	97	100	40	0,20	35	F31	6	101	95	90	37	0,19
17	m	56	F33	9	99	94	85	32	0,27	57	F31	6	81	87	89	30	0,43

n = laufende Nummer, w = weiblich, m = männlich, HAMD = Hamilton-Summenscore
 VAT = visueller Aufmerksamkeitsstest: Standardwert richtige Lösungen (normal >94)
 Standardwert Geschwindigkeit (normal >94)
 WWT = Wortwiedererkennenstest: Standardwert richtige Lösungen (normal >94)
 DAUF = Daueraufmerksamkeitsstest: Summe richtige Lösungen (maximal 40, normal ≥38)
 Streuung der Reaktionszeiten in Sekunden (normal ≤0,2)

gebnisse; die sich daraus ergebende kontroverse Diskussion, z.B. über typische vs. atypische Neuroleptika (21) oder ältere vs. neuere Anti-depressiva (1) ist hochaktuell.

■ Fazit

Kognitive Defizite sind bei affektiven Störungen weit verbreitet, sowohl während akuter Krankheits-episoden als auch im Stadium der psychopathologischen Remission, was angesichts der in vielen Untersuchungen gezeigten Aktivitäts-/Strukturveränderungen frontaler und limbischer Strukturen (z.B. 14, 22) nicht überrascht. Der Einfluss der Variablen ambulant/stationär oder der diesbezüglich in Verdacht stehenden konventionellen Neuroleptika, trizyklischen Antidepressiva und Tranquilizer auf kognitive Funktionen ist in künftigen Untersuchungen auf diesem Gebiet systematisch zu kontrollieren.

Cognitive Deficits in Major Depression

Cognitive impairment was shown to be present during major depressive episodes as well as in the state of clinical remission and is considered as being part of the disease on the one hand and pharmacotherapy-associated on the other. Since there is little literature dealing with correlations between cognitive parameters and out-/inpatient status, we compared 17 age-, gender- and HAMD-matched pairs (out- vs. inpatients) we collected from 100 prospectively examined current or remitted major depressive (ICD-10: F31-F33) patients with regard to cognitive performance and psychotropic medication. Neither achieved one of the subjects normal results in all three standardized computerized performance tests nor found we statistical differences with regard to cognition between the two groups while inpatients took higher doses of conventional neuroleptics ($p < 0,01$), tricyclic antidepressants ($p < 0,05$) and more frequently tranquilizers ($p < 0,05$). That means neuropsychological disturbances were not more severe in in- than in out-patients and that regarding the different psychotropic medication and the severity of the disease in the two

groups there is a necessity for further analysis.

Keywords: affective disorders – cognition – out- vs. inpatients – psychotropic medication

Herzlichen Dank Herrn Dr. Stefan Bretschneider, Herrn PD Dr. Rainer Hess und Herrn Dr. R. Wittek.

*Diese Arbeit wurde auf dem 7. Weltkongress für Biologische Psychiatrie in Berlin (01.–06.07.2001) als Poster präsentiert.

Literatur

- Amado-Boccaro I, Gougoulis N, Poirier-Littre MF, Galinowski A, Loo H. Effects of antidepressants on cognitive functions: a review. *Neurosci Biobehav Rev* 1995; 19: 479–493
- Angst J. Epidemiologie affektiver Störungen. *Journal of the ZNS* 1992; 1: 2–8
- Austin MP, Ross M, Murray C, O'Carroll R, Ebmeier KP, Goodwin GM. Cognitive function in major depression. *J Affect Disord* 1992; 25: 21–30
- Beblo T, Herrmann M. Neuropsychologische Defizite bei depressiven Störungen. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2000; 68: 1–11
- Bullacher C. Kognitive Störungen bei depressiven Patienten – Zusammenhänge mit klinischen und demographischen Parametern. Medizinische Dissertation, Ulm 2001
- Cassens G, Wolfe L, Zola M. The neuropsychology of depressions. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1990; 2: 202–213
- Elliott R, Sahakian BJ, McKay AP, Herod JJ, Robbins TW, Paykel ES. Neuropsychological impairments of perceived failure on subsequent performance. *Psychological Medicine* 1996; 26: 975–989
- Emery VO, Oxman TE. Update on the dementia spectrum of depression. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 305–317
- Frasch K, Bretschneider S, Bullacher C, Hess R, Mößle T, Wittek R, Neumann NU. Beeinflussen Neuroleptika die kognitive Performance depressiver Patienten? *Krankenhaupspsychiatrie* 2001; 12: 157–160
- Frasch K, Bretschneider S, Bullacher C, Hess R, Mößle T, Wittek R, Neumann NU. Remittieren kognitive Defizite bei depressiven Störungen? *Psychiatr Prax* 2000; 27: 291–295
- Goldstein G, Zubin J, Pogue-Geile MF. Hospitalization and the cognitive deficits of Schizophrenia. The influences of age and education. *J Nerv Ment Dis* 1991; 179: 202–206
- Hedlund JL, Vieweg BW. The Hamilton rating scale for depression: a comprehensive review. *J Operat Psychiatry* 1979; 10: 149–165
- Kuny S, Stassen HH, Hell D. Kognitive Beeinträchtigungen in der Depression –

eine 2-Jahres-Nachuntersuchung an 30 Patienten. *Schw Arch Neurol Psych* 1997; 148: 95–102

14. Mayberg HS. Limbic-cortical dysregulation: a proposed model of depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1997; 9: 471–481

15. McKay AP, Tarbuck AF, Shapleske J, McKenna PJ. Neuropsychological function in manic-depressive psychosis. Evidence for persistent deficits in patients with chronic, severe illness. *Brit J Psychiatry* 1995; 167: 51–57

16. Neumann NU, Bretschneider S, Bullacher C, Frasc K, Hess R, Wittek R. Demographische und klinische Charakteristika depressiver Patienten mit auffälligen neuropsychologischen Defiziten. *ZNS und Schmerz* 2001; 1: 10–14

17. Neumann NU, Bretschneider S, Bullacher C, Hess R, Wittek R, Frasc K. Einfluss von Carbamazepin auf neuropsychologische Leistungen bei depressiven Patienten. *Psychopharmakotherapie* 2001; 8: 118–121

18. Reischies FM, Neu P. Comorbidity of mild cognitive disorder and depression – a neuropsychological analysis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2000; 250: 186–193

19. Satzger W, Engel RR. Der Computerisierte Gedächtnis- und Aufmerksamkeits-test (München). 2. überarbeitete und erweiterte Auflage. Göttingen, Beltz Test GmbH, 1996

20. Neumann NU, Schulte RM. Bestimmung der Validität und Interrater-Reliabilität der deutschen Fassung der Montgomery-Asberg-Depression-Rating-Skala (MADRS). *Psycho* 1988; 14: 911–924

21. Sharma T. Cognitive effects of conventional and atypical antipsychotics in schizophrenia. *Brit J Psychiatry* 1999; 174 (Suppl. 38): 44–51

22. Soares JC, Mann JJ. The anatomy of mood disorders – review of structural neuroimaging studies. *Biol Psychiatry* 1997; 41: 86–106

23. Sternberg DE, Jarvik ME. Memory functions in depression. *Arch Gen Psychiatry* 1976; 33: 219–224

24. Tham A, Engelbrektson K, Mathe AA, Johnson L, Olsson L, Aberg-Wistedt A. Impaired neuropsychological performance in euthymic patients with recurring mood disorders. *J Clin Psychiatry* 1997; 58: 26–29

25. Veiel HO. A preliminary profile of neuropsychological deficits associated with major depression. *J Clin Exp Neuropsychol* 1997; 19: 587–603

26. Wiener Testsystem: Daueraufmerksamkeit, Version 3.00. Mödling, Dr. G. Schuhfried Ges.m.b.H., 1993

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Karel Frasc
Ludwig-Heilmeyer-Straße 2/32
89312 Günzburg