

## 5.10 Neuropsychologie affektiv-emotionaler Störungen: Depression und Angststörungen

T. BEBLO, S. LAUTENBACHER

### Zusammenfassung

Depressive Störungen und manische Episoden werden bei vielen Patienten von neuropsychologischen Beeinträchtigungen begleitet. Bei Depression scheint es vorrangig zu einer Beeinträchtigung kognitiver Flexibilität zu kommen, während bei Manie möglicherweise eine verminderte Reaktionsinhibition im Vordergrund steht. Außerdem kommt es bei beiden Störungen zu eher unspezifischen Beeinträchtigungen weiterer Exekutivfunktionen, Aufmerksamkeit und Gedächtnis. Der Zusammenhang zwischen affektiven Störungen und neuropsychologischen Auffälligkeiten wird von verschiedenen Faktoren, wie z.B. dem Subtyp der affektiven Störung und dem Alter der Patienten beeinflusst. Untersuchungen, in denen neuropsychologische Testverfahren und Bildgebung zum Einsatz kommen, weisen auf pathoanatomische bzw. pathophysiologische Korrelate neuropsychologischer Beeinträchtigungen hin, insbesondere im Bereich des präfrontalen Cortex.

Neuropsychologische Auffälligkeiten bei Angstpatienten scheinen größtenteils geringfügig zu sein und vor allem das Gedächtnis für verbales Material sowie räumliche Leistungen zu betreffen. Begründete Aussagen sind bislang nur für Patienten mit Panikstörung, kaum für andere Angststörungen wie Soziale Phobie und Generalisierte Angststörung zu machen. Es kann als weitgehend gesichert gelten, dass Angstpatienten und speziell solche mit Panikstörung eine Verzerrung in der Informationsverarbeitung zugunsten bedrohlichen Materials im Sinne einer verstärkten Aufmerksamkeitsfokussierung auf bzw. einer erhöhten Ablenkbarkeit durch sowie einer intensivierten Enkodierung von solchem Material aufweisen. Die gängige Behandlung von Angststörungen mit Benzodiazepinen kann zum Problem werden, weil diese Medikamentengruppe offenbar neuropsychologische Funktionen und speziell das explizite Gedächtnis beeinträchtigt.

### Vorbemerkung

Bereits ab der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts wurden kognitive Defizite bei Patienten mit psychischen Störungen beschrieben und mit neuropathologischen Veränderungen in Verbindung gebracht. Während dabei psychotische Patienten im Mittelpunkt des Interesses standen, kamen neuropsychologische Fragestellungen im Rahmen affektiv-emotionaler Störungen wahrscheinlich erst gegen Mitte des 20. Jahrhunderts auf. Dabei war die differentialdiag-

nostische Fragestellung Demenz versus „Pseudodemenz“ von zentraler Bedeutung. Unter dem heute im Allgemeinen nicht mehr verwendeten Begriff der „Pseudodemenz“ wurden meist schwere kognitive Auffälligkeiten bei Patienten mit depressiven Störungen bezeichnet. Neuropsychologische Untersuchungen etablierten sich hierbei als Methode mit großer differentialdiagnostischer Relevanz. Auch die Beobachtung kognitiver Beeinträchtigungen nach extremen, traumatischen Stresserfahrungen begründete neuropsychologische Fragestel-

lungen. Erste Arbeiten zu diesem Thema wurden nach dem zweiten Weltkrieg auf der Grundlage von Untersuchungen bei Überlebenden deutscher Konzentrationslager publiziert. Eine wirkliche Etablierung neuropsychologischer Forschung und Anwendung in psychiatrischen Kliniken blieb indes aus.

Erst die Einführung moderner struktureller und funktioneller Bildgebungsverfahren sensibilisierte für die Tatsache, dass auch Patienten mit psychischen Störungen Veränderungen des Gehirns und damit assoziierte kognitive Beeinträchtigungen aufweisen. Während bei neurologischen Krankheitsbildern häufig umschriebene Hirnläsionen vorliegen, kommt es bei psychischen Störungen eher zu funktionellen Veränderungen kortikaler Netzwerke und zu diffusen strukturellen Veränderungen. Infolgedessen sind neurologische Erkrankungen oft von selektiven Störungen begleitet, während psychische Störungen mit relativ unspezifischen Beeinträchtigungen einhergehen. Weitere Auslöser für die stärkere Gewichtung emotionaler Prozesse in der Neuropsychologie waren die emotionale Wende in der Kognitionsforschung, die von der prinzipiellen Untrennbarkeit von Emotion und Kognition ausgeht, und die neuropsychiatrische Erkenntnis, dass die kognitiven Rehabilitationsmöglichkeiten vom affektivem Status der Patienten stark beeinflusst wird.

Da psychische Störungen häufig ein wesentliches Problem bei der Wiedereingliederung in den Alltag darstellen, ist die Vorhersage von Alltagsfähigkeiten sowie die Planung der sozialen und beruflichen Rehabilitation eine zentrale Zielsetzung neuropsychologischer Diagnostik bei psychischen Störungen. Die Kenntnis neuropsychologischer Auffälligkeiten bei psychischen Störungen ist aber auch für die Beurteilung neurologischer Erkrankungen wichtig, die häufig von psychischen Störungen begleitet werden (vgl. Kap. 1.7). Neben den eingangs erwähnten differentialdiagnostischen Fragestellungen im Zusammenhang mit dementiellen Erkrankungen, ergibt sich beispielsweise bei depressiven Schlaganfall- oder Schädelhirntraumapatienten die Frage nach der ätiologischen Zuordnung kognitiver Beeinträchtigungen. In diesem Kapitel fokussie-

ren wir auf die Neuropsychologie affektiver Störungen und Angststörungen. Neben den kognitiven Beeinträchtigungen, wird dabei auch auf die neurobiologischen Korrelate dieser Störungsbilder, inhaltliche Verzerrungen der Informationsverarbeitung und iatrogene neuropsychologische Komplikationen eingegangen.

### Neuropsychologie affektiver Störungen

Mit Lebenszeitprävalenzen von bis zu 20% der Allgemeinbevölkerung treten affektive Störungen extrem häufig auf, wobei Frauen ungefähr doppelt so häufig erkranken wie Männer. Die betroffenen Patienten leiden typischerweise unter einer depressiven Stimmung, wobei einige Patienten auch Phasen abnorm gehobener oder reizbarer Stimmung (manische Episode im Rahmen einer bipolaren Störung) zeigen. Neben der veränderten Stimmung sind affektive Störungen durch weitere emotionale, körperliche (z.B. Appetitlosigkeit), verhaltensbezogene (z.B. sozialer Rückzug) und kognitive Symptome (z.B. Suizidgedanken oder auch neuropsychologische Symptome) gekennzeichnet.

In Abhängigkeit von dem Auftreten dieser Symptome werden nach den Klassifikationssystemen DSM IV und ICD-10 eine ganze Reihe verschiedener affektiver Störungen unterschieden (zum Überblick s. Hautzinger u. Meyer, 2002). Ein wichtiges Kriterium stellt dabei das Auftreten manischer Symptome dar. Treten manische Episoden auf, wird von bipolaren Störungen gesprochen, klagten Patienten ausschließlich über depressive Symptome, kommt die Diagnose einer unipolar depressiven Störung in Frage. Zentral ist außerdem der zeitliche Verlauf der Erkrankung, wobei akute (z.B. „Major Depression“ oder „Bipolare I Störung“) von chronischen (z.B. die unipolare „Dysthyme Störung“ oder die bipolare „Zyklothyme Störung“) Verlaufsformen unterschieden werden. Darüber hinaus verzeichnen beide Klassifikationssysteme weitere Subtypen, wie etwa die „Major Depression mit Melancholischen Merkmalen“, die phänomenologisch der veralterten Kategorie der endogenen Depression nahe kommt.

### Profil neuropsychologischer Beeinträchtigungen

Zu den typischen Symptomen affektiver Störungen zählen auch neuropsychologische Auffälligkeiten: DSM IV und ICD-10 nennen bei einer Major Depression eine verminderte Fähigkeit zu denken, sich zu konzentrieren, verringerte Entscheidungsfähigkeit und Unentschlossenheit, und bei einer manischen Episode erhöhte Ablenkbarkeit, andauernder Wechsel von Aktivitäten oder Plänen, Ideenflucht und Gedankenrasen. Diese Auffälligkeiten können über Selbstberichte der Patienten, Beschreibungen Angehöriger und neuropsychologische Testverfahren nachgewiesen werden. Dabei fällt auf, dass die Selbstberichte der Patienten auf erhebliche Einschränkungen hinweisen, während Testergebnisse eher moderate Beeinträchtigungen zeigen. Fremdbeschreibungen liegen zwischen diesen beiden Extremen (Lahr et al., 2006). Möglicherweise klaffen Selbstberichte und objektive Testdaten deshalb so weit auseinander, weil die Patienten in ihrer negativen Selbstsicht die Defizite verstärkt wahrnehmen. Denkbar ist auch, dass im Alltag kognitive Fertigkeiten gefordert werden, die testpsychologisch nicht ausreichend valide darstellbar sind.

Die folgenden Abschnitte beziehen sich auf Testbefunde, wobei zunächst die Beeinträchtigungen depressiver Patienten geschildert werden und anschließend die Befunde bei manischen Patienten.

#### Depression

Inzwischen sind die neuropsychologischen Beeinträchtigungen depressiver Patienten in einer kaum noch zu überblickenden Zahl an Studien untersucht worden. Eine Vielzahl dieser Untersuchungen zeigt, dass depressive Patienten objektivierbare exekutive Dysfunktionen, Aufmerksamkeitsdefizite und Gedächtnisstörungen zeigen können (Tabelle 1). Umstritten ist allerdings, ob es dabei zu einem charakteristischen „depressionsspezifischen“ neuropsychologischen Profil kommt. Dies kann insofern nicht verwundern, als dass dieses Profil von einer Reihe weiterer Faktoren beeinflusst wird (vgl. Tabelle 2, S. 756).

Auffällig ist, dass häufig über eine reduzierte kognitive Flexibilität depressiver Patienten berichtet und diese Funktionsbeeinträchtigung als ein wesentliches kognitives Defizit beschrieben wird (Beblo u. Lautenbacher, 2006; Veiel, 1997). Unter kognitiver Flexibilität ist die Fähigkeit zu verstehen, Denk- und Verhaltensweisen situationsabhängig umzustellen. In Flexibilitätsaufgaben werden typischerweise verschiedene Reize dargeboten (z.B. Buchstabe und Zahl) auf die alternierend reagiert werden muss. Aufgaben dieses Typs erfordern reaktive Flexibilität, d.h. die mentale Operation bezieht sich auf vorgegebene Reize und Reaktionsmöglichkeiten. Davon unterschieden wird die spontane Flexibilität, die in der Regel über „Fluency“-Aufgaben untersucht wird. Diese Aufgaben erfordern ebenfalls kognitive Flexibilität, da eine bestimmte Reaktion (z.B. die Nennung eines bestimmten Wortes oder das Zeichnen einer bestimmten Figur) nicht wiederholt werden darf und setzen zusätzlich auch eine produktive bzw. kreative Leistung voraus. Zwar ist noch nicht klar, in welchen Flexibilitätsfunktionen genau Patienten mit affektiven Störungen vorrangig beeinträchtigt sind, im Rahmen von Fluency-Leistungen scheint allerdings die semantische Wortflüssigkeit deutlicher als die formallexikalische Wortflüssigkeit betroffen zu sein (Henry u. Crawford, 2005). Neben beeinträchtigten Flexibilitätsleistungen sind Defizite weiterer, komplexerer exekutiver Dysfunktionen bei Depression beschrieben, etwa in den Bereichen Problemlösen, Konzeptbildung und Planen (Beblo u. Lautenbacher, 2006). Die Befundlage zu Inhibitionsprozessen ist hingegen eher uneinheitlich.

Zwar werden depressive Patienten häufig als verlangsamt beschrieben, allerdings ist die einfache Reaktionszeit nur leicht reduziert. Von der Verlangsamung betroffen sind eher die mentalen und weniger die motorischen Prozesse. Bei erforderter Reizselektion treten ebenfalls eher geringfügige Reaktionslatenzen auf, scheinbar unabhängig von den Anforderungen, die an die mentalen Prozesse gestellt werden. Hinsichtlich der geteilten Aufmerksamkeit werden überwiegend Einbußen depressiver Patienten berichtet, mit Defiziten in

Aufgaben, welche die Koordination verschiedener Informationsbereiche erfordern, wie z.B. beim Zahlensymboltests des Hamburg-Wechsler Intelligenztest für Erwachsene (Wechsler, 1987), als auch bei echten „dual-task“ Paradigmen (Rokke et al., 2002). Vigilanz und Daueraufmerksamkeit sind bei depressiven Patienten selten untersucht, mit eher gemischten Resultaten.

Die meisten empirischen Arbeiten fokussieren auf Gedächtnisfunktionen depressiver Patienten. Während die Merkspanne (z.B. Zahlenmerkspanne vorwärts) unbeeinträchtigt zu sein scheint, treten bei anspruchsvolleren Arbeitsgedächtnisaufgaben Defizite auf. Ziemlich übereinstimmend dokumentieren viele Studien außerdem Beeinträchtigungen des verbalen und visuellen deklarativen Gedächtnisses, überwiegend durch Lernaufgaben – wie etwa Wortlisten – operationalisiert. Seit langem besteht eine Kontroverse darüber, ob die unterdurchschnittlichen Testresultate tatsächlich Gedächtnisdefizite reflektieren oder auf eine Beeinträchtigung assoziierter Funktionen zurückgehen, wie etwa Aufmerksamkeit oder exekutive Funktionen. Obwohl einige Studien Beeinträchtigungen des Gedächtnisses depressiver Patienten primär bei Aufgaben fanden, die zusätzliche kognitive Ressourcen stark beanspruchen („effortful“), ist insgesamt zu konstatieren, dass die Defizite im deklarativen Gedächtnis wahrscheinlich nicht ausschließlich auf beeinträchtigte Aufmerksamkeitsleistungen oder exekutive Dysfunktionen zurückgehen.

Bereits Williams und Scott (Williams u. Scott, 1988) fanden, dass depressive Patienten autobiographische Erinnerungen eher verallgemeinert („overgeneral memory“) abrufen, d.h. ohne die konkreten Besonderheiten einer einzelnen Erinnerung. Möglicherweise geht dabei die Tendenz zu verallgemeinerten autobiographischen Erinnerungen auf das Erleben traumatisierender Ereignisse zurück, die bei depressiven Patienten gehäuft zu finden sind. In diesem Sinne kann die Verallgemeinerung der Erinnerungen als Vermeidungsverhalten aufgefasst werden. Tatsächlich scheint ein solcher Verarbeitungsstil vor suizidalem Verhalten zu schützen (Startup et al., 2001). Andererseits wird die Verarbeitung dieser Ereignisse

erschwert (Brewin, 2001) und die betroffenen Patienten erholen sich weniger leicht von einer depressiven Episode (Brewin et al., 1996). Die Tendenz zu verallgemeinernden autobiographischen Erinnerungen hängt außerdem mit einem allgemein reduzierten kognitiven Leistungsvermögen zusammen (Phillips u. Williams, 1997). Diese Befunde könnten den Zusammenhang zwischen übergeneralisierten Erinnerungen und negativem Erkrankungsverlauf miterklären.

Hinsichtlich des nicht-deklarativen (impliziten) Gedächtnisses wurden in einem Großteil der vorliegenden Studien keine Defizite depressiver Patienten gefunden (z.B. Ilsley et al., 1995).

Über die genannten Bereiche hinaus werden z.T. noch weitere kognitive Defizite depressiver Patienten berichtet, wie etwa visuo-räumliche Dysfunktionen. Die Befundlage hierzu ist allerdings kontrovers. Klassische neuropsychologische Syndrome wie Aphasie, Apraxie oder Agnosie treten bei Depression nicht auf.

## Manie

Im Gegensatz zum Themenfeld der Depression, ist das neuropsychologische Profil manischer Patienten bislang nur wenig erforscht. Im Rahmen bipolaren Störungen wird primär auf depressive Episoden fokussiert, obwohl es mittlerweile auch Evidenzen für neuropsychologische Defizite manischer Patienten gibt.

Ähnlich wie bei der Depression scheint es bei manischen Episoden zu Beeinträchtigungen in den Bereichen Exekutivfunktionen, Gedächtnis und Aufmerksamkeit zu kommen (Beblo, 2004). Während bei depressiven Episoden jedoch eine verringerte kognitive Flexibilität im Vordergrund der Symptomatik stehen könnte, haben manische Patienten insbesondere Schwierigkeiten mit inhibitorischen Prozessen, wie sie beispielsweise im Stroop-Paradigma oder in Go-NoGo Aufgaben gefordert werden (McGrath et al., 1997).

Einbußen an Flexibilität und Reaktionsinhibition bei Depression bzw. Manie korrespondieren gut mit den klinischen Merkmalen beider Patientengruppen. Depressive Patienten zeigen häufig ein rigides Verhalten und halten

Tabelle 1. Neuropsychologische Beeinträchtigungen bei Depression und Manie.

Funktion	Tests (Beispiele)	Depression	Manie
<b>Exekutive Funktionen</b>			
Kognitive Flexibilität / Fluency	Wortflüssigkeit figurale Flüssigkeit TAP: Reaktionswechsel Trail-Making-Test (Teil B)	↓↓	(↓)
Reaktionsinhibition	Stroop-Aufgabe (Interferenz)	↓	↓↓
Problemlösen / Planen	Turm von Hanoi	↓	↓
<b>Gedächtnis</b>			
Verbales Lernen / freier Abruf, Rekognition	Wortlistenlernen	↓	↓
Nonverbales Lernen	Visuelle Reproduktion (WMS-R)	↓	↓
Arbeitsgedächtnis	Zahlen- und visuelle Merkspannen rückwärts „delayed matching to sample“	↓	↓
Kurzzeitgedächtnis	Zahlen- und visuelle Merkspannen vorwärts	(↓)	?
Implizites Gedächtnis	Wortstammvervollständigen	↔	?
<b>Aufmerksamkeit</b>			
Reaktionsgeschwindigkeit	Computergestützte Verfahren	↓	(↓)
Selektive Aufmerksamkeit	Go Nogo – Paradigmen	↓	↓
Vigilanz	Continuous Performance Test	(↓)	(↓)
Aufmerksamkeitsteilung	Zahlensymboltest (HAWIE-R), dual-task Paradigmen	↓	?
<b>visuo-räumliche Funktionen</b>			
Konstruktion	Mosaiktest (HAWIE-R)	(↓)	?
Wahrnehmung	Benton Lines Test	(↓)	(↓)
<b>Aphasie, Apraxie, Agnosie</b>		↔	↔

↓↓ hat sich wiederholt als herausragendes Defizit erwiesen; ↓ hat sich wiederholt als Defizit erwiesen; (↓) inkonsistente Daten, Hinweise auf geringgradige Defizite; ? keine oder unklare Daten; ↔ kein Hinweis auf Defizit; TAP: Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung; WMS-R: Wechsler-Memory-Scale Revised; HAWIE-R: Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene Revision.

unflexibel an ihren (negativen) Einstellungen fest, während bei manischen Patienten eher eine verminderte Impulskontrolle beobachtet wird (Tabelle 1).

### Weitere Einflussfaktoren

Art und Ausmaß der neuropsychologischen Beeinträchtigungen von Patienten mit affektiven Störungen hängen von einer Reihe weiterer Einflussfaktoren ab, wie insbesondere

dem Subtyp der affektiven Störung, Schweregrad und Erkrankungsphase, Alter der Patienten, Medikation, psychologischen Faktoren und funktionsübergreifende Merkmale der eingesetzten Testverfahren (Tabelle 2).

### Subtypen affektiver Störungen

Erwartungsgemäß sind Patienten mit Diagnosen, die mehr oder zusätzliche psychopathologische Symptome voraussetzen, neuropsychologisch deutlicher beeinträchtigt: Bi-

**Tabelle 2.** Einflussfaktoren und ihre Bedeutung für den Zusammenhang zwischen affektiven Störungen und neuropsychologischen Defiziten.

Variablen	Einfluss	Einflussrichtung
<b>Subtypen der affektiven Störung</b>	+	Defizitstärke: Bipolar > Unipolar Major Depression > Dysthymie Melancholie > keine Melancholie Psychotisch > nicht psychotisch
<b>Schweregrad im Rahmen eines Subtyps</b>	-	
<b>Erkrankungsstadium, Verlauf</b>	+	Defizite nehmen bei erfolgreicher Behandlung ab, zu vollständiger Rückbildung kommt es nicht
<b>Alter</b>	+	Zusammenhang Depression/neuropsychologische Defizite im höheren Alter deutlicher
<b>Medikation</b>	+	SSRI positiveren Einfluss als Trizyklika
<b>EKT</b>	+	Kurzfristig erhebliche Gedächtnisdefizite, langfristig können leichte Defizite nicht ausgeschlossen werden
<b>Motivation</b>	-	
<b>Verarbeitung von Misserfolg</b>	+	verstärkte Leistungseinbußen nach Misserfolg bei Depression
<b>Aufgabe: Zeitfaktor</b>	+	Defizitstärke bei Depression: Speed-Tasks > Non-Speed-Tasks
<b>Aufgabe: PC</b>	+	Depressive mit negativer Einstellung zu PCs zeigen bei computergestützter Diagnostik verstärkt Defizite
<b>Aufgabe: Itemvalenz</b>	+	Bei Depression: Defizite primär bei positiven Items, Interferenz primär bei negativen Items Bei Manie: Defizite primär bei negativen Items, Interferenz primär bei positiven Items

+ Einfluss nachgewiesen; - Einfluss nicht konsistent nachgewiesen.

polar Erkrankte weisen stärkere Einbußen auf als unipolar Erkrankte (Burt et al., 2000), Patienten mit Major Depression sind beeinträchtigt als Patienten mit Dysthymie (Palsson u. Skoog, 1997) und Patienten des melancholischen oder psychotischen Subtyps zeigen schlechtere Testresultate als Patienten, welche die entsprechenden diagnostischen Kriterien nicht erfüllen (Schatzberg et al., 2000).

Shenal et al. (2003) unterschieden Störungsbilder auf Basis verschiedener neurophysiologischer Veränderungen. Demnach sei eine linksfrontale Dysfunktion insbesondere mit einem Fehlen positiven Affekts, Sprechartmut

und Verlangsamung assoziiert, während die Autoren rechts-frontale Dysfunktionen mit emotionaler Labilität und Aufmerksamkeitsproblemen in Verbindung bringen. Rechts-posteriore Dysfunktionen würden nach Ansicht der Autoren zu Affektarmut und einer beeinträchtigten Fähigkeit, Affekte bei sich und anderen wahrzunehmen, führen. Ebenso könnten emotionale Konflikte nicht ausreichend verstanden werden. Hasler et al. (2004, 2006) betonen, dass die im DSM und ICD aufgeführten Diagnosen einer Major Depression und bipolaren Störung heterogene Krankheitsbilder darstellen, die aus Veränderungen

verschiedener, in sich homogeneren psychophysiologischen Systemen (sogenannte Endophänotypen) resultieren. Demnach hängt auch die Ausgestaltung des neuropsychologischen Defizitprofils davon ab, welche dieser Systeme bei einem bestimmten Patienten betroffen sind. Somit kann es nach der Auffassung von Hasler et al. kein für alle depressiven Patienten zutreffendes Defizitprofil geben.

### Schweregrad und Verlauf

Während schwerer wiegende affektive Störungen von deutlicheren neuropsychologischen Beeinträchtigungen gekennzeichnet sind, scheint die Symptombelastung innerhalb der Diagnosegruppen – überraschenderweise – nicht mit dem Ausmaß der neuropsychologischen Defizite vergesellschaftet zu sein (Beblo, 2004).

Werden die neuropsychologischen Defizite im (Behandlungs-) Verlauf der affektiven Störung betrachtet, ergibt sich ein anderes Bild, wobei zur Untersuchung dieser Frage verschiedene Herangehensweisen gewählt wurden: In Querschnittstudien werden die neuropsychologischen Leistungen bei „euthymen“ Patienten in einem remittierten Krankheitsstadium untersucht, in Verlaufsstudien zu unterschiedlichen Zeitpunkten im Erkrankungsverlauf. Ein weiterer Ansatz macht sich die Tatsache zunutze, dass die Stimmung vieler depressiver Patienten morgens schlechter als abends ist („Morgentief“). Übereinstimmend zeigen diese Untersuchungen, dass sich die neuropsychologischen Defizite zwar verringern, aber nicht vollständig abklingen wie ursprünglich angenommen. Weitgehende Unklarheit besteht darüber, welche Funktionen als „Trait“ einer affektiven Störung aufzufassen sind, also nach Abklingen der akuten Symptomatik persistieren, oder als „State“ parallel mit der Stimmung remittieren. Interessanterweise scheint auch hier auch Flexibilitätsfunktionen eine besondere Stellung zuzukommen: Einerseits zeigt sich, dass vornehmlich „Fluency-Leistungen“ mit dem Verlauf der depressiven Symptomatik korreliert sind (Beblo et al., 1999), andererseits wurde in einer aktuellen Studie (Clark et al., 2005) gezeigt, dass sowohl Angehörige bipolar Erkrankter als auch uni-

polar euthyme Patienten insbesondere Flexibilitätseinbußen zeigen, die somit nach Ansicht der Autoren einen „Trait-Marker“ darstellen könnten.

### Alter der Patienten

Neuropsychologische Defizite sind vorrangig bei älteren Patienten mit affektiven Störungen nachweisbar (Beblo u. Lautenbacher, 2006). Über die Ursachen ist dabei häufig spekuliert worden. Es ist zum einen möglich, dass sich affektive Störungen im Alter qualitativ von affektiven Störungen im jüngeren Erwachsenenalter unterscheiden. So wurden etwa hirnorganische Auffälligkeiten eher bei älteren Patienten mit Depression gefunden. Möglicherweise nimmt die Depression im Alter den normalen Alterungsprozess vorweg, da ein Teil der beobachteten organischen Veränderungen auch bei gesunden älteren Menschen beobachtet werden können. Eine weitere mögliche Erklärung zielt auf die häufige Koinzidenz depressiver und dementieller Erkrankungen ab. Demnach könnten die kognitiven Defizite einiger älterer depressiver Patienten auf eine beginnende Demenz zurückgehen, die zum Zeitpunkt der neuropsychologischen Untersuchung noch nicht diagnostiziert wurde.

### Medikation und Elektrokrampftherapie (EKT)

Patienten mit affektiven Störungen werden häufig pharmakologisch behandelt. Da diese Medikamente die zentralen Neurotransmittersysteme beeinflussen, wird die kognitive Leistungsfähigkeit von diesen Medikamenten beeinflusst. Die wegen ihrer charakteristischen chemischen Struktur sogenannten trizyklischen Antidepressiva (TZA) unterdrücken den für kognitive Leistungen zentralen Neurotransmitter Acetylcholin. Sie können deshalb insbesondere bei älteren depressiven Patienten zu schweren kognitiven Nebenwirkungen bis hin zum lebensbedrohlichen Delir führen. Demgegenüber entwickeln Selektive Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitoren (SSRI) keine oder nur sehr geringe anticholinerge Effekte. Die meisten wissenschaftlichen Untersuchungen zeigen dementsprechend, dass SSRIs

einen positiveren Effekt auf kognitive Leistungen entwickeln als TZAs (Peretti et al., 2000), wobei es nach Absetzen von SSRIs zu einer Leistungsver schlechterung kommen kann (Hindmarch et al., 2000).

Führen Psychotherapie und antidepressive Medikation nicht zum gewünschten Behandlungserfolg kann die Elektrokonvulsive Therapie (EKT) eine erfolgsversprechende Behandlungsalternative darstellen. Unter EKT treten kurzfristig mitunter erhebliche neuropsychologische Defizite auf, insbesondere Gedächtnisstörungen. Inwieweit es auch längerfristig zu Beeinträchtigungen des Gedächtnisses kommt, ist umstritten: Beeinträchtigungen können aber bei der derzeitigen Studienlage nicht ausgeschlossen werden.

### Motivation und Verarbeitung von Misserfolg

Bei einer Vielzahl depressiver Patienten kommt es zu Antriebslosigkeit, weshalb die kognitiven Beeinträchtigungen gelegentlich auf eine verminderte Motivation zurückgeführt werden. Im Gegensatz zu dieser Annahme setzen sich depressive Patienten während der neuropsychologischen Untersuchung stark unter Druck und haben Angst, den Aufgabenanforderungen nicht gerecht zu werden. Diese klinischen Beobachtungen werden wissenschaftlich bestätigt: Während es wenig Hinweise dafür gibt, dass eine verminderte Motivation den verminderten Testresultaten depressiver Patienten zugrunde liegt, ist das Auftreten leistungsmindernder misserfolgszentrierter Gedanken bei Depression belegt (Elliott et al., 1996).

### Funktionsübergreifende Aufgabeneigenschaften

In einer Metaanalyse berichteten Christensen u. Mitarb. (1997) insbesondere bei Aufgaben mit Zeitbegrenzung („speeded tasks“) Leistungsbeeinträchtigungen depressiver Patienten. Weber und Mitarbeitern (2002) konnten zeigen, dass eine negative Einstellung der Patienten gegenüber Computern sowohl mit einer erhöhten Nervosität als auch mit nach unten verzerrten Ergebnissen bei computerisierten neuropsychologischen Test verknüpft

ist. Diese Ergebnisse sind von großem klinischem Interesse, da in den letzten Jahren zunehmend PC-gestützte neuropsychologische Testverfahren auf den Markt gekommen sind. Schließlich zeigen Patienten bei Aufgaben mit nicht neutraler Itemsvalenz ein verändertes Leistungsprofil: z.B. merken sich depressive Patienten positive Begriffe schlechter als gesunde Personen und sie zeigen im Rahmen des Stroop-Paradigmas eine erhöhte Interferenz bei negativen Stimuli.

### Neuronale Korrelate der neuropsychologischen Auffälligkeiten

Die Verknüpfung neuropsychologischer Funktionsbeeinträchtigungen mit neuronalen Strukturen oder Netzwerken ist eine Domäne der klinischen Neuropsychologie. Patienten mit affektiven Störungen zeigen wahrscheinlich keine globale strukturelle Veränderung des Gehirns. Am wahrscheinlichsten ist, dass es bei affektiven Störungen zu einer Veränderung verschiedener neuronaler Netzwerke kommt, deren Zusammentreffen einer Symptomatik zugrunde liegt, die wir als „affektive Störung“ klassifizieren. Strukturelle Auffälligkeiten im Sinne einer Volumenreduktion finden sich im dorsolateralen präfrontalen Cortex (DLPFC) und subgenualen anterioren cingulären Cortex (ACC). Ebenfalls finden sich häufig Hinweise auf kleine Läsionen im frontalen Marklager. Diese frontalen Strukturauffälligkeiten werden konsistenter bei Patienten mit unipolarer Störung gefunden als bei Patienten mit bipolaren Störungen. Veränderungen des temporalen Cortex finden sich v.a. im Amygdala-Hippokampus-Komplex. Während für die Amygdala hauptsächlich eine Volumenabnahme für Patienten mit unipolarer Störung berichtet wird, kommt es bei bipolaren Störungen auch zu einer Vergrößerung dieser Struktur (Strakowski et al., 2002). Eine Reduktion des Hippocampusvolumens scheint insbesondere bei traumatisierten depressiven Patienten vorzuliegen (Vythilingam et al., 2002), wobei eine mögliche Ursache in einer traumaspezifischen Dysregulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinde-Achse (HPA-Achse) mit neuro-

toxischen Cortisoleffekten gesehen wird. Weiterhin zeigen sich auch Veränderungen der thalamischen Kerne (Volumenzunahme bei bipolaren Störungen) und der Basalganglien (Volumenabnahme bei unipolaren Störungen, bei bipolaren Störungen werden auch Zunahmen berichtet). Schließlich wurden vereinzelt auch zerebelläre Strukturanomalien dokumentiert.

Die mittlerweile zahlreichen, aber im Ergebnis nicht immer konsistenten Untersuchungen mit Methoden der funktionellen Bildgebung lassen unter Ruhebedingungen linksseitig betonte Minderaktivierungen im DLPFC, im medialen Präfrontalkortex und im ACC bei depressiven Patienten vermuten. Hinzu kommen der linke Gyrus angularis und bilateral der Nucleus caudatus (Beblo u. Lautenbacher, 2006). Diesen Befunden einer Minderaktivierung stehen auch Beobachtungen einer Hyperaktivierung gegenüber, wobei der linke frontale, ventromediale und bilaterale orbitofrontale Kortex, der linke ventrolaterale Präfrontalkortex, die anteriore Insel, der linke mediale Thalamus und die Amygdala zu nennen sind. Die Hyperaktivität der Amygdala (speziell links) wurde teilweise auch bei remittierten Patienten beobachtet und scheint ein Indikator für das Rückfallrisiko zu sein. Bei bipolaren Störungen treten frontalen Veränderungen auch rechtsseitig auf.

Einige, aber nicht alle Untersuchungen, legen einen Zusammenhang zwischen diesen strukturellen und funktionellen neuronalen Veränderungen auf der einen Seite und reduzierten Testleistungen auf der anderen nahe. So zeigte sich etwa das Hippocampusvolumen mit Gedächtnisdefiziten assoziiert (Shah et al., 1998) und frontale Volumenminderungen mit exekutiven Dysfunktionen (Steffens et al., 2003). In Studien mit funktioneller Bildgebung konnten bei depressiven und manischen Patienten exekutive Funktionseinschränkungen mit einer herabgesetzten Aktivierung präfrontaler Areale in Verbindung gebracht werden (vgl. Beblo, 2004).

Wie oben bereits erwähnt, sehen Hasler et al. (2004, 2006) in einer Major Depression und bipolaren Störung kein homogenes Krankheitsbild, sondern das Resultat des Zusam-

mentreffens teilweise unabhängiger psychobiologischer Endophänotypen. Gedächtnisstörungen im Rahmen einer Major Depression bringen die Autoren insbesondere mit funktionellen und strukturellen Veränderungen des Amygdala-Hippokampuskomplexes zusammen, während sie exekutive Dysfunktionen im Rahmen der Veränderung neurochemischer Systeme interpretieren, unter Einbezug des hormonalen Stressachse (Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinde) und catecholaminer Neurotransmittersysteme.

### Neuropsychologie der Angststörungen

Das Interesse an einer neuropsychologischen Perspektive auf die Angststörungen ist erst in jüngster Zeit durch die kognitive Wende in der Emotionspsychologie und speziell durch Vermutungen über die bedeutsame gemeinsame Rolle der Hippokampusformation für Angstentstehung und Gedächtnisbildung geweckt worden (Gray, 1982; McNaughton, 1997). Es wird seitdem vermutet, dass Dysfunktionen in diesem kortikalen System sowohl zu Angst- als auch zu Gedächtnisstörungen führen. Erste neuropsychologische Untersuchungen, die im Folgenden berichtet werden, suchten daher speziell nach Gedächtnisproblemen bei Patienten mit Angststörungen.

Neuropsychologische Auffälligkeiten wären jedoch allein aufgrund der weiten Verbreitung von primären Angststörungen (Tabelle 3) klinisch äußerst bedeutsam. Ängste treten zu-

**Tabelle 3.** Prävalenzen von Angststörungen nach Perkonig u. Wittchen (1995).

#### Lebenszeitprävalenz: 15%

- *Panikstörung* (DSM-III-R): 3,2-3,6 (Median: 3,6%)
- *Agoraphobie*: 2,1-10,9% (Median: 5,4%)
- *Einfache Phobie*: 4,5-11,3% (Median: 8,6%)
- *Soziale Phobie* (DSM-III-R): 11,3-16,0 (Median: 11,3)
- *Generalisierte Angststörung*: 1,9-31,1% (Median: 7,5%)

#### Punktprävalenz: 7%

dem sekundär als Symptome regelmäßig im Rahmen neurologischer Erkrankungen (Schlaganfall, Epilepsie, Parkinson-Erkrankung, Alzheimer-Demenz, Schädelhirn-Traumata, etc.) auf. Bisweilen scheinen neurologische Erkrankungen sogar das syndromale Vollbild einer Angststörung auslösen zu können. Zumindest gibt es für den Schlaganfall und die Parkinson-Erkrankung dementsprechende Hinweise (Schöttke et al., 2001; Richard, 2005). Das Problem der Komorbidität von neurologischen Erkrankungen und Angststörungen löst sich auch mit zunehmendem Alter nicht, weil Angststörungen im höheren Lebensalter nicht – wie früher vermutet – automatisch seltener werden (Krasucki et al., 1998).

Diese Argumente sollten verdeutlichen, dass das Wissen über etwaige neuropsychologische Auffälligkeiten sowohl für die primäre als auch für die sekundäre Form der Angststörungen von wissenschaftlicher und klinischer Relevanz für den Neuropsychologen ist.

### **Neuropsychologische Befunde**

#### **Panikstörung**

Lucas und Mitarbeiter (1991) gehörten zu den ersten, die sich mit neuropsychologischen Defiziten bei Panikstörung beschäftigten, wobei ihnen die Erfassung potentieller Gedächtnisstörungen besonders wichtig war. 25 teilweise medizierte Patienten mit Panikstörung mit und ohne Agoraphobie (DSM III) wurden einer extensiven neuropsychologischen Testung unterzogen. Neben einer verminderten „Handlungsintelligenz“ waren Defizite im „visuellen“ und „verbalen Gedächtnis“ mit einer leichten Akzentuierung im visuellen Bereich die auffälligsten Befunde für die Panikpatienten. Maße für die „Konzentrationsfähigkeit“ – von den Autoren als Teilaspekt der Aufmerksamkeit bezeichnet – zeigten keine Störungen an. In einer versuchten Replikation und Weiterführung der Untersuchungen von Lucas und Mitarbeitern untersuchten Asmundson et al. (1994) 18 medikamentenfreie Patienten mit Panikstörung (DSM III-R; die zusätzliche Diagnose einer

Agoraphobie wurde nicht explizit erwähnt) unter Zuhilfenahme einer umfassenden neuropsychologischen Testbatterie. Die Panikpatienten waren – ganz ähnlich wie die ebenfalls untersuchten Patienten mit Sozialer Phobie – hauptsächlich im „verbalen Gedächtnis“ auffällig. Keine Unterschiede zu gesunden Personen zeigten sich in den Bereichen „visuelles Gedächtnis“, „psychomotorische Geschwindigkeit“, „kognitive Flexibilität“ und „Konzentrationsfähigkeit“. Hinzu kamen schlechtere Leistungen in einem Test zur visuellräumlichen Konstruktion (WAIS-R). Somit konnten Asmundson und Mitarbeiter zwar Störungen des Gedächtnisses bestätigen, eine besonders ausgeprägte Beeinträchtigung bei visuellem Material wurde jedoch nicht beobachtet; im Gegenteil schien diesmal sogar das verbale Gedächtnismaterial schlechtere Testleistungen zu bedingen. In einer sehr umfangreichen neuropsychologischen Untersuchung erhoben Gladjo et al. (1998) Maße für die „Intelligenz“, die „Wortflüssigkeit“, das „Gedächtnis“ sowie die „Lernfähigkeit“, die „Aufmerksamkeit“ und „psychomotorische Fähigkeiten“ bei 69 medikamentenfreien Patienten mit Panikstörung mit und ohne Agoraphobie (DSM III-R/DSM IV) und 19 gesunden Personen. Außer einer reduzierten allgemeinen Intelligenz, die die Autoren auf Unterschiede im Bildungsniveau zurückführten, waren die Panikpatienten in keinem der verwendeten neuropsychologischen Tests auffällig. Die Panikstörung und gegebenenfalls die Agoraphobie waren im Durchschnitt nur von mittlerer Ausprägung.

In der primär an der Zwangsstörung orientierten Studie von Clayton et al. (1999) zu Aufmerksamkeitsdefiziten (Test of Everyday Attention) erwies sich eine kleine Gruppe von teilweise psychopharmakologisch behandelten Panikpatienten mit und ohne Agoraphobie (DSM IV; n = 13) als nur wenig kognitiv beeinträchtigt und viel funktionstüchtiger als die untersuchten Patienten mit Zwangsstörung. An der Studie von Purcell et al. (1998), die ebenfalls primär die Zwangsstörung fokussierte, nahmen 30 Panikpatienten (DSM IV; die zusätzliche Diagnose einer Agoraphobie wurde nicht explizit erwähnt) teil, von denen 19 zum Zeitpunkt der Untersuchung medikamentös

behandelt wurden. Von der eingesetzten Testbatterie Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB) wurden 7 Subtests ausgewählt, die „Exekutivfunktionen“, das „visuelle Gedächtnis“, den „Aufmerksamkeits-Set“ und den „Aufmerksamkeitswechsel“ erfassen. Die Patienten mit Panikstörung erwiesen sich im Gegensatz zu den Zwangspatienten und den ebenfalls untersuchten Patienten mit Depression als kognitiv unbeeinträchtigt. Als letzte ähnlich konzipierte Studie sei die von Boldrini et al. (2005) erwähnt. 15 nicht mit Benzodiazepinen medizierte Panikpatienten mit Agoraphobie (DSM IV) wurden bezüglich ihrer Leistungen in den Bereichen „Exekutive Funktionen“, „Visuelle Diskrimination“, „Räumliches Gedächtnis und Lernen“, „Verbales Gedächtnis“ und „Allgemeine Intelligenz“ mit 25 Zwangspatienten und 15 Kontrollpersonen verglichen. Die Panikpatienten wirkten weniger neuropsychologisch gestört als die Patienten mit Zwangsstörung und waren nur im räumlichen Lernen auffällig.

Die Erfassung potentieller Aufmerksamkeitsstörungen bei Patienten mit Panikstörung war das Untersuchungsziel in drei weiteren Studien: Rief und Hermanutz (1996) untersuchten 20 Patienten mit und ohne Agoraphobie (DSM III-R) mit dem Span of Apprehension Test. Die Patienten waren im Gegensatz zu den meisten bislang referierten Studien stationär in eine psychosomatische Fachklinik aufgenommen, größtenteils ohne Medikation, aber zu 30% komorbide mit einer Dysthymie. Die Panikpatienten hatten vergleichbar lange Reaktionszeiten wie gesunde Personen und deutlich kürzere als depressive Patienten in diesem Maß der Aufmerksamkeitsspanne. Bezüglich der Fehlerrate wiesen die Panikpatienten sogar im Vergleich mit den beiden anderen Gruppen eine bessere Leistung auf.

Eine erhöhte bzw. übersteigerte Sensitivität für Signale (reaktionsrelevante Reize) lässt sich auch aus einer Studie von Dupont et al. (2000) ablesen. In einem selbst entwickelten Aufmerksamkeitsstest mit schwerpunktmäßiger Erfassung der selektiven Aufmerksamkeit, des Arbeitsgedächtnis und von Aufmerksamkeitsstrategien beobachteten die Autoren an 12 Patienten mit Panikstörung und Agoraphobie

(DSM IV) bei normaler Reaktionszeit eine Tendenz, auf alle präsentierten Reize zu reagieren, unabhängig davon, ob auf diese überhaupt reagiert werden soll oder nicht. Die Panikpatienten verpassten hiernach keine Zielreize, sondern reagierten teilweise sogar auf Nicht-Zielreize wie auf Zielreize. Dieses Defizit könnte in einfach strukturierten Reizsituationen Aufmerksamkeitsleistungen unbeeinträchtigt lassen, in komplex strukturierten Situationen jedoch Verarbeitungsprobleme verursachen. Diese Hypothese könnte auch die Daten von Lautenbacher et al. (2002) erklären, die an 21 medikamentenfreien Patienten mit Panikstörung (mit oder ohne Agoraphobie) Tests für die „selektive Aufmerksamkeit“ und die „geteilte Aufmerksamkeit“ durchführten. Bei Bearbeitung von nur einem Reiz waren die Panikpatienten – gleich depressiven Patienten – bezüglich Reaktionszeit und Fehlerate unauffällig, bei paralleler Bearbeitung von zwei Reizen waren die Panikpatienten – wie depressive Patienten – bei unauffälliger Fehlerrate verlangsamt. Die stationären Patienten litten zudem im Gegensatz zu denjenigen in den meisten anderen Studien unter sehr schweren Panikstörungen.

**Tabelle 4.** Häufigkeit signifikanter neuropsychologischer Beeinträchtigungen bei Panikstörung in den bisher verfügbaren Studien (siehe Text).

<b>Funktion</b>	<b>Häufigkeit auffälliger Befund</b>	<b>Gesamtzahl der Studien</b>
Aufmerksamkeit	2	8
Verbales Gedächtnis	2	4
Visuelles Gedächtnis	1	4
Intelligenz	2	3
Flüssigkeit	0	2
Exekutive Funktionen	0	2
Psychomotorische Funktionen	0	2
Räumliches Gedächtnis	1	1
Räumliche Konstruktion	1	1
Visuelle Diskrimination	0	1

Nach Zusammenschau der vorhandenen Daten scheinen neuropsychologische Defizite bei Patienten mit Panikstörung selten vorzukommen und meistens nur schwach zu sein (Tabelle 4). Eine gewisse Akzentuierung erfahren die Störungen im Bereich des verbalen Gedächtnisses und räumlicher Leistungen. Der Nachweis von Aufmerksamkeitsproblemen hängt wahrscheinlich stark vom Aufgabentypus ab, da die bei Panikpatienten beobachtete Tendenz, auf alle „Signale“ zu reagieren, nur bei komplexen Aufgaben performanzmindernd wirken kann. Immer ist bei der Suche nach neuropsychologischen Defiziten der Schweregrad der Panikstörung zu beachten.

### Soziale Phobie

Es gibt bislang kaum systematische Untersuchungen zu den neuropsychologischen Defiziten bei Patienten mit Sozialer Phobie. In der bereits erwähnten Studie von Asmundson et al. (1994) wurden neben Patienten mit Panikstörung auch 18 medikamentenfreie Patienten mit Sozialer Phobie (DSM III-R) untersucht. Die beiden Patientengruppen mit Angststörungen hatten gleichermaßen Probleme im „verbalen Gedächtnis“ und in den „räumlich-konstruktiven Leistungen“ bei ungestörter Funktionstüchtigkeit in den Bereichen „visuelles Gedächtnis“, „psychomotorische Geschwindigkeit“, „kognitive Flexibilität“ und „Konzentrationsfähigkeit“. Cohen und Kollegen (1996) untersuchten 17 medikamentenfreie Patienten mit Sozialer Phobie (DSM-III-R) im Vergleich mit gesunden Personen und Patienten mit Zwangssymptomatik mit einer neuropsychologischen Testbatterie. Patienten mit sozialer Phobie waren signifikant schlechter als die gesunden Personen bezüglich ihrer „visuell-räumlichen Fähigkeiten“ und ihrer „Exekutivfunktionen“; in letzterem Funktionsbereich waren die Sozialphobiker sogar schlechter als die Patienten mit Zwangssymptomatik.

Aufgrund der wenigen, zudem noch unklaren Untersuchungsergebnisse kann über die Prävalenz und Bedeutung von neuropsychologischen Auffälligkeiten bei Patienten mit Sozialer Phobie im Moment noch nicht befunden

werden. Kognitive Auffälligkeiten scheinen bei einem Teil der Patienten vorhanden zu sein, wobei weitgehend unklar ist, auf welchen Funktionsbereich sie sich konzentrieren.

### Generalisierte Angststörung

Nach unserer Kenntnis muss bezüglich neuropsychologischer Befunden bei Patienten mit Generalisierter Angststörung eine fast vollständige Fehlanzeige gemacht werden. Eine Studie von DiBartolo et al. (1997) kann hier jedoch erwähnt werden. In dieser Studie wurde die selektive Aufmerksamkeit von 15 Patienten mit Generalisierter Angststörung (DSM IV) unter ablenkenden Bedingungen mittels eines selbst entwickelten Computertests untersucht. Gemessen an den Fehlern und den Reaktionszeiten waren die Patienten mit Generalisierter Angststörung in ihrer selektiven Aufmerksamkeit nur marginal beeinträchtigt.

Es ist zu bedenken, dass der Einfluss negativer Emotionen wie der Angst auf neuropsychologischen Funktionen von klinisch beachtenswerten Drittvariablen abhängen kann. So wiesen Deptula et al. (1993) nach, dass Angst und Depressivität die Gedächtnisleistung bei älteren Menschen negativ beeinflusst, während die gleichen Emotionen bei jungen Menschen keine negativen kognitiven Effekte bedingen. Die besondere Bedeutung von Angst und Depressivität für die kognitive Leistungsfähigkeit von älteren Menschen konnten Paterniti et al. (1999) jüngst bestätigen; die Autoren wiesen jedoch zudem daraufhin, dass dieser Zusammenhang nicht direkt sein muss, sondern durch die verstärkte Einnahme von Psychopharmaka bei affektiven Problemen verursacht sein kann.

### Posttraumatische Belastungsstörung (PTBS)

Noch bevor die posttraumatische Störungen 1980 in das DSM als psychische Störung anerkannt wurde, ist der potentiell negative Effekt traumatischer Lebensereignisse auf kognitive Funktionen diskutiert worden. Bereits nach dem zweiten Weltkrieg wurden bei ehemaligen Insassen von Konzentrations-

lagern Gedächtnisdefizite dokumentiert (Helweg-Larsen, 1952). Störungen des Neu-gedächtnisses und von Aufmerksamkeitsfunktionen wurden auch in späteren Untersuchungen von den Betroffenen berichtet (Thygesen et al., 1970). Yehuda et al. (2004) objektivierten die Berichte von Holocaust-Überlebenden auf der Basis standardisierter neuropsychologischer Testverfahren.

Inzwischen ist bekannt, dass PTBS-Patienten Beeinträchtigungen des Gedächtnisses, von Aufmerksamkeit- und Exekutivfunktionen sowie von visuo-räumlichen Leistungen zeigen können. In der Regel scheint es sich dabei um geringgradige Einbußen zu handeln, wobei in einigen Untersuchungen PTBS-Patienten normgerechte Ergebnisse erzielten (Crowell et al., 2002; Twamley et al., 2004). Teilweise wurden allerdings auch größere Effekte beobachtet (Koso u. Hansen, 2005), wobei es in Einzelfällen auch zu dramatischen Defiziten kommen kann, die in Profil und Stärke an die Defizite hirngeschädigter Patienten erinnern. Markowitsch u. Mitarb. (1998) berichteten von einem 23-jährigen Patienten, der nach einem Schwelbrand in seinem Haus schwerste kognitive Beeinträchtigungen zeigte: Mit einem Wert von 15 (!) im Mini-Mental Status Test (MMSE), traten extreme Defizite in allen Bereichen des Gedächtnisses (inklusive retrograder Amnesie und einer Beeinträchtigung des impliziten Gedächtnisses), Sprachverarbeitung, Rechenfertigkeiten, Wortflüssigkeit und visuo-konstruktiver Fertigkeiten auf. Der Hausbrand hatte ein traumatisches Ereignis aktualisiert, bei welchem der Patient im Alter von vier Jahren einen Autofahrer bei lebendigem Leibe verbrennen sah.

Es ist weitgehend unklar, ob die PTBS mit einem spezifischen Defizitprofil verknüpft ist: In Übersichtsarbeiten (Golier u. Yehuda, 2002; Horner u. Hamner, 2002) wurde die Ansicht vertreten, dass Defizite von Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis und explizite Gedächtnisfunktionen im Vordergrund stehen, wobei nach Auffassung der Autoren die Beeinträchtigungen von Aufmerksamkeitsfunktionen und Arbeitsgedächtnis die Grundlage der Gedächtnisdefizite bilden könnten. In Bezug auf Exekutivfunktionen legen neuere Arbeiten nahe,

dass Patienten mit PTBS möglicherweise primär Arbeitsgedächtnisdefizite und damit assoziierte Beeinträchtigungen komplexerer Exekutivfunktionen wie Planen zeigen (Veltmeyer et al., 2005), während Flexibilitätsleistungen eher intakt sind (Jenkins et al., 2000; Vasterling et al., 2002).

Neben den berichteten Gedächtnisdefiziten zeigen Patienten mit PTBS eine Reihe weiterer Auffälligkeiten des Gedächtnisses. Ein zentrales Symptom der PTBS besteht ja im ständigen Wiedererleben des Traumas, was nach Ansicht von Brewin u. Mitarbeiter (1996) sowie Metcalfe und Jacobs (1996) durch eine Disbalance zweier traumarelevanter Gedächtnissysteme erklärbar sein könnte. Demnach sind bei den Betroffenen die Erinnerungen an das Trauma überwiegend an das „Situationally Accessible Memory“ (SAM) geknüpft und nicht ausreichend im „Verbally Assessible Memory“ (VAM) verankert. Es resultiert eine autobiografisch wenig integrierte, primär emotionale und visuelle Speicherung des Erlebten, mit einem weitgehend unkontrollierbaren Abruf der Erinnerungen. Nach McNally (1998) zeigen PTBS-Patienten ein verbessertes Erinnerungsvermögen an traumaspezifische Stimuli, können diese nur erschwert vergessen (im „directed forgetting“ – Paradigma) und haben Schwierigkeiten – außer den Traumaerinnerungen – spezifische autobiografische Erinnerungen abzurufen („Overgeneral Memory“).

Bereits in den ersten Berichten (Hellwig-Larsen, 1952) wurde der kausale Zusammenhang zwischen PTBS und neuropsychologischen Defiziten kontrovers diskutiert. Gurvits et al. (2002) sehen visuo-räumliche Defizite als Ausdruck einer Prädisposition für die Entwicklung einer PTBS nach psychischer Traumatisierung, umgekehrt scheint eine gut ausgebildete Intelligenz einen protektiven Faktor darzustellen (Vasterling et al., 2002). Neuropsychologische Beeinträchtigungen werden auch als Folge psychischer Traumatisierung interpretiert (Yehuda et al., 2004). Diskutiert werden insbesondere den Hippocampus schädigende Stresshormoneffekte. Für eine kausale Funktion der Traumatisierung spricht, dass kognitive Defizite verstärkt bei älteren

Patienten zu beobachten sind; also möglicherweise erst im Laufe einer chronifizierten PTBS zustande kommen (Golier u. Yehuda, 2002), als auch die Tatsache, dass traumatische Lebensereignisse zu kognitiven Einbußen führen können, selbst wenn das Vollbild einer PTBS nicht entwickelt wird.

### **Aufmerksamkeits- und Gedächtnisverzerrungen bei angstbezogenem Reizmaterial**

Während neuropsychologische Untersuchungen im engeren Sinne bei Angstpatienten selten sind, befasste sich eine Vielzahl von Studien mit inhaltlich bedingten Verzerrungen in der Informationsverarbeitung bei diesen Patienten. So wurde wiederholt untersucht, ob angstbezogenes Reizmaterial zu Verzerrungen in der Aufmerksamkeitslenkung und in der Gedächtnisbildung führt. Eine Aufmerksamkeitsverzerrung im Sinne einer besseren und schnelleren Wahrnehmung von angstbezogenen Reizen bei Angstpatienten ist laut einer Übersichtsarbeit von Becker und Rinck (2000) unwahrscheinlich. Nahezu gesichert wäre hingegen eine stärker ablenkende Wirkung solcher Reize. Dies konnten jüngst Lim und Kim (2005) an Panikpatienten mit dem Emotionalen Stroop-Test bestätigen. Laut Becker und Rinck (2000) wirke bezüglich von Gedächtnisverzerrungen die Datenlage uneinheitlicher. Es könnte teilweise sowohl in expliziten als auch in impliziten Gedächtnistests ein bevorzugtes Erinnern angstbezogenen Gedächtnismaterials bei Angstpatienten nachgewiesen werden, teilweise nur in einer der beiden Testarten und teilweise gar nicht. Zudem würden klare Unterschiede zwischen den Patientengruppen bestehen. Während Gedächtnisverzerrungen bei Patienten mit Panikstörung und posttraumatischer Belastungsstörung regelmäßig gefunden werden könnten, schienen sie bei Patienten mit Phobien unzuverlässig und bei Patienten mit Generalisierter Angststörung gar nicht aufzutreten.

Dass eine Wahrnehmungsverbesserung für angstbezogenes Reizmaterial bei Patienten mit Angststörung doch möglich sein könnte, zeigt eine Studie von Pauli und Kollegen (1997). Die Autoren untersuchten tachistoskopisch die

Wahrnehmungsfähigkeit für Wörter, die körperbezogene Symptome beschreiben, und für solche mit neutralem Inhalt bei 15 Patienten mit Panikstörung (DSM III-R). Sowohl die Trefferrate als auch geeignete Indizes der ebenfalls erhobenen ereigniskorrelierten Hirnpotentiale zeigten, dass Panikpatienten die körperbezogenen Wörter besser wahrnahmen als die neutralen. Dieser Unterschied war bei gesunden Kontrollpersonen nicht zu beobachten.

Lundh u. Mitarb. (1997) wiesen bei 30 Panikpatienten mit Agoraphobie (DSM IV) in einem Test zum verbalen Gedächtnis mit Cues nach, dass die Patienten Wörter, die eine körperliche Bedrohung beschrieben, bevorzugt im Vergleich zu Wörtern mit neutralem und positiven Inhalt sowie solchen zur Beschreibung psychischer Bedrohung wiedererinnerten. Eine vergleichbare Erinnerungsverzerrung ergab sich in einem Test zur impliziten verbalen Gedächtnisbildung. Einen ganz ähnlichen Unterschied zwischen expliziten und impliziten Gedächtnistests beobachteten kürzlich Lim u. Kim (2005). Otto et al. (1994) konnten hingegen bei 12 Patienten mit Panikstörung und 12 Patienten mit Generalisierter Angststörung (DSM III-R) in einem verbalen Gedächtnistest keine Bevorzugung panik- und bedrohungsbezogener Wörter beim Wiedererinnern mit Cues feststellen. Des Weiteren konnten McNally et al. (1997) in einer Priming-Aufgabe, also einem Test des impliziten Gedächtnis nachweisen, dass Panikpatienten (DSM III-R;  $n = 15$ ) Wörter mit Bedrohungsinhalten bevorzugt enkodierten, da sie solche in einer anschließenden Benennungsaufgaben beschleunigt bearbeiten konnten. Die negative Befundlage für Patienten mit Sozialer Phobie bestätigend beobachteten Cloitre et al. (1995) an ihren Patienten (DSM III-R;  $n = 21$ ) in einem Test des expliziten Gedächtnis weder beim Wiedererinnern noch beim Wiedererkennen eine Gedächtnisverzerrung mit Bevorzugung bedrohlicher Inhalte. Ein interessantes Ergebnis erzielten Wenzel et al. (2002) bei der Untersuchung von 16 Patienten mit Sozialer Phobie (DSM IV). Wörter, die eine soziale Bedrohung symbolisierten, beeinflussten nicht die Trefferraten auf gruppenspezifische Weise, wohl aber die Tönung der ausgelösten Gefühle und machten den Phobepatienten mehr Angst.

Insgesamt stützen jedoch die hier zusätzlich einzeln dargestellten Studienbefunde das Resümee von Becker und Rinck (2000), die bereits auf die heterogenen Resultate bezüglich der emotionalen Beeinflussbarkeit der Gedächtnisleistung von Angstpatienten hinwiesen.

In der üblichen neuropsychologischen Diagnostik findet das verwendete Reizmaterial meist nur bezüglich formaler Kriterien, nicht aber bezüglich spezifischer erkrankungsrelevanter Inhalte Beachtung. Es scheint jedoch außer Zweifel zu stehen, dass bei Angstpatienten Reizmaterial mit bedrohlichem Inhalt anders verarbeitet wird. Hierbei kann es zu einer verstärkten Aufmerksamkeitsfokussierung auf bzw. Ablenkbarkeit durch dieses Material kommen. Des Weiteren scheinen die Leistungen des Kurzzeitgedächtnisses für dieses Material zumindest bei einigen Patienten überdurchschnittlich gut zu sein, was auf Kosten der Enkodierung konkurrierender Gedächtniselemente gehen könnte. Besonders gut belegt und bedeutsam sind solche Effekte für Patienten mit Panikstörung. Patienten mit Generalisierter Angststörung und Phobien scheinen solche Besonderheiten in der Informationsverarbeitung kaum oder nicht aufzuweisen. Man muss dabei jedoch beachten, dass diese Verzerrungen in der Informationsverarbeitung vermutlich immer auch zustandsabhängig sind, also bei Remission oft abnehmen (Nitschke et al., 2000). Zusätzlich sollten Gedächtnisleistungen von Angstpatienten nicht nur mithilfe der Genauigkeit und Geschwindigkeit, sondern auch durch die beim Einprägen und Wiedererinnern ausgelösten Gefühle beschrieben werden.

### ***Wirkung von Benzodiazepinen auf neuropsychologische Funktionen***

Benzodiazepine sind immer noch feste Bestandteile der psychopharmakologischen Behandlung von Angststörungen (Boerner u. Möller, 2001), die im Gegensatz zu anderen Anxiolytika häufig in Selbstheilungsversuchen zudem noch unkontrolliert genutzt oder gar missbraucht werden. Die Frage nach der Unterscheidbarkeit von Erkrankungsfolgen

und Therapieeffekten bezüglich neuropsychologischer Funktionen ist somit für die Angststörungen und deren Behandlung durch Benzodiazepine eine ganz zentrale.

Benzodiazepine haben bei kurzfristiger, aber mitunter auch bei langfristiger Anwendung störende Auswirkung bei der Gedächtnisbildung besonders in der Phase des Einprägens (Barbee, 1993; Coull et al., 1999). Dies gilt vor allem für das episodische Gedächtnis. Für eine derartige Wirkung spricht auch die hohe Dichte von über Benzodiazepine modulierbaren GABA-Rezeptoren im Hippokampus, einem zentralen Ort für die Konsolidierung von expliziten Gedächtnisinhalten. Mittels Priming-Aufgaben konnte jedoch gezeigt werden, dass zumindest Lorazepam und Midazolam auch das implizite Gedächtnis stören können (Hirshman et al., 1999; Vidailhet et al., 1999). Auch negative Auswirkungen auf Aufmerksamkeitsleistungen und Exekutivfunktionen wurden berichtet (Röttgers et al., 2003), die jedoch die Auswirkungen auf das Gedächtnis nicht allein erklären konnten. Diese Defizite und die Effekte auf das Arbeitsgedächtnis sowie die Wortflüssigkeit sind schlimmstenfalls von mittlerer Ausprägung. Nicht zu vergessen ist natürlich auch eine allgemeine psychomotorische Verlangsamung, die verlässlich mit der Einnahme von Benzodiazepinen einhergeht (Curran et al., 1991). Es muss jedoch auch daran erinnert werden, dass Benzodiazepine im unteren und mittleren Dosisbereich bei kurzfristiger, aber auch bei langfristiger Gabe direkt oder vermittelt ihrer anxiolytischen Wirkung sogar zu einem verbesserten Zugriff auf Gedächtnisinhalte führen können (Barbee, 1993; File et al., 1999).

Dass die beschriebenen negativen Effekte nicht nur Kurzeiteffekte bei gesunden Personen sind, sondern tatsächlich bei der Langzeitbehandlung von Angstpatienten auftreten, zeigt eine Studie von Curran et al. (1994). Panikpatienten mit Agoraphobie zeigten nach zweimonatiger Behandlung mit Alprazolam (Dosisauswahl nach klinischen Kriterien) deutliche Schwächen im Vergleich zur einer Placebokontrollgruppe bezüglich ihres verbalen Gedächtnis, Arbeitsgedächtnis, implizites Gedächtnis und Aufmerksamkeit blieben un-

beeinträchtigt. Die Gedächtnisprobleme waren nicht allein mit Sedierungseffekten erklärbar. In einer Nachuntersuchung der gleichen Patienten zeigte sich jedoch, dass die neuropsychologischen Effekte von Alprazolam nicht langfristig persistierten (Kilic et al., 1999). Zudem scheinen negative Effekte nicht notwendigerweise aufzutreten, wie Gladsjo et al. (2001) in einer vergleichenden Therapiestudie mit Alprazolam (Dosisauswahl nach klinischen Kriterien) und kognitiver Verhaltenstherapie an Patienten mit Panikstörung zeigen konnten. Beide Therapien verbesserten über 6 Wochen die Aufmerksamkeit, die Exekutivfunktionen, die psychomotorische Geschwindigkeit und das visuelle Gedächtnis und ließen das verbale Gedächtnis, das Lernen und die Reaktionszeit unverändert. Therapiebedingte Verschlechterungen traten in keinem Falle auf.

Fasst man die Ergebnisse der vorliegenden Studien zusammen, scheinen Probleme des expliziten Gedächtnisses während des Einprägens die spezifischste Wirkung von Benzodiazepinen zu sein. Die potenteren Benzodiazepine können offenbar auch Auswirkungen auf das implizite Gedächtnis haben. Hinzu kommt eine generelle Verlangsamung der Informationsverarbeitung, die auch in Tests von Aufmerksamkeitsleistungen und Exekutivfunktionen aufscheinen kann. Langfristige Anwendung bei Angstpatienten kann, muss aber nicht zu Gedächtnisproblemen führen. Zudem scheinen die negativen Effekte auf neuropsychologische Leistungen größtenteils passager zu sein. Barker et al. (2004) legten jedoch mit einer Meta-Analyse nahe, dass die negativen Effekte von Benzodiazepinen zwar nachlassen, aber noch nach Monaten nachweisbar sind.