

Kognitive forstyrrelser efter depression er invaliderende

Anja Friis Elliott^{1,2}, Morten Dvoracek Hell^{1,2}, Abigail Sheldrick-Michel² & Bent Nielsen²

STATUSARTIKEL

1) Klinisk Institut, Syddansk Universitet Odense

2) Psykiatrisk Afdeling, Odense Universitetshospital

Ugeskr Læger
2016;178:V05160316

Depression er en af de hyppigst forekommende psykiske sygdomme, og 3-4% af den danske befolkning lider af depression [1]. Endvidere er livstidsprævalensen estimeret til 17-18% [2]. Sygdommen har stor betydning for den fremtidige arbejdsevne og livskvalitet [3]. En essentiel faktor ved arbejdsevne og livskvalitet er kognitive færdigheder, som ofte er forstyrret under og efter en depression. Disse forstyrrelser kan være en sårbarhedsfaktor for selve udviklingen af depression, men det er også påvist, at de kognitive forstyrrelser kan være udløst af depression og forværres ved gentagne sygdomsepisoder [4].

Det skelnes mellem kognitive forstyrrelse, der er til stede under selve depressionen og bedres, når stemningslejet normaliseres, og kognitive forstyrrelser, som kan persistere efter en færdigbehandlet depression [5]. De sidstnævnte forstyrrelser kan bevirke, at patienterne har svært ved at fungere i hverdagen derhjemme og på arbejdspladsen [6]. Det er dog forskelligt fra patient til patient, om der er vedvarende kognitive forstyrrelser efter depressionen, og hvor svære de er.

I dag foregår 90% af al diagnostik og behandling af patienter med depression hos de praktiserende læger [7]. Det er derfor vigtigt, at læger generelt har kendskab til de nævnte forhold og til, hvilke muligheder der findes for specifikt at identificere og forbedre de kognitive funktioner hos patienter med remitteret depression.

FAKTABOKS

- ▶ Patienter med depression kan have kognitive forstyrrelser, som kan forsætte selv efter remission af de depressive symptomer.
- ▶ Kognitive forstyrrelser hos patienter med depression kan påvirke deres sociale og arbejdsmæssige funktion i en negativ grad.
- ▶ Det er muligt, at antidepressiv medicin har en lille positiv effekt på kognitive funktioner under en depression. Den lader ikke til at have en effekt på kognitive funktioner efter remission af de depressive symptomer.
- ▶ Kognitiv computertræning og psykoedukation kan benyttes til at forbedre de kognitive funktioner hos patienter med depression.

IDENTIFICERING AF PATIENTER MED KOGNITIVE VANSKELIGHEDER

Der forskel på kognitive forstyrrelser ved henholdsvis unipolar depression og bipolar depression. Patienter med en bipolar depression har f.eks. dårligere eksekutiv funktion end patienter med unipolar depression. I denne artikel er fokus på kognitive forstyrrelser, der ses i forbindelse med remitteret unipolær depression. Kognitive forstyrrelser bør identificeres, efter at stemningslejet er normaliseret, så det er vedvarende kognitive forstyrrelser, der findes. Man skal være særlig opmærksom på at teste patienter, som har haft en svær depression, mange tidligere episoder og patienter, som er ældre, da disse grupper har en øget risiko for kognitive forstyrrelser [4, 8, 9].

I almen praksis kan man få en ide om, hvorvidt patienter har kognitive forstyrrelser ved at spørge, om de ofte glemmer aftaler eller ting, har svært ved at overskue situationer eller let bliver distraheret.

Mini-Mental State Examination er kendt blandt klinikere og bliver ofte benyttet til detektering af kognitive forstyrrelser, men testen har en lav sensitivitet for patienter, der har forstyrrelser i forbindelse med depression [10]. Neurokognitivt testbatteri er et godt objektive måleredskab, men det skal udføres af en psykolog. Det anvendte testbatteriet bør omfatte de hyppigste kognitive forstyrrelser, som ses ved depression (**Tabel 1**). Det er urealistisk at anvende et neurokognitivt testbatteri i f.eks. almen praksis, da det er både dyrt og ressourcekrævende.

Alternativt kan man benytte to screeningsinstrumenter, der er oversat til dansk og oprindeligt er udviklet til at teste kognitive forstyrrelser hos patienter med bipolar lidelse, men nu er undersøgt hos patienter med unipolar depression [12]. Det ene er Screen Cognitive Impairment in Psychiatry (SCIP-D), der er en *rating scale*, som lægen skal udfylde – det er derfor et mål for objektive kognitive funktioner. Screeningsredskabet er en god, valid metode til detektering af kognitive forstyrrelser (**Tabel 2**). Det kræver et par timers oplæring at kunne anvende SCIP-D.

Det andet screeningsinstrument er Cognitive Complaints in Bipolar Disorder Rating Assessment (COBRA), som er et selvrapporterings spørgeskema, der udfyldes af patienten selv, og derfor afspejler vedkom-

mendes egen holdning til kognitive forstyrrelser. Det korrelerer fint med andre subjektive spørgeskemaer [12]. Der er en manglende korrelation mellem SCIP-D og COBRA. Den manglende korrelation mellem subjektiv og objektiv vurdering af kognitive funktioner kan skyldes, at patienterne pga. manglende selvtilid vurderer deres kognitive funktion dårligere, end den egentlig er.

KOGNITIVE FORSTYRRELSE PÅVIRKER LIVSKVALITET OG ARBEJDE

Undersøgelser viser, at kognitive forstyrrelser i forbindelse med depression fører til nedsat psykosocial funktion [15]. Det viser sig ligeledes, at selv efter normalisering af stemningslejet har vedvarende kognitive forstyrrelser en negativ indflydelse på livskvaliteten [16]. For selv med bedring i depressionssymptomerne kan det være svært for den enkelte at overskue sociale situationer med mange mennesker, hvor der stilles store krav til opmærksom og fleksibel tænkning. Når disse evner er nedsat, skal der overkompenseres, hvilket kan resultere i udmattelse. Kognitive funktioner spiller derfor en vigtig rolle i muligheden for at vende tilbage til hverdagen efter en depression. Ligeledes ses det, at patienter med depression har længere sygemeldingsperioder end andre patientgrupper, f.eks. patientgrupper med alkohol- og stofmisbrug, angst, somatoforme tilstande og personlighedsforstyrrelser [17]. Samtidig er der uoverensstemmelse mellem, hvornår patienterne er i bedring med deres depressive symptomer, og hvornår de vender tilbage til arbejdet. En årsag til dette kan være vedvarende kognitive forstyrrelser [17]. Når patienterne vender tilbage til deres arbejde, forventes det ofte, at de skal præstere på samme niveau, som før de blev syge. Det er dog ikke en rimelig forventning, da de længe efter, at depressionen er overstået, kan have kognitive vanskeligheder. For høje forventninger, som ikke indfries, kan føre til frustration og lavt selvværd. Det er pvist, at jo værre de kognitive vanskeligheder er, jo dårligere er arbejdsproduktiviteten [18].

TABEL 1

Kognitive funktioner, som ofte er forringet ved depression [11].

Opmærksomhed
Hukommelse
Psykomotorisk tempo
Eksekutiv funktion, herunder:
Planlægning
Beslutningstagning
Problemløsning
Ræsonnement
Begrebsdannelse
Selvovervågning
Kognitiv fleksibilitet

ANTIDEPRESSIVAS PÅVIRKNING AF KOGNITIVE FUNKTIONER

Officielt er der ikke godkendt lægemidler til behandling af kognitive forstyrrelser associeret med depression, men det er alligevel i høj grad blevet undersøgt.

Tricykliske antidepressiva (TCA) som f.eks. clomipramin er kendt for at påvirke de kognitive funktioner pga. den antikolinerge effekt. Det kan dog være svært at afgøre, om det er medicinen eller depressionen, der medvirker til de kognitive forstyrrelser.

Selektive serotoninoptagelseshæmmere (SSRI)- og serotonin- og noradrenalingenoptagelseshæmmere (SNRI)-præparater har sammenlignet med placebo tendens til at forbedre de kognitive forstyrrelser hos patienter med igangværende depression. Dette er et af resultaterne fra en metaanalyse fra 2014, hvor man undersøgte duloxetine, reboxetin, paroxetin og citalopram [19].

Et forholdsvis nyt præparat, vortioxetin, har tendens til gavnlige effekt på kognitive funktioner under en depression [20]. Stoffet anbefales dog ikke af Institut for Rationel Farmakoterapi som førstevalg ved depression, pga. den beskedne antidepressive effekt

TABEL 2

Screeningsinstrument	Type	Kognitive domæner	Sensitivitet og specificitet for objektive kognitive vanskeligheder	Screeningsinstrumenterne Screen Cognitive Impairment in Psychiatry (SCIP-D) og Cognitive Complaints in Bipolar Disorder Rating Assessment (COBRA) [12-14].
SCIP-D	Rating scale med 5 subtest, som læge eller fagperson kan udføre på < 20 min. efter oplæring	Sammenlagt score for hukommelse, eksekutive funktioner og psykomotorisk tempo	83% og 79% ^a	
COBRA	Selvurderingsskema til måling af subjektive kognitive vanskeligheder	Samlet score ud fra 16 spørgsmål om kognitive vanskeligheder, som dækker over hukommelse, eksekutive funktioner, psykomotorisk tempo og opmærksomhed	65% og 68% ^b	

a) Cut-off-score < 74; b) Cut-off-score > 13.

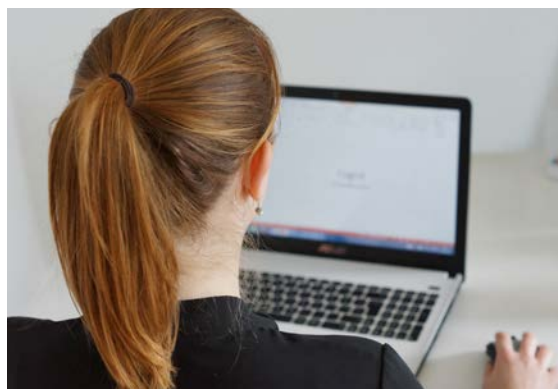
TABEL 3

Oversigt over programmer med kognitiv computertræning.

Program	Sprog	Website	Indhold
Cognifit	Engelsk	https://www.cognifit.com/	Onlinegenoptræningsprogram af kognitive funktioner Programmet er individuelt tilpasset på sværhedsgraden, så det måler, hvilke kognitive domæner patienterne klarer sig dårligst på, derefter trænes disse områder mest [23]
Alcor	Engelsk	Softwarepakke, ikke tilgængelig online	Programmet har 2 træningsspor, hhv. Serie Game og Goose Game I Serie Game skal patienten fremkalde det bogstav eller tal, som følger i en serie I Goose Games skal patienten lave matematiske opgaver I begge øvelser reguleres sværhedsgraden ved rigtige og forkerte svar samt i forhold til arbejdstempo Yderligere er der i øvelserne indlagt forskellige hints, som ligeledes regulerer sværhedsgraden [24]
PSSCogReHab	Engelsk	www.psychological-software.com/psscogrehab.html	Programmet indeholder 5 softwarepakker, som er rettet mod at træne 4 kognitive domæner: opmærksomhed, verbalhukommelse, psykomotorisk tempo og eksekutive funktioner Patienterne starter med øvelser i 1 domæne og arbejder sig op til komplekse opgaveløsninger på tværs af domænerne Sværhedsgraden stiger i takt med arbejdstempo og antal fejl [25]
NEAR	Engelsk	Softwarepakke, ikke tilgængelig online	Programmet er udviklet specifikt til psykiatriske patienter, og sværhedsgraden stiger i takt med forbedrede kompetencer Det er individuelt tilpasset, hvis man f.eks. har interesse for biler, vil det være trafikopgaver, som skal løses Patienterne laver øvelser på computeren af 2 omgange, herefter mødes de i grupper på 6, hvor man diskuterer anvendeligheden af opgaverne i hverdagsituationer Personale er påkrævet og skal uddannes for at kunne gennemføre programmet [26]
Professionel hjernetræning Pro	Dansk	http://dk.scientificbraintrainingpro.eu/	Det eneste af programmerne, der er oversat til dansk Består af interaktive spil og er specielt designet til målrettet stimulation af centrale kognitive funktioner Programmet giver feedback, umiddelbart efter at patienten har afsluttet en øvelse [27]

Modsat ovenstående fund er der også blevet lavet et studie, hvor man har undersøgt patienter med depression i remission. I dette studie fandt man, at TCA, SNRI og SSRI havde kognitive forstyrrelser som bivirkning, og man fandt samtidig, at TCA bidrog til dårligere eksekutiv funktion end SSRI og SNRI [21].

Det er således ikke muligt at komme med en endelig konklusion på, om antidepressiv medicin har en gavnlig effekt på kognitive forstyrrelser. Man kan forestille sig, at antidepressiva kan hjælpe mod kognitive forstyrrelser under selve depressionen, i takt med at de depressive symptomer også bedes. Det er mere usikkert, om medicinen har nogen effekt på de kognitive forstyrrelser efter endt depression.



Kognitiv computertræning kan forbedre kognitive forstyrrelser.

AKTUELLE BEHANDLMULIGHEDER

Kognitive funktioner kan forbedres ved kognitiv computertræning. Det er vigtigt, at den kognitive computertræning er tilrettelagt individuelt, alt efter hvilke kognitive funktioner patienten oplever vanskeligheder med, da den påviste effekt hænger sammen med træning af det specifikke område [22]. Der er udviklet flere forskellige programmer til formålet, hvoraf Professionel Hjernetræning Pro er den eneste, der er oversat til dansk (Tabel 3).

I en metaanalyse af ni studier har man for nylig opgjort effekten af brugen af kognitiv computertræning. Der sås en signifikant forbedring af det daglige funktionsniveau (Hedges $g = 0,48$) og de kognitive funktioner opmærksomhed (Hedges $g = 0,67$), arbejdshukommelse (Hedges $g = 0,72$) og global funktion (Hedges $g = 1,05$) [28]. Ud af de ni studier målte man i syv en forbedring af de kognitive funktioner under en depression, men i to studier havde man målt hos patienter, der var i remission for deres depression. I begge disse studier fandt man en forbedring af de kognitive forstyrrelser ved benyttelse af kognitiv computertræning.

Det tyder på, at kognitiv genoptræning med fysisk træning som tillægsbehandling yderligere bedrer de kognitive forstyrrelser. Der ses særligt en forbedring af psykomotorisk tempo, hukommelse og indlæringssevne [29]. Psykoedukation kan også bruges til behandling af kognitive forstyrrelser. Det er vigtigt for patienterne at

vide, at de ikke er dovne og dumme, men i stedet lider af kognitive forstyrrelser.

Dette understøttes af et studie, hvor man undersøgte kombineret psykoedukation og kognitiv computertræning. En gruppe patienter, der var over 45 år og havde haft tidligere tilfælde af depression, oplevede signifikant bedring i indlæringssevne og hukommelse. Psykoedukationen omhandlede sund livsstil for at opretholde gode kognitive funktioner og rådgivning om de forskellige typer af kognitive funktioner samt behandlingsmuligheder for kognitive forstyrrelser [25].

KONKLUSION

Efter endt depression kan patienterne stadig opleve kognitive forstyrrelser. Disse kan bekræftes ved hjælp af det danskoversatte screeningsinstrument SCIP-D. Det er vigtigt at behandle de kognitive forstyrrelser, da de kan medføre forringet social- og arbejdsmæssig funktion. Antidepressiva alene kan ikke reducere de kognitive vanskeligheder, hvorfor der er behov for anden behandling, såsom kognitiv computertræning og psykoedukation. Der kan forsøges med fysisk træning som tillægsbehandling til kognitiv computertræning.

SUMMARY

Anja Friis Elliott, Morten Dvoracek Hell, Abigail Sheldrick-Michel & Bent Nielsen:

Cognitive impairment after depression leads to disability
Ugeskr Læger 2016;178:V05160316

Cognitive impairment plays a crucial role in the course of depression and often persists after remission, which leads to considerable socio-occupational disability. In detecting cognitive deficits, the Danish translation of the Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry has proven useful. No current pharmacotherapy has been approved for treating cognitive dysfunction in depression, but selective serotonin reuptake inhibitors may have beneficial effects. Cognitive computer training and psychoeducation are promising in the treatment of cognitive impairment associated with depression.

KORRESPONDANCE: Anja Friis Elliott. E-mail: anjaelliott@hotmail.com

ANTAGET: 23. august 2016

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 7. november 2016

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Kessing LV, Bukh JD. Depression. Ugeskr Læger 2014;167:1470-3.
2. Videbech P, Bonde A, Damsbo N et al. Referenceprogram for unipolar depression hos voksne. Sundhedsstyrelsen, 2007.
3. Ferrari AJ, Charlson FJ, Norman RE et al. Burden of depressive disorders by country, sex, age, and year: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. PLoS Med 2013;10:e1001547.
4. Harvey PO, Le Bastard G, Pochon JB et al. Executive functions and updating of the contents of working memory in unipolar depression. J Psychiatr Res 2004;38:567-76.
5. Hasselbalch BJ, Knorr U, Kessing LV. Cognitive impairment in the remitted state of unipolar depressive disorder: a systematic review. J Affect Disord 2011;134:20-31.
6. Bruun LM, Videbech P. Kognitive forstyrrelser ved depression - betydning for behandling og prognose. Ugeskr Læger 2007;169:1459-62.

7. Depression – en folkesygdom der skal behandles? DSI, Institut for Sundhedsvæsen, 1999.
8. Boeker H, Schulze J, Richter A et al. Sustained cognitive impairments after clinical recovery of severe depression. J Nerv Ment Dis 2012;200:773-6.
9. Thomas AJ, Gallagher P, Robinson LJ. A comparison of neurocognitive impairment in younger and older adults with major depression. Psychol Med 2009;39:725-33.
10. Rajii TK, Mirenda D, Meulsant BH et al. The MMSE is not an adequate screening cognitive instrument in studies of late-life depression. J Psychiatr Res 2009;43:1-6.
11. Millan MJ, Agid Y, Brüne M et al. Cognitive dysfunction in psychiatric disorders: characteristics causes and the quest for improved therapy. Nat Rev Drug Discov 2012;11:141-68.
12. Ott CV, Bjertrup AJ, Jensen JH et al. Screening for cognitive dysfunction in unipolar depression: validation and evaluation of objective and subjective tools. J Affect Disord 2016;190:607-15.
13. Jensen JH, Støttrup MM, Nayberg E et al. Optimising screening for cognitive dysfunction in bipolar disorder: validation and evaluation of objective and subjective tools. J Affect Disord 2015;187:10-9.
14. Rosa AR, Mercadé C, Sánchez-Moreno J et al. Validity and reliability of a rating scale on subjective cognitive deficits in bipolar disorder (COBRA). J Affect Disord 2013;150:29-36.
15. Evans VC, Iverson GL, Yatham LN et al. The relationship between neurocognitive and psychosocial functioning in major depressive disorder: a systematic review. J Clin Psychiatry 2014;75:1359-70.
16. Shimizu Y, Kitagawa N, Mitsui N et al. Neurocognitive impairments and quality of life in unemployed patients with remitted major depressive disorder. Psychiatry Res 2013;210:913-8.
17. Soegaard HJ. Prevalence and effect of detecting common mental disorders in long-term sickness absence. Syddansk Universitet, 2015.
18. Kim JM, Chalem Y, di Nicola S et al. A cross-sectional study of functional disabilities and perceived cognitive dysfunction in patients with major depressive disorder in South Korea: The PERFORM-K study. Psychiatry Res 2016;239:353-61.
19. Keefe RSE, McClintock SM, Roth RM et al. Cognitive effects of pharmacotherapy for major depressive disorder: a systematic review. J Clin Psychiatry 2014;75:864-76.
20. McIntyre RS, Lophaven S, Olsen CK. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of vortioxetine on cognitive function in depressed adults. Int J Neuropsychopharmacol 2014;17:1557-67.
21. Nagane A, Baba H, Nakano Y et al. Comparative study of cognitive impairment between medicated and medication-free patients with remitted major depression: class-specific influence by tricyclic antidepressants and newer antidepressants. Psychiatry Res 2014;218:101-5.
22. Gade A, Gerlach C, Starrfelt R et al. Klinisk neuropsykologi. 1. udg. Frydenlund, 2009.
23. Peretz C, Korczyn AD, Shatil E et al. Computer-based, personalized cognitive training versus classical computer games: a randomized double-blind prospective trial of cognitive stimulation. Neuroepidemiology 2011;36:91-9.
24. Alvarez LM, Cortés Sotres JF, León SO et al. Computer program in the treatment for major depression and cognitive impairment in university students. Comput Human Behav 2008;24:816-26.
25. Naismith SL, Diamond K, Carter PE et al. Enhancing memory in late-life depression: the effects of a combined psychoeducation and cognitive training program. Am J Geriatr Psychiatry 2011;19:240-8.
26. Elgamal S, McKinnon MC, Ramakrishnan K et al. Successful computer-assisted cognitive remediation therapy in patients with unipolar depression: a proof of principle study. Psychol Med 2007;37:1229-38.
27. DiMauro J, Genova M, Tolin DF et al. Cognitive remediation for neuropsychological impairment in hoarding disorder: a pilot study. J Obsessive Compuls Relat Disord 2014;3:132-8.
28. Motter JN, Pimontel MA, Rindskopf D et al. Computerized cognitive training and functional recovery in major depressive disorder: a meta-analysis. J Affect Disord 2016;189:184-91.
29. Oertel-Knöchel V, Mehler P, Thiel C et al. Effects of aerobic exercise on cognitive performance and individual psychopathology in depressive and schizophrenia patients. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2014;264:589-604.