

Kognitive Remediation bei der bipolaren Störung

Dr. rer. nat. Dipl.-Psych. Julia Volkert
Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie
Frankfurt am Main



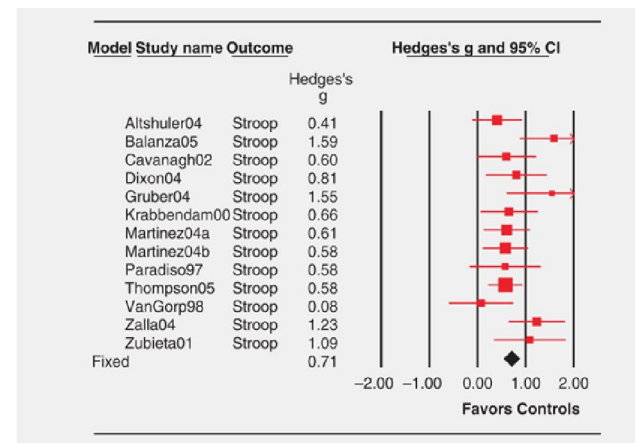
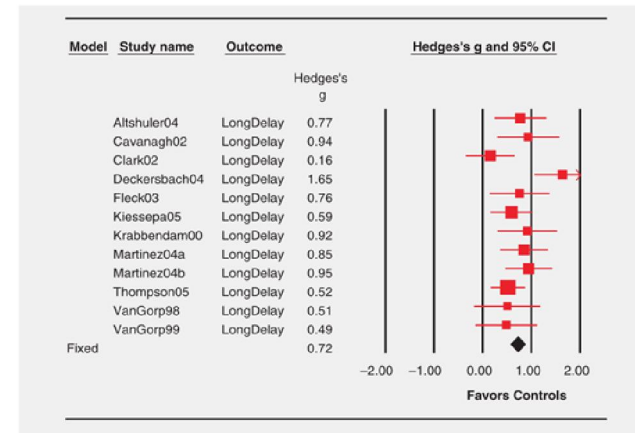
Kognitive Defizite bei der bipolaren Störung

In der akuten Krankheitsphase:
Veränderungen von Stimmung,
Antrieb, Aktivität und **kognitive Störungen**.

Nach Remission (trotz euthymer Stimmungslage) überdauernde Beeinträchtigungen in:

- psychomotorischer Geschwindigkeit
- Aufmerksamkeit
- Kurz-/ Langzeitgedächtnis
- exekutiven Funktionen

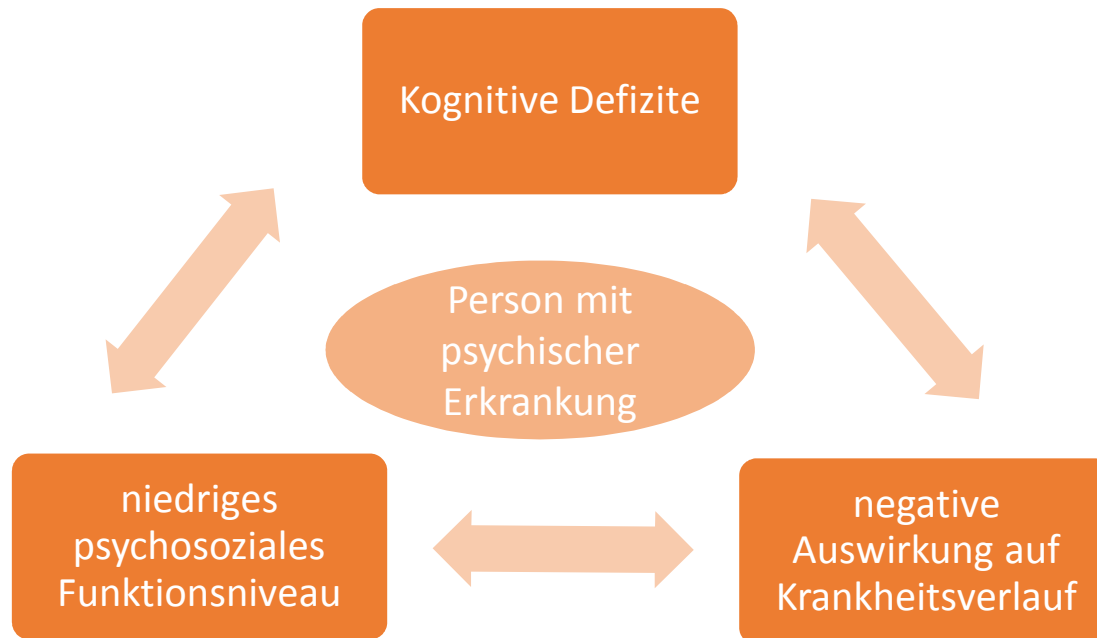
(Mann-Wrobel et al., 2011)



Metaanalyse (Torres et al., 2007)



Kognitive Störungen verursachen Folgeprobleme...



- “Therapeutische Interventionen sollten nicht nur die affektiven, sondern auch die kognitiven Symptome berücksichtigen!”

(Miklowitz, 2011)



Kognitive Remediation

Methode: Kognitives Training (Restitution und Kompensation)

Ziel: Verbesserung des kognitiven und psychosozialen Funktionsniveaus der Patienten

Hintergrund: Wissen um neuronale Plastizität

Zielvariablen:

- ... Konzentration, Gedächtnis ...
- ... logisches Denken ...
- ... psychosoziales Funktionsniveau...
- ... Arbeitsfähigkeit ...
- ... Coping Strategien ...
- ... Lebensqualität...
- ...Krankheitsverlauf...





Bisherige Studien zu kognitiver Remediation

- Vielzahl an Studien belegen **Effektivität bei schizophrenen Patienten**
- **Bei affektiven Störungen signifikante Verbesserung** im verbalen Gedächtnis, dem Arbeitsgedächtnis und den exekutiven Funktionen (Meusel, et al. 2013; Naismith et al., 2010; Preiss et al., 2013)
- Multizentrische Studie zu „**Functional Remediation**“ von Torrent et al. (2013) unter randomisiert-kontrollierten Bedingungen und großer Stichprobe von N= 183 BP:

Verbesserung des psychosozialen Funktionsniveaus, aber keine signifikanten Verbesserungen in der neuropsychologischen Testleistung nach dem Training.



Ziele und Fragestellung

Lässt sich die kognitive Leistungsfähigkeit der bipolaren Patienten gezielt trainieren und damit verbessern?

Kann dies objektiviert werden?

Hypothesen

- I. Kognitive Testleistung
- II. Psychosoziales Funktionsniveau
- III. Lebensqualität
- IV. subjektive kogn. Defizite



vor der Intervention:

$$BP_{\text{Training}} = BP_{\text{Kontrollen}}$$



nach der Intervention:

$$BP_{\text{Training}} > BP_{\text{Kontrollen}}$$

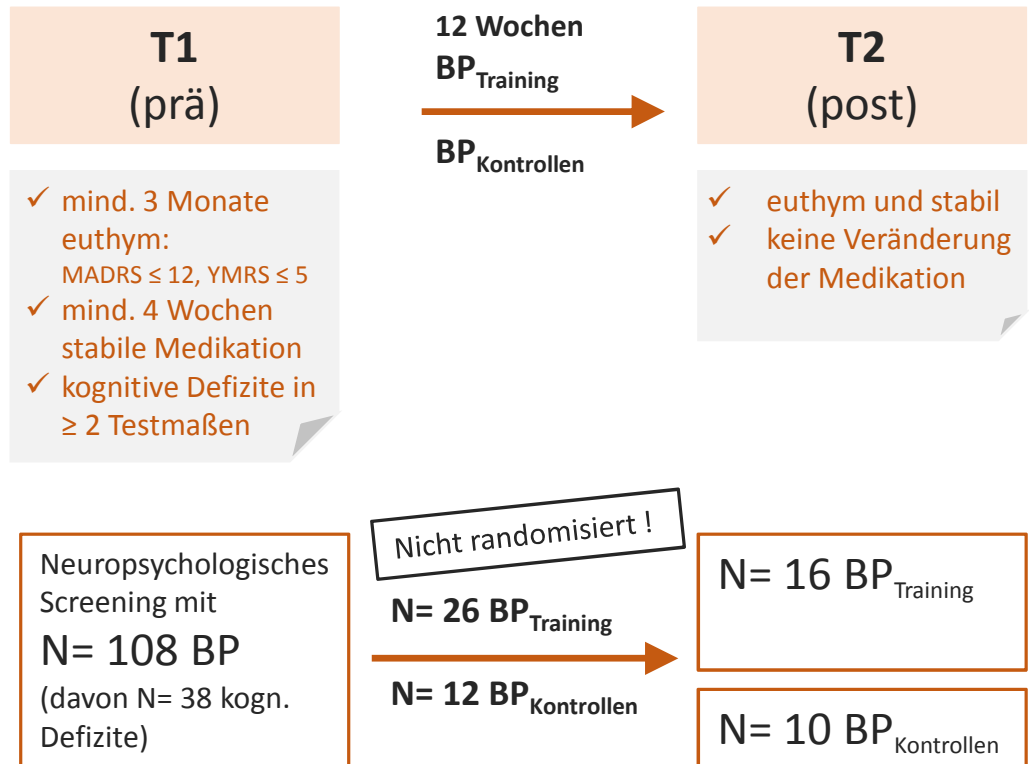


Studienplan und Stichprobe

Einschlusskriterien:

- ✓ Bipolar Typ I oder II
- ✓ 18-55 Jahre
- ✓ IQ > 85
- ✓ Keine EKT in den letzten 6 Monaten

- ✓ **Keine:** neurologischen Erkrankungen, schizoaffektive Störung, oder aktueller Substanzmissbrauch oder -abhängigkeit





Methoden: Interviews und Fragebögen

Test	
Aktuelle Symptomatik	Depressive Symptome: MADRS und BDI-II (Hypo-) manische Symptome: YMRS
Befinden direkt vor der Testung	Positive and Negative Affect Schedule (PANAS)
Psychosoziales Funktionsniveau	Mini-ICF-App
Lebensqualität	WHO-QL-Bref
Subjektive kogn. Defizite	Fragebogen zur kognitiven Leistungsfähigkeit (FLEI)
Verbale Intelligenz	Mehrfachwahl-Wortschatz-Test (MWT-B)

Testverfahren

Geteilte Aufmerksamkeit (TAP)

Sie haben bei diesem Versuch 2 Aufgaben.

1. Aufgabe:
 Sie sehen auf dem Bildschirm ein Feld, in dem abwechselnd mehrere Kreuze gleichzeitig aufleuchten. Wenn vier dieser Kreuze ein kleines Quadrat bilden, dann drücken Sie bitte so schnell wie möglich auf die Taste.

Beispiel:

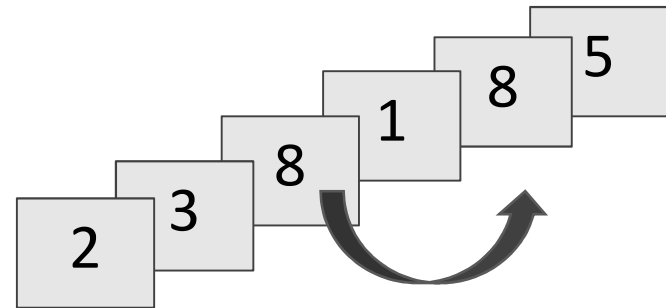
```

    x . x .
    x . x x
    . . x x
    . x . .
    
```

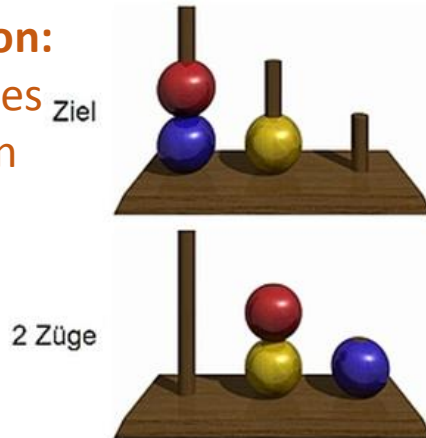
2. Aufgabe:
 In dieser Aufgabe hören Sie abwechselnd einen hohen und einen tiefen Ton. Sie sollen entdecken, wenn der gleiche Ton zweimal hintereinander zu hören ist. Bitte drücken Sie dann so schnell wie möglich auf die Taste.

Ihre Aufgabe ist es also, gleichzeitig auf Quadrate und Töne zu achten.

Arbeitsgedächtnis (2-back Aufgabe)



Tower of London: Problemlösendes Denken/ Planen



CVLT: Verbales Lernen/ Gedächtnis

Liste A	DG 1	DG 2	DG 3	DG 4	DG 5	Liste B	Wiedergabe
1 Kanne						Handschuhe	
2 Pflaumen						Pfirsiche	
3 Bowle						Kartoffeln	
4 Senf						Muskat	
5 Mandarinen						Ananas	
6 Zimt						Strümpfe	
7 Sherry						Kümmel	
8 Becher						Salat	
9 Petersilie						Knoblauch	
10 Weintrauben						Brombeeren	
11 Terrine						Radishes	
12 Altbier						Stiefel	
13 Curry						Aprikosen	
14 Melone						Blumenkohl	
15 Schale						Dill	
16 Cognac						Kleid	
17							
18							
19							
20							
Richtige						Richtige	
Wiederholungen						Wiederholungen	
Intrusionen						Intrusionen	



Aufbau des kognitiven Remediationsprogramms

**12 wöchentliche
Gruppensitzungen
(90 min)**

1. Blitzlicht und Achtsamkeitsübung

2. Erarbeitung kognitiver Skills

3. Computertraining

**Hausaufgabe:
Training am
Computer**

**2x pro Woche 30 min
Individueller Übungsplan**



Elemente des kognitiven Remediationsprogramms

Training „Kognitive Skills“

- Strategien zur Verbesserung der Konzentration/ Ablenkbarkeit
- Achtsamkeitstraining
- Memory-Techniken
- Verbesserung des Abrufs aus dem Gedächtnis
- Kommunikationsstrategien
- Umgang mit Wortfindungsstörungen
- Logisches Denken und Problemlösetechniken
- Alltagsorganisation
- Zeitmanagement



Training am Computer:

- 15 Übungen zu Aufmerksamkeit, Gedächtnis und exekutive Funktionen





Scientific Brain Training
PRO™
Professional Cognitive Therapy Solutions

KLINISCHES PATIENTENBEZOGENES PROGRAMM

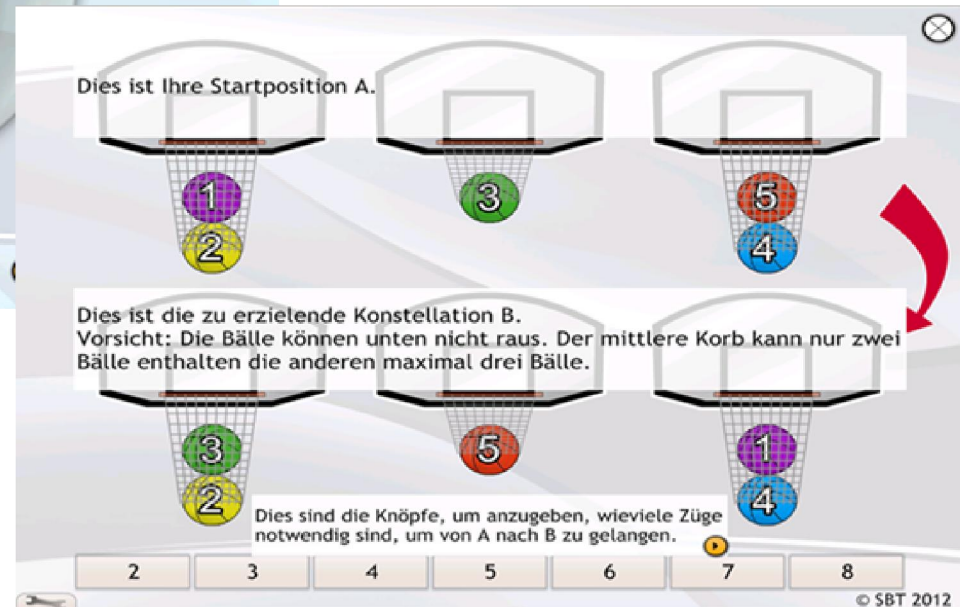
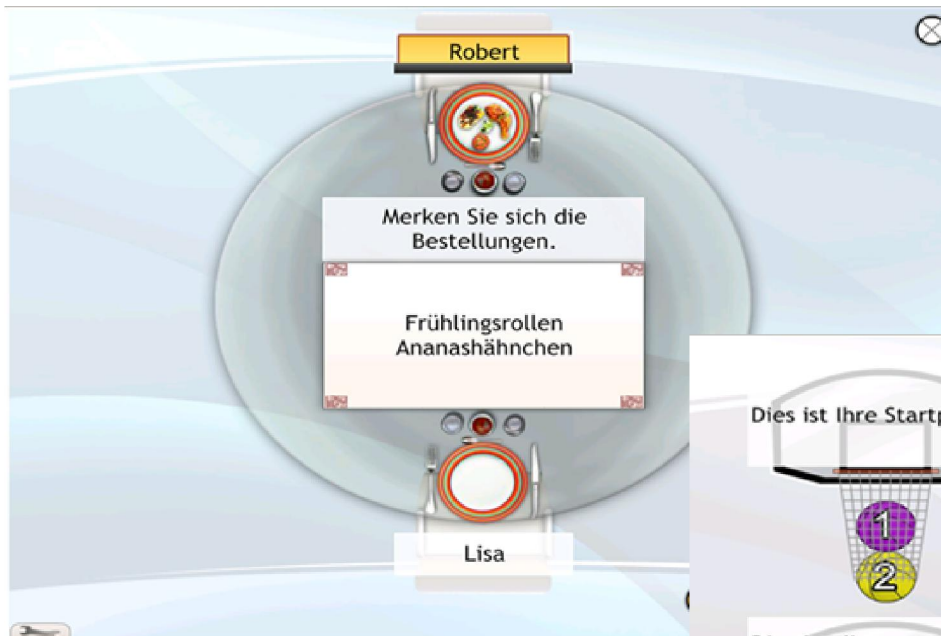
Personalisieren*
und
verschreiben



Rückblick auf
Aktivität und
Leistung



Der Patient führt die
gegebenen kognitiven
Stimulationsübungen
in der Praxis oder zu
Hause





Alternativprogramme



MYBRAINTRAINING PROFESSIONAL - DAS WISSENSCHAFTLICH FUNDIERTE KOGNITIVE TRAININGSPROGRAMM FÜR ÄRZTE, THERAPEUTEN UND KRANKENHÄUSER

FUNKTIONSUMFANG VERGLEICHBAR MIT COGPACK®*.
MODERNES UND ANSPRECHENDES DESIGN MIT SPIELERISCHEN ELEMENTEN

COGPACK®

HASOMED
RehaCom®



HASOMED / Produkte / RehaCom / RehaCom /

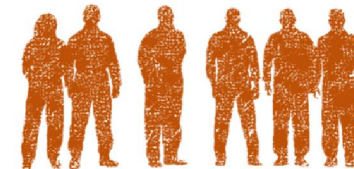
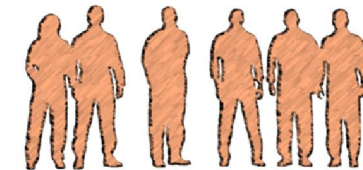
Kognitive Therapie & Hirnleistungstraining

COGNIPLUS
Cognitive training

Stichprobenmerkmale: Trainingsteilnehmer vs. Kontrollen

Tabelle 1. Unterschiede in soziodemographischen Variablen, dem Befinden vor der Testung und der Medikation zwischen der Trainings- und der Kontrollgruppe

	BP (Training) (N= 16)	BP (Kontrollen) (N= 10)	t / χ^2	p Wert
	N / M (SD)	N / M (SD)		
Alter	42.3 (12.2)	36.3 (12.3)	1.22	.235
Geschlecht w/m	8/8	5/5	0.00	.656
Schuljahre	11.8 (1.7)	11.6 (1.7)	0.22	.829
Verbaler IQ ¹	111.5 (9.6)	113.3 (11.5)	.043	.671
Bipolar Typ I	9 (56.3%)	5 (50%)	0.09	.536
<i>Befinden</i>				
PANAS ² PA ³ (Prä)	29.5 (5.5)	29.6 (4)	-0.05	.961
PANAS PA (Post)	30.7 (4.2)	29 (4.7)	0.96	.349
PANAS NA ⁴ (Prä)	12.6 (2.9)	12.1 (2.7)	0.46	.652
PANAS NA (Post)	12 (2.1)	13.2 (2.3)	-1.37	.184
<i>Medikation</i>				
Lithium	8 (50%)	9 (90%)	4.35	.045*
Andere MS	4 (25%)	2 (20%)	0.09	.580
Antipsychotika	8 (50%)	7 (70%)	1.01	.277
Antidepressiva	10 (62.5%)	6 (60.5%)	0.02	.609





Verbesserung der kognitiven Leistung nach dem Training

Tabelle 2. Veränderung der Testleistung (T1 vs. T2) bei der Trainings- und der Kontrollgruppe

Kognitive Domäne	BP (Trainingsteilnehmer) N=16				BP (Kontrollen) N=10			
	Prä M (SD)	Post M (SD)	Wilcoxon U Test	p Wert	Prä M (SD)	Post M (SD)	Wilcoxon U Test	p Wert
Verarbeitungsgeschwindigkeit (RT in ms)	766 (97)	753 (123)	-1.14	.256	766 (101)	767 (102)	-0.29	.767
Geteilte Aufmerksamkeit (Auslassungen)	3.6 (5)	2.1 (2.4)	-1.84	.065	3.3 (2.5)	2.7 (2.3)	-0.86	.389
Verbales Gedächtnis langfristig (CVLT)	11.7 (2.1)	13.4 (2.1)	-2.83	.005**	11.4 (3.1)	13.3 (2.1)	-1.36	.176
Arbeitsgedächtnis (Auslassungen)	3.1 (2.1)	1.7 (1.7)	-2.03	.043*	4.4 (1.8)	4.2 (1.7)	-0.30	.762
Tower of London (Anzahl gelöste Probleme)	6.4 (1.9)	8.4 (3.1)	-2.16	.031*	5.9 (2)	5.4 (2.7)	-0.57	.572

Tabelle 3. Unterschiede zwischen Trainings- und Kontrollgruppe zu T1 und T2

BP Trainings- vs. Kontrollgruppe	Prä-Testung		Post-Testung	
	Mann-Whitney-U Test	p Wert	Mann-Whitney-U Test	p Wert
Verarbeitungsgeschwindigkeit	76.5	.856	61.5	.559
Geteilte Aufmerksamkeit (Auslassungen)	64.5	.421	65.0	.452
CVLT (Abruf langfristig)	76.0	.856	59.5	.787
Arbeitsgedächtnis (Auslassungen)	56.0	.220	22.0	.002**
Tower of London	59.0	.286	26.5	.008**



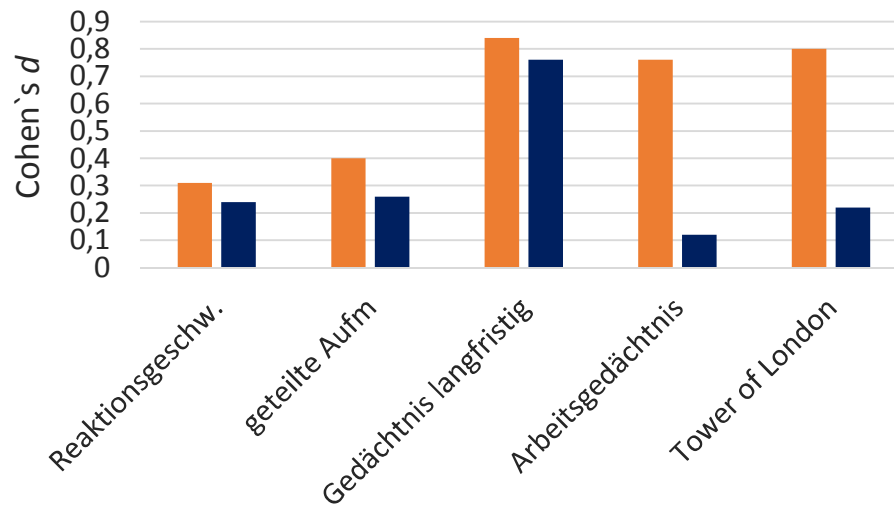


Verbesserung der kognitiven Leistung nach dem Training

Tabelle 2. Veränderung der Testleistung (T1 vs. T2) bei der Trainings- und der Kontrollgruppe

Kognitive Domäne	BP (Trainingsteilnehmer) N=16				BP (Kontrollen) N=10			
	Prä M (SD)	Post M (SD)	Wilcoxon U Test	p Wert	Prä M (SD)	Post M (SD)	Wilcoxon U Test	p Wert
Verarbeitungsgeschwindigkeit (RT in ms)	766 (97)	753 (123)	-1.14	.256	766 (101)	767 (102)	-0.29	.767
Geteilte Aufmerksamkeit (Auslassungen)	3.6 (5)	2.1 (2.4)	-1.84	.065	3.3 (2.5)	2.7 (2.3)	-0.86	.389
Verbales Gedächtnis langfristig (CVLT)	11.7 (2.1)	13.4 (2.1)	-2.83	.005**	11.4 (3.1)	13.3 (2.1)	-1.36	.176
Arbeitsgedächtnis (Auslassungen)	3.1 (2.1)	1.7 (1.7)	-2.03	.043*	4.4 (1.8)	4.2 (1.7)	-0.30	.762
Tower of London (Anzahl gelöste Probleme)	6.4 (1.9)	8.4 (3.1)	-2.16	.031*	5.9 (2)	5.4 (2.7)	-0.57	.572

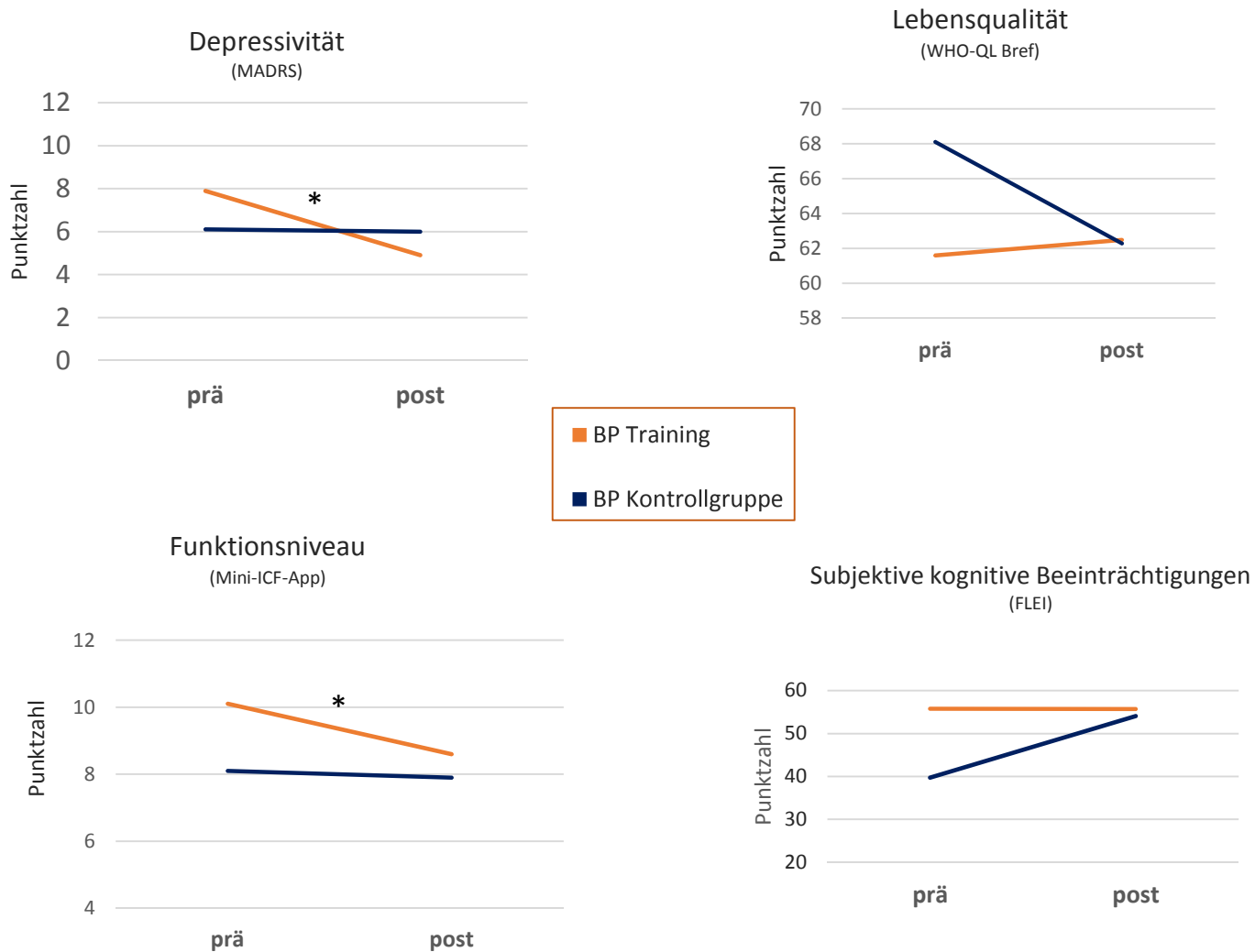
Effektstärken



- BP Training
- BP Kontrollgruppe



Veränderung des Befindens nach dem Training





Schlussfolgerung

Patienten mit bipolarer Störungen profitieren von einem kognitiven Trainingsprogramm!



- ✓ Verbesserung der **neuropsychologischen Leistungen**
- ✓ Positiver **Transfereffekt** auf die Befindlichkeit (**Residualsymptomatik**) und das **psychosoziale Funktionsniveau** der Patienten
- Keine Veränderung der subjektiv empfundenen Lebensqualität (womöglich nur Langzeiteffekt?)
- Keine Veränderung der subjektiv berichteten kognitiven Beeinträchtigungen (Cave: verzerrte Selbstwahrnehmung bzw. Fokussierung auf Defizite aufgrund des Trainings)



Interpretationseinschränkungen

- Naturalistisches Design der Interventionsstudie
- Kleine Stichproben
- Keine randomisierte Gruppenzuteilung
- Lern- und Übungeffekte mit Computertests?
- Drop-Out und Loss to Follow-up -> Selektion?
- Keine differenzierte Aussage möglich, welche Trainingselemente tatsächlich effektiv sind

Pilotstudie !

Ausblick zum Einsatz kognitiver Remediation

- ✓ Kognitive Remediation insbesondere für Patienten mit überdauernd bestehender Residualsymptomatik empfehlenswert!
- ✓ Einsatz von kognitivem Training schon frühzeitig als Präventionsmaßnahme für neu erkrankte bipolare Patienten oder Hochrisikopatienten?

... viele Fragen offene Fragen:

- Welche Wirkmechanismen/ Mediator- und Moderatorvariablen lassen sich bei kognitiver Remediation identifizieren?
- Inwiefern muss das Training personalisiert sein?
- Welche neurobiologische Veränderungen ergeben sich durch kognitive Remediation?



Vielen Dank für ihre Aufmerksamkeit!

Arbeitsgruppe Bipolar Disorder Program

Prof. Dr. Andreas Reif
Dr. Juliane Kopf
Dr. Sarah Kittel-Schneider
DP Miriam Schiele
Dr. Kathrin Zierhut



**Vielen Dank an alle
Patienten für die
Teilnahme an der
Studie!**

PSYEST


neurobic gmbh
mentale fitness – aktives leben

Bildgebendes Verfahren: funktionelle Nahinfrarotspektroskopie (fNIRS)

- Führt das kognitive Trainingsprogramm zu einer erhöhten fronto-temporalen Aktivierung?
- Messung der zerebralen Durchblutung im Frontalhirnbereich

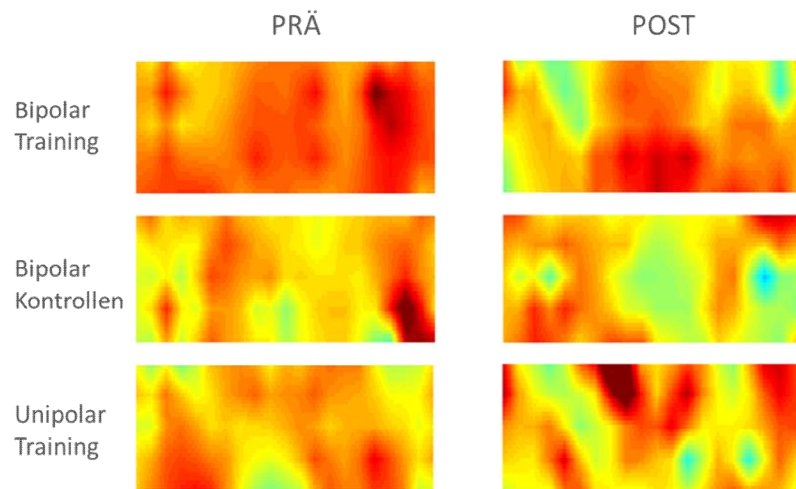
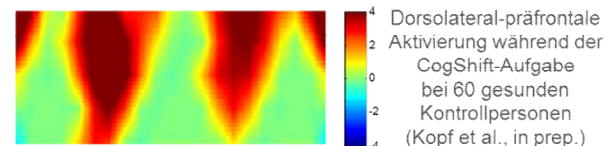


Abbildung: fNIRS- Aktivierungsmaps der drei Gruppen in der shift-Bedingung der CogShift- Aufgabe vor und nach dem Training.



Bipolare Patienten haben kognitive Defizite im Vergleich zu gesunden Kontrollen

Vergleich der kognitiven Testleistung zwischen BP und Kontrollen

Kognitive Domäne	BP (N=79) M (SD)	KG (N=70) M (SD)	T	p
Reaktionsgeschwindigkeit (RT in ms)	756 (99)	707 (83)	3.25	.001**
Geteilte Aufmerksamkeit (Auslassungen)	2 (2.5)	1.1 (1.5)	2.71	.008**
Verbales Gedächtnis (Anzahl memorierter Worte)	12.8 (2.3)	13.8 (2.4)	-2.98	.003**
Arbeitsgedächtnis (Auslassungen)	2.8 (2.8)	1.5 (1.9)	3.27	.001**
Tower of London (Anzahl gelöster Probleme)	6.1 (2.4)	7.4 (1.9)	-3.75	<.000***



Intervention:

Vergleich der Testleistung (Prä-Post) der bipolaren Trainingsgruppe und Kontrollgruppe

	BP (Training) N=16		BP (Kontrollen) N=10		2x2 Varianzanalyse mit Messwiederholung					
	Prä M (SD)	Post M (SD)	Prä M (SD)	Post M (SD)	Zeit (df=1, 22)		Gruppe (df=1, 22)		Zeit*Gruppe (df=1, 22)	
Kognitive Domäne					<i>F</i>	<i>p</i>	<i>F</i>	<i>p</i>	<i>F</i>	<i>p</i>
Verarbeitungsgeschwindigkeit										
Stroop RT Lesen	833 (113)	797 (124)	803 (112)	780 (91)	2.77	.110	0.28	.602	0.13	.718
Stroop RT Benennen	766 (97)	753 (123)	766 (101)	767 (102)	0.02	.883	0.01	.921	0.24	.629
Aufmerksamkeit										
Geteilte Aufmerksamkeit (Auslassungen)	3.6 (5)	2.1 (2.4)	3.3 (2.5)	2.7 (2.3)	3.52	.073	0.02	.904	0.59	.448
Gedächtnis										
CVLT (Lernsumme)	51.9 (8.6)	58 (10.7)	55.6 (6.5)	62.2 (9.1)	15.39	.001**	1.19	.286	0.03	.863
CVLT (Abruf kurzfristig)	11.7 (1.8)	12.4 (2.3)	11.8 (2.6)	13.1 (2)	3.96	.059	0.25	.624	0.32	.579
CVLT (Abruf kurzfristig)	11.7 (2.1)	13.4 (2.1)	11.4 (3.1)	13.3 (2.1)	10.7	.003**	0.09	.760	0.01	.911
Exekutive Funktionen										
Arbeitsgedächtnis (Auslassungen)	3.1 (2.1)	1.7 (1.7)	4.4 (1.8)	4.2 (1.7)	3.38	.079	9.73	.005**	1.95	.176
Kogn. Flexibilität (Fehler)	2.1 (2.6)	0.9 (1.1)	1.8 (1.7)	1.9 (1.2)	1.50	.233	0.43	.521	2.09	.161
Stroop Interferenz Lesen	109 (88)	132 (92)	199 (111)	165 (78)	0.11	.747	3.13	.090	2.83	.106
Stroop Interferenz Benennen	188 (207)	248 (234)	122 (94)	111 (124)	1.18	.290	1.78	.195	2.47	.130
Tower of London	6.4 (1.9)	8.4 (3.1)	5.9 (2)	5.4 (2.7)	1.38	.252	5.10	.034*	3.32	.082



Intervention:

Vergleich der Veränderung der Stimmung und des Funktionsniveaus (Prä-Post) bei der Trainingsgruppe und der Kontrollgruppe

	BP (Training) N=16		BP (Kontrollen) N=10		2x2 Varianzanalyse mit Messwiederholung					
	Prä M (SD)	Post M (SD)	Prä M (SD)	Post M (SD)	Zeit (df=1,22)		Gruppe (df=1,22)		Zeit*Gruppe (df=1,22)	
					F	p	F	p	F	p
Stimmungsratings										
MADRS	7.9 (2.7)	4.9 (2.3)	6.1 (2.9)	6 (2.9)	4.09	.054	0.25	.622	3.58	.071
BDI-II	8.6 (5.2)	7 (4.5)	5.6 (4.9)	4.6 (3.9)	1.83	.190	2.4	.135	0.05	.822
MADRS Schlaf	2 (1.2)	1.6 (1.2)	2 (1.1)	1.7 (0.9)	4.45	.045*	0.03	.875	0.15	.697
YMRS	0.75 (0.9)	0.75 (0.8)	0.7 (1.6)	0.8 (1)	0.02	.879	0.00	1.00	0.02	.879
Funktionsniveau										
GAF	71.4 (10.9)	77.8 (5.1)	73 (13.9)	79.5 (12.1)	14.9	.001**	0.18	.673	0.00	.985
Mini-ICF-App	10.1 (3.8)	8.6 (3.5)	8.1 (3.3)	7.9 (3.8)	2.03	.168	1.01	.326	1.16	.293
WHOQL-Bref-Globalwert	61.6 (17.9)	62.5 (18.8)	68.1 (9.1)	62.3 (24.8)	0.06	.802	0.45	.508	0.22	.642
FLEI Gesamtwert	55.8 (25.9)	55.7 (25.3)	39.7 (27)	54.1 (26.9)	1.81	.192	0.79	.382	1.51	.233



Intervention:

Gemittelten Aktivierung in der zuvor definierten Region of Interest:

Veränderungen des oxygenierten Hämoglobins (O_2Hb) während der Bedingungen (shift vs. no-shift) der CogShift Aufgabe.

