

Aus dem Fachbereich Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

betreut am
Zentrum der Neurologie und Neurochirurgie
Klinik für Neurologie
Direktor: Prof. Dr. med. Helmuth Steinmetz

**Untersuchung des visuellen Arbeitsgedächtnisses bipolarer
Patienten – neuronale Korrelate von Enkodierungs-, Halte- und
Abrufphase**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Esther Dahle

aus Langenhagen

Frankfurt am Main, 2020

Dekan: Prof. Dr. Stefan Zeuzem
Referent: Prof. Dr. med. Helmuth Steinmetz
Koreferent/in: Priv. Doz. Dr. Viola Oertel-Knöchel
Tag der mündlichen Prüfung: 21.07.2020

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	III
Zusammenfassung	VI
Abstract	VII
Abkürzungsverzeichnis	VIII
Abbildungsverzeichnis	X
Tabellenverzeichnis	XII
1 Einleitung	1
1.1 Bipolare Störung	1
1.1.1 Geschichtlicher Überblick	1
1.1.2 Erscheinungsbild der bipolaren Störung	2
1.1.3 Einteilung der bipolaren Störung nach ICD-10	6
1.1.4 Einteilung der bipolaren Störung nach DSM-IV	7
1.1.5 Behandlung der bipolaren Störung	8
1.1.6 Ätiologie der bipolaren Störung	12
1.2 Bipolare Störung und kognitive Funktionen	14
1.3 Grundlagen des menschlichen Gedächtnisses	14
1.3.1 Strukturelle Betrachtungsweise des Gedächtnisses	16
1.3.2 Prozedurale Betrachtungsweise des Gedächtnisses	17
1.3.3 Eigenschaften des Kurzzeitgedächtnisses	17
1.3.4 Einführung in das Arbeitsgedächtnis	19
1.3.5 Anatomische Äquivalente des Gedächtnisses	24
1.3.6 Das Arbeitsgedächtnis bei bipolaren Patienten	25
1.4 Herleitung der Fragestellung	27
2 Material und Methoden	29
2.1 Grundlagen der Magnetresonanztomographie	29

2.1.1	Aufbau des Tomographen	29
2.1.2	Kernspin und magnetisches Moment.....	30
2.1.3	Makroskopische Magnetisierung.....	30
2.1.4	Resonanz und Relaxation.....	31
2.1.5	Relaxationsmechanismus T1 und T2.....	32
2.1.6	MR-Bildgebung	34
2.1.7	Funktionelle MRT und BOLD-Effekt.....	34
2.2	Stichprobe.....	35
2.3	Datenerfassung.....	37
2.4	Psychopathologische Testverfahren	38
2.4.1	Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV (SKID II).....	38
2.4.2	Bech-Rafaelsen Manie Skala (BRMAS).....	39
2.4.3	Becks-Depressions-Inventar (BDI-II)	39
2.5	Mehrfach-Wortwahl-Test (MWT-B)	40
2.6	MATRICES Cognitive Consensus Testbatterie (MCCB) ¹⁰⁹	41
2.7	Medikation.....	43
2.8	Ablauf und Beschreibung der fMRT-Aufgabe.....	44
2.8.1	Kernspinsequenzen	45
2.8.2	Das experimentelle Design	45
2.9	Auswertung der Verhaltensdaten	48
2.10	Auswertung der fMRT-Daten	48
2.10.1	Vorverarbeitung der fMRT-Daten.....	49
2.10.2	Normalisierung der anatomischen Daten und Koregistrierung.	49
2.10.3	Ereigniskorrelierte Analyse der fMRT-Daten.....	50
3	Ergebnisse	52
3.1	Stichprobe.....	52
3.2	Ergebnisse der Verhaltensdaten	54

3.2.1	Individuelle Psychopathologie.....	54
3.2.2	Kognitive Leistungsfähigkeit und kristalline Intelligenz.....	55
3.2.3	Arbeitsgedächtnisaufgabe	56
3.2.4	Kovariaten.....	62
3.3	Ergebnisse der fMRT-Daten	65
3.3.1	Haupteffekte.....	65
3.3.2	Haupteffekte – Darstellung der einzelnen Bedingungen	70
3.3.3	Gruppenkontraste	80
3.3.4	Gruppenkontraste – Darstellung der einzelnen Bedingungen.....	83
4	Diskussion.....	91
4.1	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	91
4.1.1	Psychopathologie, kognitive Leistungsfähigkeit und Verhaltensdaten	91
4.1.2	Arbeitsgedächtnisaufgabe	92
4.1.3	Haupteffekte der fMRT-Aufgabe	93
4.1.4	Gruppenkontraste der fMRT-Aufgabe.....	96
4.2	Direkte Beantwortung der Hypothesen	99
4.3	Diskussion der Ergebnisse.....	100
4.3.1	Psychopathologie und Verhaltensdaten.....	100
4.3.2	Ergebnisse der Arbeitsgedächtnisaufgabe	102
4.3.3	Ergebnisse der funktionellen Magnetresonanztomographie	105
4.4	Limitierungen und Ausblicke	109
5	Literaturverzeichnis	114
6	Schriftliche Erklärung	128
7	Anhang.....	129

Zusammenfassung

In der durchgeführten Studie erfolgte die Untersuchung des visuellen Arbeitsgedächtnisses von bipolaren Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Es erfolgten bereits viele Untersuchungen an Patienten mit bipolarer Störung. Wird das Hauptaugenmerk auf die kognitiven Funktionen der Patienten gelegt, so konnte bereits in einigen Studien gezeigt werden, dass nicht nur in depressiver oder manischer, sondern auch in euthymer Stimmungslage kognitive Defizite vorliegen. Zur näheren Untersuchung der Funktionen des visuellen Arbeitsgedächtnisses der Patienten mit bipolarer Störung wurde daher eine fMRT-Untersuchung durchgeführt. Hier wurden Patienten, die an bipolarer Störung erkrankt sind, mit gesunden Kontrollen verglichen. Dabei wurden die bipolaren Patienten in euthymer Stimmungslage untersucht. Weder in Antwortrichtigkeit noch Reaktionsgeschwindigkeit konnte ein signifikanter Gruppenunterschied nachgewiesen werden. Außerdem wurde in der Untersuchung eine Differenzierung zwischen den einzelnen Phasen gemacht, die eine Gedächtnisinformation durchläuft. Bei diesen Phasen handelt es sich um Enkodierungs-, Halte- und Abrufphase. Hierbei konnten veränderte Aktivierungsmuster an diversen Hirnstrukturen der bipolaren Patienten dargestellt werden. Diese Veränderungen ziehen sich durch alle drei Phasen der Gedächtniskonsolidierung und können vor allem im präfrontalen Kortex nachgewiesen werden. Es handelt sich dabei vor allem um eine schwächere Aktivierung des präfrontalen Kortex (PFC) der bipolaren Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Unter anderem ist das Arbeitsgedächtnis im PFC lokalisiert. Diese Ergebnisse scheinen ein Hinweis dafür zu sein, dass bei den bipolaren Patienten neuronale Defizite im visuellen Arbeitsgedächtnis vorliegen.

Abstract

The aim of this work is a comparison of results of effects to visual working memory of patients with bipolar disorder compared to a control group of healthy people. There are a lot of studies focusing on cognitive deficits of patients with bipolar disorder. Those studies have shown cognitive deficits in manic or depressive phase of illness but these deficits also persist during euthymic mood. This work bases on a functional magnetic resonance imaging (fMRI) study of the visual working memory of patients with bipolar disorder while euthymic mood compared to a control group of regular healthy people. The results will show that there is no significant difference between both groups. Neither response rate nor reaction rate has changed significantly on group average. Incoming memory contents go through three different phases, called encoding, delay and retrieval which build bases of this study.

However, this study proves varying results of activation patterns of various brain structures of the patient group compared to control group. Bipolar disorder has effects on all three phases of memory consolidation. It can be proved primarily in prefrontal cortex (PFC) where working memory is localised.

Main reason is a weaker activation of the PFC compared to PFC of healthy control group. These results suggest that deficits in working memory exist in bipolar disorder

Abkürzungsverzeichnis

3D-MDEFT	3D modified driven equilibrium Fourier transform sequence
APFC	Anteriorer/ frontopolarer präfrontaler Kortex
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
BA	Brodman Areal
B ₀	Magnetfeld B ₀
BDI-II	Becks Depressions Inventar
BRMAS	Bech-Rafaelsen Manie Skala
BOLD-Signal	Blood Oxygenation Level Dependent Signal
BP	Bipolare Patienten
DLPFC	Dorsolateraler präfrontaler Kortex
DMN	Default Mode Network
DSM – IV	Diagnostic and Statistical Manual of mental Disorders, Version IV
EEG	Elektroencephalogramm
EPI	Echo Planar Imaging
FMPFC	Frontomedialer präfrontaler Kortex
fMRT	Funktionelles MRT
HF-Impuls	Hochfrequenzimpuls
HHA	Hypothalamus-Hypophysen-Achse
ICD – 10	Internationale Statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
ITI	Interstimulus Intervall
KON	Gesunde Kontrollen
LPFC	Lateraler präfrontaler Kortex
MCCB	MATRICES Cognitive Consensus Battery
M ₀	Makroskopische Magnetisierung
MRT	Magnetresonanztomograph/ Magnetresonanztomographie
M _{xy}	Transversale Magnetisierung
OFC	Orbitofrontaler Kortex
PFC	Präfrontaler Kortex

SKID	Strukturiertes klinisches Interview nach DSM-IV
SOA	Stimulus Onset Asynchrony
TE	Time Echo
VLPFC	Ventrolateraler präfrontaler Kortex

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1-1 Ätiologie der bipolaren Störung	13
Abbildung 1-2 Mehrspeichermodell nach Atkinson und Shiffrin, entnommen aus Gruber 2011	16
Abbildung 1-3 Arbeitsgedächtnismodell nach Baddeley und Hitch,.....	23
Abbildung 2-1 Kernspin und magnetisches Moment,	30
Abbildung 2-2 Kernspin und HF-Impuls, entnommen aus Schneider und Fink	31
Abbildung 2-3 Transversale Magnetisierung Mxy.....	31
Abbildung 2-4 Ausschlag des Spins in die xy-Ebene. Relaxationsbewegung in die z-Ebene. Entnommen aus Schneider und Fink	32
Abbildung 2-5 Ablauf der Arbeitsgedächtnisaufgabe.....	46
Abbildung 3-1 Liniendiagramm Antwortrichtigkeiten von Kontrollen und Patienten.....	58
Abbildung 3-2 Liniendiagramm Reaktionsgeschwindigkeiten von Kontrollen und Patienten	60
Abbildung 3-3 Haupteffekt Enkodierung SOA 100-800	66
Abbildung 3-4 Haupteffekt Haltephase SOA 100-800	67
Abbildung 3-5 Haupteffekt Abrufphase SOA 100-800	68
Abbildung 3-6 Haupteffekt Enkodierung SOA 100	71
Abbildung 3-7 Haupteffekt Enkodierung Encoding SOA 200	71
Abbildung 3-8 Haupteffekt Enkodierung SAO 400	72
Abbildung 3-9 Haupteffekt Enkodierung SOA 800	72
Abbildung 3-10 Haupteffekt Haltephase SAO 100	73
Abbildung 3-11 Haupteffekt Haltephase SAO 200	73
Abbildung 3-12 Haupteffekt Haltephase SAO 400	75
Abbildung 3-13 Haupteffekt Haltephase SAO 800	76
Abbildung 3-14 Haupteffekt Abrufphase SOA 100	78
Abbildung 3-15 Haupteffekt Abrufphase SOA 200	78
Abbildung 3-16 Haupteffekt Abrufphase SOA 400	78
Abbildung 3-17 Haupteffekt Abrufphase SOA 800	79
Abbildung 3-18 Gruppenkontrast Enkodierung SOA 100-800	80
Abbildung 3-19 Gruppenkontrast Haltephase SAO 100-800.....	81

Abbildung 3-20 Gruppenkontrast Abrufphase SOA 100-800.....	82
Abbildung 3-21 Gruppenkontrast Enkodierung SOA 100	84
Abbildung 3-22 Gruppenkontrast Enkodierung SOA 200	85
Abbildung 3-23 Gruppenkontrast Enkodierung SOA 400	85
Abbildung 3-24 Gruppenkontrast Enkodierung SOA 800	85
Abbildung 3-25 Gruppenkontrast Haltephase SOA 100	86
Abbildung 3-26 Gruppenkontrast Haltephase SOA 200	87
Abbildung 3-27 Gruppenkontrast Haltephase SOA 400	87
Abbildung 3-28 Gruppenkontrast Haltephase SOA 800	88
Abbildung 3-29 Gruppenkontrast Abrufphase SOA 100	89
Abbildung 3-30 Gruppenkontrast Abrufphase SOA 200	89
Abbildung 3-31 Gruppenkontrast Abrufphase SOA 400	90
Abbildung 3-32 Gruppenkontrast Abrufphase SOA 800	90

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Symptome einer Depressiven Episode nach ICD 10 ^{9,7}	3
Tabelle 2 Symptome einer manischen Episode nach ICD 10 ^{7,9,10}	4
Tabelle 3 Übersicht über Einteilung der Episoden der bipolaren Störung nach ICD-10,	6
Tabelle 4 Übersicht der Ausschlusskriterien	36
Tabelle 5 Übersicht über Versuchsteilnehmer	53
Tabelle 6 Übersicht BDI-II und BRMAS,	55
Tabelle 7 ANOVA: MCCB	56
Tabelle 8 ANOVA: Antwortrichtigkeit SAO 100-800	57
Tabelle 9 ANOVA: Reaktionsgeschwindigkeit, SAO 100-800, ohne Korrektur	59
Tabelle 10 ANOVA: Reaktionsgeschwindigkeit SOA 100-800	61
Tabelle 11 Test der Innersubjekteffekte	63
Tabelle 12 Test der Zwischensubjekteffekte	63
Tabelle 13 Test der Innersubjektéffekte,	64
Tabelle 14 Test der Zischensubjekteffekte	64
Tabelle 15 Haupteffekte während Encodierungsphase	66
Tabelle 16 Haupteffekte während Haltephase	68
Tabelle 17 Haupteffekte während Abrufphase	69
Tabelle 18 Übersicht Haltephase SOA 100 Haupteffekt	74
Tabelle 19 Übersicht Haltephase SOA 200 Haupteffekt	75
Tabelle 20 Übersicht Haltephase SOA 400 Haupteffekte	76
Tabelle 21 Übersicht Haltephase SAO 800 Haupteffekt	77
Tabelle 22 Übersicht Abrufphase SOA 100 Haupteffekt	79
Tabelle 23 Übersicht Enkodierung SOA 100-800 Gruppenkontrast	81
Tabelle 24 Übersicht Haltephase SOA 100-800 Gruppenkontrast	82
Tabelle 25 Übersicht Abrufphase SAO 100-800 Gruppenkontrast	83
Tabelle 26 Übersicht Enkodierung SOA 100 - 800 Haupteffekte	130
Tabelle 27 Übersicht Enkodierungsphase SAO 100-800 Gruppenkontraste..	131
Tabelle 28 Übersicht Haltephase SOA 100-800 Gruppenkontraste	134
Tabelle 29 Übersicht Abrufphase SOA 100-800 Gruppenkontraste	136

1 Einleitung

1.1 Bipolare Störung

1.1.1 Geschichtlicher Überblick

Die bipolare Störung ist eine Erkrankung, die bereits vor mehr als 2000 Jahren Beachtung fand. Schon in der alten Antike befassten sich die Gelehrten mit der Beschreibung dieses Krankheitsbildes.¹ Damals noch als ein Zusammenspiel von Manie und Melancholie bezeichnet, handelt es sich um eine der am frühesten beschriebenen Krankheiten der Menschheit.¹

Im 19. Jahrhundert befassten sich mehrere deutsche und französische Wissenschaftler mit der bipolaren Störung.² So wurde von Jean Pierre Falret der Begriff der „Folie Circulaire“ eingeführt.³ Falret beschrieb hier einen Zyklus von Depression, Manie und symptomfreien Intervallen unterschiedlichster Länge.³ Ein weiterer Wissenschaftler, der sich mit dem Störungsbild befasste, war Jules Baillarger. Er prägte den Begriff der „Folie à double forme“.⁴ Baillarger postulierte ein abwechselndes Auftreten von Manie und Melancholie, ohne dass es dazwischen ein symptomfreies Intervall gebe.⁴ In Deutschland beschäftigte sich im gleichen Zeitraum Emil Kraepelin mit der bipolaren Erkrankung. Kraepelin fasste alle affektiven Erkrankungen unter dem Begriff „manisch-depressives Irresein“ zusammen.⁵ Auch Karl Kahlbaum beschäftigte sich mit Manie und Melancholie. Er differenzierte zwischen „Dysthymie“, „Zyklothymie“, „Vesania circularis“ und „andere[n] Psychosen“.⁶ Im Verlauf der letzten zwei Jahrhunderte wurden noch weitere Versuche verschiedener Autoren unternommen, die bipolare Erkrankung hinreichend zu klassifizieren.¹

Heutzutage wird die bipolare Störung nach dem Klassifikationssystem des ICD-10 (International Classification of Diseases and Related Health Problems, deutsch: Internationale Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme der 10. Auflage⁷) eingeteilt. Die bipolare Störung wird den affektiven Störungen zugeteilt und läuft unter dem Code F31.⁷

1.1.2 Erscheinungsbild der bipolaren Störung

Die bipolare Störung zählt zu den affektiven Störungen. Diese zeigt sich entweder als uni- oder monopolar verlaufende Depression oder Manie beziehungsweise als bipolar verlaufende manisch-depressive Störung.^{8,9} Im Folgenden liegt der Fokus auf der bipolaren Störung.

Die Definition der bipolaren Störung nach ICD-10 lautet wie folgt:

„Hierbei handelt es sich um eine Störung, die durch wenigstens zwei Episoden charakterisiert ist, in denen Stimmung und Aktivitätsniveau des Betroffenen deutlich gestört sind. Diese Störung besteht einmal in gehobener Stimmung, vermehrtem Antrieb und Aktivität (Hypomanie oder Manie), dann wieder in einer Stimmungssenkung und vermindertem Antrieb und Aktivität (Depression).“⁹

Die bipolare Störung ist gekennzeichnet durch abgrenzbare, wechselnde Stimmungsauslenkungen, die Ausmaß und Dauer des Gesunden überschreiten.¹⁰ Die Stimmungsauslenkungen beinhalten auf der einen Seite die Manifestation einer Depression, auf der anderen Seite die Manifestation einer Hypomanie oder Manie. Die Lebenszeitprävalenz liegt bei 1%,¹⁰ wobei Frauen und Männer gleich häufig betroffen sind.¹⁰ Das mittlere Erkrankungsalter liegt zwischen dem 15. und 19. Lebensjahr.¹¹ Die Diagnose der bipolaren Erkrankung darf erst gestellt werden, nachdem sowohl mindestens eine manische als auch mindestens eine depressive Episode aufgetreten sind.^{7,8,2} In 60 – 80% der Fälle beginnt die bipolare Erkrankung mit einer depressiven Episode.^{12,13} Bis zum Eintreten einer manischen Episode liegen im Vorfeld häufig mehrere depressive Episoden.² Daher wird die Diagnose der bipolaren Erkrankung des Öfteren wesentlich später gestellt.² Werden die Betroffenen im Nachhinein nach ihren ersten Symptomen gefragt, ergibt sich das frühere Manifestationsalter.¹²

1.1.2.1 Depression

Um eine Depression zu diagnostizieren, müssen laut ICD-10 Symptome die in Tabelle 1 Symptome einer Depressiven Episode nach ICD 10^{9,7} aufgeführt werden auftreten und für mindestens zwei Wochen vorliegen.¹⁴

Symptome einer Depressiven Episode

Gedrückte Stimmung

Verminderter Antrieb und Aktivität

Verminderte Fähigkeit Freude zu empfinden

Interessenverlust

Konzentrationsschwierigkeiten

Niedriges Selbstwertgefühl

Beeinträchtigt Selbstvertrauen

Schuldgefühle

Wertlosigkeitsgefühle bis hin zu

Suizidgefahr

Somatische Symptome:

- gestörter Biorhythmus
 - Appetitminderung
 - Gewichtsverlust
 - Agitiertheit
 - Müdigkeit
 - Libidoverlust
-

Tabelle 1 Symptome einer Depressiven Episode nach ICD 10^{9,7}

Die oben genannten Symptome treten nicht immer alle gleichzeitig auf. Abhängig davon, wie viele Symptome beobachtet werden und wie stark der Patient durch sie beeinträchtigt wird, spricht man von einer leichten, mittleren, oder schweren Depression.⁹

Es kann sich um eine einzelne depressive Phase handeln, aber die Depression kann sich auch zu einer rezidivierenden unipolaren Depression entwickeln. Dritte Möglichkeit ist die Erstaussprägung einer bipolar affektiven Störung.⁸ Im Verlauf der Erkrankung dominieren die depressiven Episoden vorwiegend das Beschwerdebild⁸. Die richtige Diagnose zu stellen, gestaltet sich als schwierig. Daher sucht man nach „atypischen depressiven Symptomen“,^{8,9} die charakteristisch für die bipolare Erkrankung sein sollen.⁸ Zu diesen Symptomen zählen „vermehrter Appetit, emotionale Reagibilität und interpersonelle Sensitivität“.⁸

1.1.2.2 Manie

Unter dem Begriff Manie werden Stimmungsauslenkungen verstanden, bei denen der Antrieb und das Aktivitätsniveau inadäquat gesteigert sind.⁸ Weitere Symptome sind aus Tabelle 2 Symptome einer manischen Episode nach ICD 10^{7,9,10} zu entnehmen.

Symptome einer manischen Episode
Situationsinadäquat gehobene Stimmung
Überaktivität
Sorglose Heiterkeit
Auffallende körperliche und seelische Leistungsfähigkeit
Gesteigerte Geselligkeit
Rededrang
Übermäßige Vertraulichkeit
Gesteigerte Libido
Vermindertes Schlafbedürfnis
Aufmerksamkeitsdefizite mit starker Ablenkbarkeit
Größenideen
Verlust normaler sozialer Hemmungen
Übertriebener Optimismus

Tabelle 2 Symptome einer manischen Episode nach ICD 10^{7,9,10}

In Zuständen der Manie kommt es häufig zu einer Verschuldung und des Öfteren zu Gesetzesübertretungen der Betroffenen.¹⁰ Um eine Manie zu diagnostizieren müssen die Symptome für mindestens eine Woche vorliegen.¹⁴

Einer manischen Phase können sogenannte „Frühwarnzeichen“ vorausgehen.¹⁰ Dabei handelt es sich um leichte Veränderungen des Verhaltens. Insbesondere Veränderung von Sprechgeschwindigkeit und sozialer Interaktion sind hier vornehmlich zu beobachten. Auch der Appetit verändert sich und das Schlafbedürfnis sinkt.¹⁰ Häufiger beginnen die manischen Episoden allerdings abrupt. Sie halten zwischen zwei Wochen und vier bis fünf Monaten an.⁷

1.1.2.3 Hypomanie

Eine Hypomanie beschreibt eine Episode, in der der Stimmungszustand leicht gehoben ist.⁹ Die manischen Symptome sind noch nicht voll ausgeprägt und der Betroffene kann Alltag und Beruf noch in üblichem Maße ausüben.¹⁰ Antrieb und Aktivität sind bereits gesteigert, sodass die Betroffenen in diesem Zustand sehr produktiv und kreativ sind. Die Wach- und Arbeitszeit sind verlängert. Dieser Stimmungszustand wird von den Patienten häufig als „ideal“ empfunden.¹⁰

1.1.2.4 Manisch-depressive-Mischzustände

Bei manisch-depressiven Mischzuständen kommt es zu einem gleichzeitigen Auftreten von depressiven und manischen bzw. hypomanischen Episoden.² Bei diesem Störungsbild ist es auch möglich, dass sich die depressiven und manischen Symptome im Stundentakt abwechseln,⁸ die Stimmungszustände fluktuieren häufig und stark.¹⁰ Hierbei werden die Zeitvorgaben von einer Woche für die Manie und zwei Wochen für die Depression nicht erfüllt. Um diesen Zustand diagnostizieren zu dürfen, müssen die Symptome über einen Zeitraum von zwei Wochen vorliegen.⁹

1.1.2.5 Rapid-Cycling

Der Begriff „Rapid-Cycling“ beschreibt das schnelle Wechseln der Manie und Depression.⁸ Diese Diagnose wird gestellt, wenn innerhalb eines Jahres mindestens vier solcher Episoden auftreten. Dabei kann es zwischen den Episoden zu einer vollständigen Remission kommen, aber auch ein sprunghafter Wechsel der Polarität der Stimmung ist möglich.⁸ Dieses Störungsbild wird im ICD 10 unter „F31.81 sonstige bipolar affektive Störung mit schnellem Phasenwechsel“ kodiert.⁷

1.1.2.6 Episoden mit psychotischen Symptomen

Wenn schwere manische oder depressive Episoden vorliegen, sollte zusätzlich unterschieden werden, ob außerdem psychotische Episoden vorliegen. Hierunter werden zum Beispiel Wahnideen oder Halluzinationen verstanden. Dabei wird klar von den Wahnideen und Halluzinationen, wie sie bei der Schizophre-

nie auftreten, abgegrenzt. Es treten eher Größen-, Liebes-, Beziehungs-, oder Verfolgungswahn in einer manischen Episode, oder Schuld-, hypochondrischer, nihilistischer, Beziehungs- oder Verfolgungswahn in der depressiven Episode auf. Die Kodierung im ICD-10 erfolgt hier unter „F31.2 gegenwärtig manische Episode mit psychotischen Symptomen“ und „F31.5 gegenwärtig schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen“.⁷

1.1.3 Einteilung der bipolaren Störung nach ICD-10

Im Kodierungssystem des ICD-10 wird zwischen einer „bipolar affektiven Störung“ und „sonstigen bipolar affektiven Störungen“ differenziert.⁷ Dem gegenüber steht die Einteilung des DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders der vierten Version = DSM-IV). Hier wird neben der Bipolar-Typ-I-Störung auch eine Bipolar-Typ-II-Störung klassifiziert.¹⁵ Vor allem in Publikationen ist diese Einteilung geläufig.

F31 Bipolare affektive Störung	
	.0 gegenwärtig hypomanische Episode
	.1 gegenwärtig manische Episode ohne psychotische Symptome
	.2 gegenwärtig manische Episode mit psychotischen Symptomen
	.3 gegenwärtig leichte oder mittelgradige depressive Episode
	.4 gegenwärtig schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome
	.5 gegenwärtig schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen
	.6 gegenwärtig gemischte Episode
	.7 gegenwärtig remittiert
	.8 Sonstige bipolare affektive Störungen(Anhang I der ICD-10)
	.80 Bipolar II Störung
	.81 Mit schnellem Phasenwechsel (Rapid Cycling)
	.82 Rezidivierende manische Episoden
	.9 Nicht näher bezeichnete bipolare affektive Störung

Tabelle 3 Übersicht über Einteilung der Episoden der bipolaren Störung nach ICD-10,

entnommen aus der S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie bipolarer Störungen¹⁶

Dabei liegen nur wenige Unterschiede in den Diagnosekriterien in den beiden Klassifikationssystemen vor.¹⁶ Wobei beim DSM-IV teilweise sogar genauere und spezifischere Einteilungen möglich sind.¹⁶

Es folgt nun eine Übersicht über die Einteilung der bipolaren Störung, wie sie nach ICD -10 erfolgt. Einige Einteilungen wurden bereits in den vorherigen Abschnitten erwähnt. Hier soll nun eine Übersicht über die einzelnen Episoden erfolgen.

1.1.4 Einteilung der bipolaren Störung nach DSM-IV

Die folgenden Beschreibungen der beiden Haupteinteilungen der bipolaren Störungen nach DSM-IV dienen vor allem dem Verständnis. Im Weiteren dieser Arbeit werden auch die Begriffe von Bipolar-Typ-I-Störung oder Bipolar-Typ-II-Störung verwendet, wie sie in diversen Publikationen erwähnt werden. Eine genauere Unterscheidung zwischen den Störungen ist in dieser Arbeit allerdings nicht erfolgt.

1.1.4.1 Bipolar-Typ-I-Störung

Bei der Typ-I-Störung gibt es klar abgrenzbare depressive und manische Episoden. Dabei müssen mindestens eine manische und eine depressive Episode vorliegen, um die Diagnose der Typ-I-Störung stellen zu dürfen. Dieses Störungsbild wird als die „klassische Verlaufsform“¹⁰ bezeichnet. Zwischen den einzelnen Episoden liegt ein symptomfreies Intervall, in der die Stimmung der Patienten als normal eingestuft wird.

1.1.4.2 Bipolar-Typ-II-Störung

Bei diesem Störungsbild treten neben depressiven und zusätzlich hypomane Episoden auf.¹⁵ Die Ausprägung der depressiven Symptomatik ist dabei stärker und dominiert das Krankheitsbild.¹⁰ Eine voll ausgeprägte Manie entwickelt sich nicht. Die Hypomanen Episoden werden des Öfteren nicht als solche erkannt und müssen daher häufig retrospektiv diagnostiziert werden.¹⁰

1.1.5 Behandlung der bipolaren Störung

Zur Beschreibung der Behandlungsmöglichkeiten der bipolaren Störung wurde sich vor allem an der aktuellen AWMF-Leitlinie (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.) von 2019 orientiert.¹⁶

Bei der Behandlung der bipolaren Störung wird zwischen zwei Formen unterschieden: Akuttherapie und Phasenprophylaxe.¹⁶ Vorderholzer und Kollegen teilen die Phasenprophylaxe sogar noch weiter ein in Erhaltungstherapie und Rezidivprophylaxe.¹⁷ In den aktuellen Leitlinien findet sich folgende Formulierung zur Therapie der bipolaren Störung:

„Übergeordnetes Ziel einer jeden Behandlung muss die Aufrechterhaltung eines möglichst hohen psychosozialen Funktionsniveaus des Patienten sein, was dann wiederum in erheblichem Maße seine gesundheitsbezogene Lebensqualität bestimmt und die Möglichkeit adäquater sozialer Teilhabe wesentlich mitbestimmt.“¹⁶

Bei der Durchführung der Akuttherapie wird als primäres und kurzfristiges Ziel die Reduktion der (hypo)manischen oder depressiven Symptome angesehen.¹⁶

Je nach Ausprägung der Symptome erfolgt dieser Teil der Therapie im stationären, teilstationären oder ambulanten Setting.¹⁶ Dabei sind mittlerweile unterschiedliche Therapiemöglichkeiten etabliert. Diese reichen von Pharmakotherapie, über Psychotherapie und nicht-medikamentöse somatische Therapieverfahren (wie beispielsweise Lichttherapie oder Elektrokrampftherapie) bis hin zu Selbsthilfegruppen und unterstützende Therapieverfahren (wie Ergotherapie oder auch künstlerische Therapie).¹⁶ Die Akuttherapie muss so lange fortgeführt werden, wie die Krankheitsphase unbehandelt gedauert hätte.¹⁷ Ansonsten ist es möglich, dass die Symptome wieder auftreten.¹⁷

Im Anschluss daran erfolgt die Phasenprophylaxe. Mit diesem Therapieabschnitt wird nach circa sechs Monaten begonnen. Ziel dieses Therapieabschnitts ist es einen Rückfall in die vorangegangene Krankheitsphase zu verhindern.¹⁷ Mit Hilfe der Phasenprophylaxe sollen sowohl depressive als auch manische Phasen vorgebeugt und verhindert werden. Die Schwierigkeit in diesem Behandlungsabschnitt liegt darin, weder den einen noch den anderen Stimmungspol zu begünstigen.

1.1.5.1 Pharmakotherapie

Es können unterschiedliche Substanzklassen und Wirkstoffe zur Behandlung der bipolaren Störung verwendet werden. Dabei muss unter anderem bedacht werden, ob sich der Patient in einer (hypo)manischen oder depressiven Stimmungslage befindet. Ziel der Medikation ist es, den Patienten wieder in eine euthyme Stimmungslage zu bringen. Dementsprechend wird gerne der Begriff „Stimmungsstabilisierer“ verwendet. Dabei handelt es sich um eine sehr heterogene Gruppe an Medikamenten.¹⁶ In der AWMF-Leitlinie werden drei unterschiedliche Gruppen unterschieden: Antidepressiva, Stimmungsstabilisierer und atypische Neuroleptika.

Bei den Antidepressiva handelt es sich um eine Gruppe von Wirkstoffen, die primär bei der unipolaren Depression Anwendung findet und sekundär auch bei der bipolaren Störung angewendet wird.¹⁶ Hierzu zählen unter anderem: Amitriptylin, Citalopram, Doxepin, Duloxetin, Fluoxetin, Imipramin, Mianserin, Paroxetin, Sertralin, Trimipramin und Venlafaxin.¹⁶ In der Gruppe der Antidepressiva wird zwischen den trizyklischen Antidepressiva, selektive Noradrenalin-Wiederaufnahmeinhibitoren und selektive Serotonin-Wiederaufnahmeinhibitoren unterschieden.¹⁸ Das Wirkprofil liegt auf der Ebene der Neurotransmitter Serotonin, Dopamin und Noradrenalin (näheres dazu ab Kapitel 1.1.6).¹⁸

Zu den Stimmungsstabilisierern zählen neben Lithium auch Antikonvulsiva wie Carbamazepin, Valproinsäure und Lamotrigin.¹⁶ Lithium wird vor allem in der Behandlung der Manie gerne und oft angewendet. Ob es auch einen alleinigen Effekt auf die bipolare Störung hat, bleibt noch zu diskutieren. Die Anwender gehen davon aus, dass es zumindest stimmungsstabilisierende Eigenschaften hat und durch seine Anwendung andere Medikamente in geringerer Dosierung bereits eine gute Wirkung zeigen.¹⁹ Daher wird es eher in Kombination mit weiteren Medikamenten eingesetzt, auch weil es deren Wirkungsweise verstärken kann und zu deren Akkumulation führt.²⁰ Dabei ist man sich der genauen Wirkungsweise allerdings nicht endgültig sicher. Es gibt mittlerweile Forschungsergebnisse, dass Lithium an den Basalganglien wirkt und vor allem über verschiedene Enzyme in den Zellen wirkt.²¹ Eher einen kleiner Teil der Patienten profitiert durch eine alleinige Lithiummedikation.¹⁹ Die oben aufgeführten An-

tikonvulsiva finden ihre Anwendung vor allem in der Therapie der akuten Manie.¹⁶ Nach aktuellen Empfehlungen können sie auch als Monotherapie angewendet werden.¹⁶ Die Ebene der Wirkungsweise ist sehr heterogen. Allgemeines Ziel ist aber die Hemmung der neuronalen Erregbarkeit und Erregungsweiterleitung im zentralen Nervensystem.

Bei den atypischen Neuroletika verspricht man sich deren Wirkung durch ihre Wirkung auf Dopamin-Rezeptoren¹⁶ (näheres dazu in Kapitel 1.1.6). Zu dieser Gruppe zählen unter anderem: Amisulprid, Aripiprazol, Olanzapin, Sertindol, Quetiapin, Risperidon und Ziprasidon.¹⁶

Sowohl die Stimmungsstabilisierer als auch die atypischen Neuroleptika finden vor allem während manischer Stimmungslagen Anwendung.¹⁶

Als eine der häufigsten Nebenwirkungen all dieser Medikamente wird die Gewichtszunahme beschrieben. Dies macht die Therapie häufig sehr schwierig, da es als unangenehmer Nebeneffekt durch die Patienten empfunden wird.

1.1.5.2 Weitere Therapieverfahren

In diesem Abschnitt soll ein Überblick über die möglichen Therapieverfahren gegeben werden.

Neben der medikamentösen Therapie wird zusätzlich die Psychotherapie angewendet. Dabei wird nicht empfohlen dieses Therapiemodell als alleinige Therapieoption, sondern zusammen mit der medikamentösen Therapie anzuwenden.¹⁶ Als Therapieergänzung gibt es noch zusätzliche Möglichkeiten wie Ergotherapie, Sport oder Bewegung. Daneben sprechen andere Patienten eher auf künstlerische Therapien oder Körperarbeit an.¹⁶ Es sollte also in jedem Fall eine individuelle Therapieentscheidung erfolgen, da jeder Patient anders auf die angebotenen Therapiemöglichkeiten anspricht.

Ein wichtiger Punkt in der Psychotherapie ist die Unterstützung des Patienten in der eigenen Empfindung seiner Krankheit:

„Patienten mit einer Bipolaren Störung sind durch ihre Krankheitserfahrung und ihre emotionale Instabilität besonders leicht aus der Balance zu bringen, leicht kränkbar und in ihrem Selbstwert verletzt. Ihr Selbstkonzept ist oft instabil und sie orientieren sich bei der Selbsteinschätzung an anderen und fremden, eventuell überfordernden Maßstäben. Entsprechend sind sie für soziale Belastungen, mangelnde Struktur, Unregelmäßigkeiten und Unzuverlässigkeiten anfällig.“¹⁶

Die Psychotherapie wird grob unterteilt in Verhaltenstherapie, tiefenpsychologisch fundierte und analytische Psychotherapie.¹⁶

Ziel der Verhaltenstherapie ist, an der Wahrnehmung und Interpretation von Umwelt und Zukunft anzusetzen und die Art und Weise wie der Patient eben diese wahrnimmt oder interpretiert zu verändern. Im klinischen Alltag werden zu meist verhaltensbezogene und kognitive Therapiebausteine verwendet, um eine Verhaltensänderung zu bewirken.¹⁶

Bei der tiefenpsychologisch fundierten Therapie sollen dysfunktionale Beziehungsmuster, unbewusste Konflikte aber auch strukturelle Defizite verbessert werden¹⁶. Dabei wird eine therapeutische Beziehung aufgebaut, die dem Patienten Halt geben soll und eine „Ich-Spaltung“ ermöglichen soll.¹⁶ Der Patient soll lernen seine Handlungen und sein Verhalten zu reflektieren. Damit soll die Selbststeuerung des Patienten verbessert werden.¹⁶

Es werden dabei verschiedene Techniken angewandt, um den Patienten mit Hilfe der Psychotherapie einen Weg aus der Krankheit zu geben. Dazu gehören: Ressourcenaktivierung, Problemaktualisierung, Problembewältigung und Motivationale Klärung.¹⁶ Hierzu folgt ein Auszug aus den aktuellen Leitlinien:

„Ressourcenaktivierung: Individuelle Merkmale und Eigenschaften, die Patienten in die Therapie einbringen, werden als positive Ressourcen für das therapeutische Vorgehen genutzt. Psychotherapie nutzt also zur Problembewältigung vorhandene motivationale Bereitschaften und Fähigkeiten der Patienten.

Problemaktualisierung: Schwierigkeiten, die in der Therapie verändert werden sollen, werden durch psychotherapeutische Interventionen dem Patienten unmittelbar erfahrbar gemacht. Z. B. werden reale Situationen aufgesucht oder hergestellt (Verhaltenstherapie), Personen in die Therapie einbezogen, die an den Problemen beteiligt sind (u. a. Familien-, Paartherapie), oder die therapeutische Beziehung und die in ihr auftretenden Konflikte und Gefühle genutzt (psychodynamische/psychoanalytische Therapie und Gesprächspsychotherapie).

Problembewältigung: Patienten werden im Rahmen von Psychotherapie mit bewährten problemspezifischen Maßnahmen oder konfliktorientierten Beziehungsangeboten aktiv handelnd oder emotional verstehend darin unterstützt, positive Bewältigungserfahrungen im Umgang mit ihren Problemen im Sinne einer korrigierenden emotionalen Erfahrung zu machen.

Motivationale Klärung: Therapien fördern mit geeigneten Maßnahmen das Ziel, dass Patienten Einsichten in ihr konflikthafte Erleben und Verhalten gewinnen.“¹⁶

Es gibt noch viele weitere Therapieansätze, über deren Anwendung jeweils individuell zu entscheiden ist. Neben der alleinigen Therapie des Patienten, kann auch eine Therapie sinnvoll sein, die das persönliche Umfeld mit einbezieht. Hierbei kann es sich dann um Familien- oder Paartherapie handeln.¹⁶

Ein weiterer wichtiger Ansatz ist, den Patienten ausführlich über seine Erkrankung zu informieren. So soll er lernen, bereits kleine Warnhinweise zu erkennen

und auf sie möglicherweise mit entsprechenden Maßnahmen reagieren zu können.¹⁶ Ziel ist eine gute Compliance des Patienten zu erreichen, um so den größtmöglichen Therapieerfolg zu erzielen.¹⁶

1.1.6 Ätiologie der bipolaren Störung

Bis heute ist noch nicht eindeutig geklärt, wie es zum Auftreten einer bipolaren Störung kommt. Es wurden viele Studien durchgeführt, die diverse Erklärungsmöglichkeiten suchten. Momentan geht die Wissenschaft von einer multifaktoriellen Genese der bipolaren Störung aus. Dabei spielen sowohl molekularbiologische, als auch neuroanatomische Vorgänge eine Rolle. Auch psychosoziale Faktoren, das Auftreten negativer Stressoren und Life-Events (deutsch: Lebensereignisse) in der Kindheit sowie genetische Modelle haben ihren Einfluss auf die Krankheitsentstehung.²²⁻²⁵

Auf molekularer Ebene wird eine Dysfunktion der Hypothalamus-Hypophysen-Achse (HHA) diskutiert.²⁶ Dabei spielen laut Bielau und Kollegen diverse Neurotransmitter eine Rolle in der Überaktivierung der Hypophyse.²⁶ Als besonders stressig empfundene Episoden bewirken eine vermehrte Ausschüttung diverser Neurotransmitter, wie beispielsweise Noradrenalin, Serotonin, Cortison und Dopamin.²⁶ Diese stimulieren ihrerseits die HHA, was in einer vermehrten Ausschüttung von Cortisol, einem Stresshormon, endet.²⁶ Neben der stimulierenden Wirkung auf verschiedene Strukturen des Gehirns, gibt es auch wichtige hemmende Stoffe, deren Wirkungspotential verstärkt werden soll. Dazu zählen zum Beispiel Opioide, Substanz P und NO (Stickstoffmonoxid).²⁶ Das Missverhältnis dieser Substanzen bewirkt die gestörte Antwort auf Stressoren und somit eine erhöhte Anfälligkeit depressive Stimmungen zu entwickeln.²⁶

Auch auf intrazellulärer Ebene wird eine veränderte Signaltransduktion (Signalweiterverarbeitung) diskutiert.²⁶ Dabei kann es sich neben einer gestörten Signalweiterleitungen, aber auch um falsch aktivierte Genexpressionen in den neuronalen Zellen handeln.²⁶ Die Möglichkeiten einer Störung in den Zellen gehen also von Neurotransmittern und Neuropeptiden über Rezeptoren bis hin zu „second Messengern“ (Signalstoffe in der Zelle).²⁶

Auf neuroanatomischer Ebene haben einige postmortem Studien zeigen können, dass es vor allem an anteriorem Cingulum und Hippocampus zu Verände-

rungen der Neuroarchitektur kommt.²⁶ Dabei wurden hier eine verminderte Neuronenzahl oder auch reduzierte Neuronengröße festgestellt.²⁶ Vor allem im anterioren Cingulum wurde zusätzlich eine verminderte Anzahl von Gliazellen beobachtet.²⁶ Es wird eine dadurch bedingte Störung der metabolischen Prozesse und zusätzlich veränderte Durchblutung durch die Veränderung der Gliazellen diskutiert.²⁶

Als ein weiterer Aspekt wird eine beeinträchtigte Stressbewältigung bei bipolaren Patienten angesehen. Untersuchungen haben ergeben, dass Patienten, die im Vorfeld vielen negativen Life-Events ausgesetzt waren, schneller und eher in eine depressive Episode rutschen.²⁷ Außerdem wurde festgestellt, dass ein gehäuftes Auftreten negativer Stressoren mit dem Auslösen der bipolaren Störung assoziiert ist.²⁷ Je früher dabei die Person in ihrem Leben Stress erfährt, desto schlechter prägt sich dies auf ihre Fähigkeit aus, sich diesem entgegenzustellen.²⁷

Abbildung 1-1 soll einen Überblick über die oben beschriebenen Faktoren und deren Zusammenspiel geben.

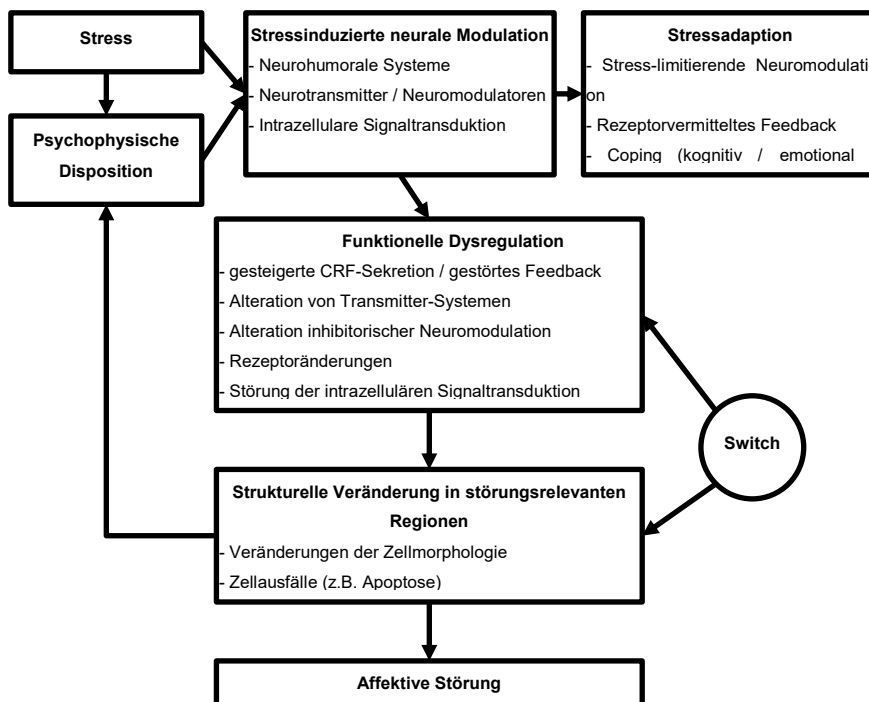


Abbildung 1-1 Ätiologie der bipolaren Störung

angelehnt an Bielau und Baumann²⁶, CRF= Corticotropin releasing Factor

1.2 Bipolare Störung und kognitive Funktionen

Während der Untersuchungen an Patienten mit bipolarer Störung konnte festgestellt werden, dass neben den Beeinträchtigungen der Stimmungslage, auch andere Beeinträchtigungen, zum Beispiel in Konzentrationsfähigkeit oder Aufmerksamkeit, vorliegen. Daher erfolgten weitere Untersuchungen an Patienten mit bipolarer Störung, die sich vor allem auf das Gedächtnis, diverse kognitive Bereiche und die daraus resultierenden Funktionseinschränkungen fokussierten. Die Ergebnisse dieser Studien beschreiben durchweg Einschränkungen unterschiedlichster kognitiver Domänen in der Patientengruppe.^{26,28-33}

So wurden beispielsweise von Dittmann und Kollegen Einschränkungen in Arbeitsgedächtnis, verbalem Lernen und exekutiven Funktionen gefunden.³³ Robinson und Kollegen untersuchten in einer Metaanalyse 26 Studien, die sich mit den kognitiven Funktionen von Patienten mit bipolarer Störung befassten.²⁸ In diesen Studien stach vor allem heraus, dass deutliche kognitive Defizite vor allem in exekutiven Funktionen und verbalem Lernen vorhanden sind.²⁸ Die Arbeitsgruppe um Martínez-Arán postulierte, dass diese kognitiven Beeinträchtigungen sogar in euthymer Stimmungslage weiterhin bestehen.³² Aus diesem Grunde wurde auch in dieser Studie das Augenmerk auf die kognitiven Leistungen der bipolaren Patienten gelegt. Interessant dabei wird die Verknüpfung der Untersuchung von kognitiven Funktionen und bildgebender Diagnostik sein. Damit wird der Versuch unternommen Hirnareale zu detektieren, die mit den Einschränkungen bei bipolaren Patienten in Verbindung gebracht werden können.

1.3 Grundlagen des menschlichen Gedächtnisses

Um die Auswirkungen der Beeinträchtigungen des Gedächtnisses besser erfassen zu können, soll zunächst auf die Grundlagen des menschlichen Gedächtnisses eingegangen werden. Zu Beginn werden die theoretischen Grundlagen näher beschrieben. Im Anschluss erfolgt eine Übertragung der beschriebenen Gedächtnisstrukturen auf die anatomischen Strukturen des menschlichen Gehirns. Außerdem soll ein Überblick über die bereits bekannten Beeinträchtigungen der kognitiven Leistungen der bipolaren Patienten geschaffen werden. Da in der Arbeitsaufgabe dieser Studie eine Untersuchung des Gedächtnisses der

bipolaren Patienten erfolgen soll, sollen die Grundlagen der späteren Überlegungen erörtert werden. Wichtig sind dabei die Prozesse, die ablaufen, während eine neue Gedächtnisinformation eintrifft um diese längerfristig nutzen zu können.

Unter dem Begriff „Gedächtnis“ werden Prozesse und Systeme verstanden, die dazu dienen Informationen abzuspeichern, aufzubewahren und wieder abzurufen, wenn die ursprüngliche Informationsquelle nicht mehr vorhanden ist.³⁴

In diesem Abschnitt soll näher auf den Aufbau des menschlichen Gedächtnisses, insbesondere des Arbeitsgedächtnisses, eingegangen werden.

Seit vielen Jahrtausenden beschäftigen sich Philosophen und seit einigen Jahrhunderten auch Wissenschaftler mit dem Aufbau und der Funktion des menschlichen Gedächtnisses.³⁵ Dabei ging es hauptsächlich um die theoretische Beschreibung der einzelnen Theorien. Noch vor wenigen Jahrzehnten standen wenige Methoden zur Verfügung, um das Gedächtnis genauer untersuchen zu können, weshalb man über den Ausfall gewisser Hirnregionen auf deren Funktion schloss³⁶ und somit die Lokalisation einzelner Strukturen dem Gehirn zuordnete.³⁶

Heutzutage gibt es allerdings diverse Möglichkeiten, das menschliche Gehirn und Gedächtnis zu untersuchen.³⁴ So kann mittels EEG vor allem die zeitliche Komponente mit hoher Auflösung untersucht werden. Mithilfe des funktionellen MRT wiederum lässt sich eine gute räumliche Auflösung erreichen.³⁴

Die Forschung erhielt dadurch in den letzten Jahrzehnten einen völlig neuen Zugang zum menschlichen Gehirn und seinen Gedächtnisprozessen.³⁴ Trotz dieses immensen Fortschritts in der Forschung, ist es bis heute immer noch wesentlich einfacher, die Funktion des menschlichen Gehirns in der Theorie zu erörtern. Die Forschung steht nun vor der Aufgabe, die Theorien, die im Laufe der letzten Jahrhunderte aufgestellt wurden, mit Hilfe der heutigen Untersuchungstechniken erneut in Frage zu stellen.³⁵

Im Folgenden sollen zum einen die theoretischen Überlegungen dargestellt werden. Zum anderen soll auch auf die Magnetresonanztomographie als Möglichkeit der Untersuchung von menschlichem Gehirn und gleichzeitig Gedächtnis eingegangen werden.

Im Laufe der Jahrzehnte des letzten Jahrhunderts entstanden zwei verschiedene Betrachtungsweisen mit denen sich das Gedächtnis beschreiben lässt: strukturell³⁷ und prozedural.³⁴

1.3.1 Strukturelle Betrachtungsweise des Gedächtnisses

Nach Atkinson und Shiffrin³⁷ wird das Gedächtnis strukturell in verschiedene Untersysteme eingeteilt: Sensorisches Gedächtnis, Kurzzeitgedächtnis und Langzeitgedächtnis. Diese Einteilung des Gedächtnisses wird „Mehrspeichermodell“ oder auch „modales Modell“ genannt.³⁷ Sie dient der strukturellen Einteilung des Gedächtnisses.³⁷ Hierbei werden eingehende Informationen sämtlicher Sinnesqualitäten (visuell, taktil, akustisch, usw.) im sensorischen Speicher erfasst und aufgenommen. Dessen Kapazität ist zwar sehr groß, aber auch sehr kurzlebig. Indem man seine Aufmerksamkeit auf spezifische Reize richtet, werden die entsprechenden Reize an das Kurzzeitgedächtnis, weitergeleitet.³⁷ Die Speicherkapazität des Kurzzeitgedächtnisses beträgt 7 +/- 2 Einheiten³⁸, welche auch „Chunks“ genannt werden. In diesem Teil des Gedächtnisses werden die aufgenommenen Informationen phonologisch codiert und entweder beibehalten oder wieder gelöscht und durch einen neuen Reiz ersetzt. Damit die Information nicht wieder verloren geht, bedarf es eines Prozesses, der sich „erhaltendes Wiederholen“ nennt (englisch: Rehearsal³⁹). Hitch und Kollegen vergleichen das Rehearsal mit einer „Inneren Stimme“ ist, die zu Merkendes immer wieder aufsagt.⁴⁰ Durch das Wiederholen kommt es zu einer Weiterleitung der Information ins Langzeitgedächtnis, wo Reize und Informationen dauerhaft abgespeichert werden (Abbildung 1-2).^{37,39}

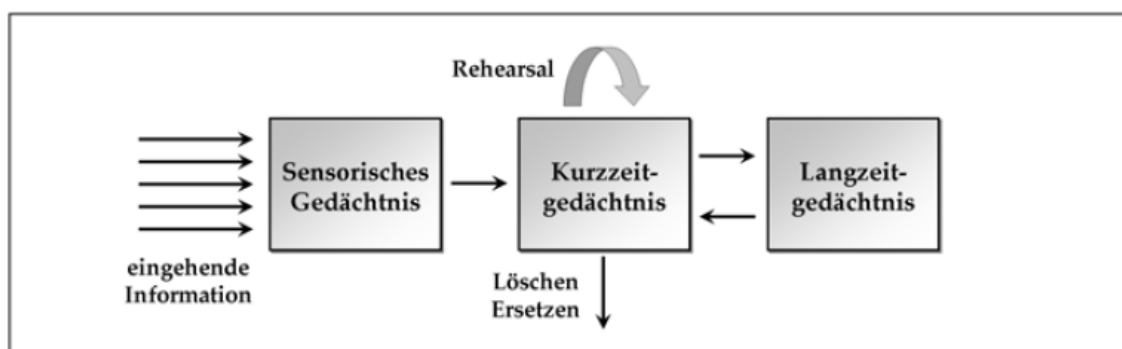


Abbildung 1-2 Mehrspeichermodell nach Atkinson und Shiffrin, entnommen aus Gruber 2011

1.3.2 Prozedurale Betrachtungsweise des Gedächtnisses

Eine weitere Betrachtungsweise des Gedächtnisses ist der prozedurale Ansatz. Dieser konzentriert sich nicht wie bei Atkinson und Shiffrin³⁷ auf den Aufbau des Gedächtnisses, sondern auf die Prozesse, die ablaufen, damit ein Gedächtnisinhalt abgespeichert wird.³⁴ Es werden drei Phasen unterschieden: (1) Enkodierung, (2) Retention und Konsolidierung und (3) Abruf.⁴¹ Unter Enkodierung versteht man das Abspeichern der Information. Darauf folgt das Aufrechterhalten der Information, was „Retention“ genannt wird. Gleichzeitig soll der neuronale Pfad gefestigt werden, auch „Konsolidierung“ genannt. Wichtig ist außerdem, dass die gespeicherte Information auch abgerufen werden kann. Dieser Prozess wird als „Abruf“ bezeichnet.³⁴

Die Theorie, dass sämtliche Informationen nur über das Kurzzeitgedächtnis mittels Rehearsal in das Langzeitgedächtnis gelangen können, wurde von Craik und Watkins in zwei Experimenten in Frage gestellt.⁴² Sie haben festgestellt, dass das Behalten von Informationen im Langzeitgedächtnis unabhängig von dem Prozess des Rehearsals im Kurzzeitgedächtnis ist.⁴² Als Stütze dieser Theorie wurden in Studien sowohl Patienten gefunden, deren Kurzzeitgedächtnis beeinträchtigt ist, ohne dass das Langzeitgedächtnis Mängel aufweist,⁴³ als auch Patienten, die nicht mehr auf ihr Langzeitgedächtnis zugreifen können, deren Kurzzeitgedächtnis aber noch intakt ist.⁴⁴

1.3.3 Eigenschaften des Kurzzeitgedächtnisses

In diesem Abschnitt soll näher auf die Eigenschaften des Kurzzeitgedächtnisses eingegangen werden. Dabei wird ein Augenmerk auf dessen Kapazität, der Dauer der Abspeicherung von Informationen und den Suchprozessen innerhalb dieses Gedächtnisses gelegt.

Um die Kapazität des Arbeitsgedächtnisses beschreiben zu können, wird sich des Begriffs der „Ziffernspanne“ bedient. Dabei handelt es sich um die Anzahl an Ziffern, die ein Proband noch fehlerlos wiedergeben kann. Miller gibt in seinen Versuchen diese Ziffernspanne als 7 +/- 2 Einheiten an.³⁸ Bei den meisten Menschen liegt die Kapazität des Kurzzeitgedächtnisses zwischen 5 und 9 Ein-

heiten. Dagegen spricht Cowan von einer kleineren Kapazität und postuliert eine Ziffernspanne zwischen 3 und 5 Einheiten.^{45,46} Cowan führt hierbei den Begriff der „Chunks“ für diese Einheiten ein.^{45,47}

Zur Darstellung der Haltedauer des Kurzzeitgedächtnisses sei auf den Versuch von Murdock verwiesen.⁴⁸ Hierbei sollten sich Probanden eine dreistellige Zahlenabfolge merken und diese nach einer gewissen Haltezeit (auch Retentionszeit genannt) reproduzieren. Während dieser Haltezeit mussten die Teilnehmer eine weitere Aufgabe lösen, welche das Rehearsal so weit wie möglich unterbinden sollte. Das Ergebnis dieser Studie zeigt, dass bei den meisten Teilnehmern nach einer Retentionszeit von 20 Sekunden ein Großteil der Informationen nicht mehr abrufbar war. Daraus folgt, dass das Kurzzeitgedächtnis die meisten Informationen ungefähr 20 Sekunden beibehält.⁴⁸

Zur Darstellung der Suchprozesse, die im Kurzzeitgedächtnis ablaufen, ist das sogenannte „Sternberg-Paradigma“ von Bedeutung.⁴⁹ Sternberg differenzierte zwischen zwei verschiedenen Suchprozessen: die serielle Suche und die parallele Suche.⁴⁹ Bei der seriellen Suche werden die Gedächtnisinhalte nacheinander überprüft, während bei der parallelen Suche der Gedächtnisinhalt als Gesamtes überprüft wird. Der Versuch, der von Sternberg durchgeführt wurde, beinhaltet eine Zahlenreihe, die sich die Versuchspersonen merken sollten.⁴⁹ Anschließend wurde eine einzelne Zahl genannt und die Teilnehmer sollten angeben, ob sich diese Zahl in besagter Zahlenreihe befindet oder nicht. Die Ergebnisse dieser Studie sprechen dabei für einen seriellen Suchprozess.⁴⁹ Sternberg hat in seinen Versuchen, die Zahlenreihe in seiner Länge variiert. Würde eine parallele Suche stattfinden, müsste die Antwortzeit der Probanden immer gleich lang sein, da der Vergleich der einzelnen Ziffern parallel abgelaufen wäre. Da sich aber die Reaktionszeit der Antworten immer verlängerte, je länger die zu merkende Ziffernfolge war, spricht dieses Ergebnis dafür, dass es sich um einen seriellen Suchprozess innerhalb des Kurzzeitgedächtnisses handelt.⁴⁹ Zusätzlich beobachtete Sternberg einen weiteren Effekt, der „erschöpfender Suchprozess“ genannt wird. Dieser Begriff bedeutet, dass immer alle Informationen im Kurzzeitgedächtnis überprüft werden, bevor die Entscheidung getroffen wird, ob, wie hier im Beispiel, die erfragte Ziffer in der zu lernenden Ziffernfolge vorhanden war. Sternberg vermutet hier, dass es länger dauern

würde, den Suchprozess abubrechen, als die Suche im Kurzzeitgedächtnis vollständig durchzuführen und alle Chunks zu überprüfen.⁴⁹

Des Weiteren haben Studien ergeben, dass auch das Langzeitgedächtnis Einfluss auf die Leistung des Kurzzeitgedächtnisses nimmt.³⁴ Eine Studie von Keppel und Underwood kam zu dem Ergebnis, dass bei Merkprozessen die Information, die bereits in Langzeitgedächtnis übergegangen ist, die Aufnahme neuer Information stört.⁵⁰ Die neuen Gedächtnisinhalte werden also schneller vergessen und die Retentionszeit des Kurzzeitgedächtnisses wird vom Langzeitgedächtnis mit beeinflusst.⁵⁰

1.3.4 Einführung in das Arbeitsgedächtnis

Je mehr sich die Forschung mit dem Gedächtnis beschäftigte, desto mehr wurde klar, dass das modale Modell von Atkinson und Shiffrin zur Beschreibung des Gedächtnisses nicht ausreichte.³⁶ Daher wurde der Begriff des „Arbeitsgedächtnisses“ von Baddeley und Hitch eingeführt.⁵¹ Die Autoren beschreiben hierbei ein komplexes und gleichzeitig flexibles System, dessen Hauptbestandteil die „zentrale Exekutive“ ist, die verschiedene „Sklavensysteme“ steuert.⁵¹ Während Baddeley und Hitch sich dabei vor allem mit dem strukturellen Aufbau des Arbeitsgedächtnisses befassten, legte Cowan sein Augenmerk auf die Funktionen des Arbeitsgedächtnisses.⁵² Cowan beschreibt das Arbeitsgedächtnis als „Modell der eingebetteten Prozesse“ (englisch: „Embedded-Process-Modell“).⁵² Bei ihm ist das Arbeitsgedächtnis ein Bestandteil des Langzeitgedächtnisses. Die Bestandteile, die zur Bearbeitung einer Aufgabe benötigt werden, werden bei Bedarf aktiviert und deren Gedächtnisinhalt somit verfügbar gemacht.⁵²

Nach Baddeley und Hitch ist das Arbeitsgedächtnis wie folgt aufgebaut: Hauptbestandteil ist die „zentrale Exekutive“, eine übergeordnete Kontrolleinheit.⁵¹ Sie initiiert und kontrolliert die Prozesse, die im Arbeitsgedächtnis ablaufen. Ihr untergeordnet sind zwei „Sklavensysteme“ (englisch: „Slave-Systems“): die phonologische Schleife (englisch: „phonological loop“) und der räumlich-visuelle Notizblock (englisch: „visuo-spatial sketchpad“) (siehe Abbildung 1-3). Die zentrale Exekutive legt die eingegangenen Informationen in die Sklavensysteme ab oder liest die Informationen aus ihnen aus. Gleichzeitig stellt die zentrale Exe-

kutive die Verbindung zum Langzeitgedächtnis her. Über sie werden neue Gedächtnisinhalte in das Langzeitgedächtnis überführt. Außerdem ist die zentrale Exekutive für Aufmerksamkeitsprozesse verantwortlich.⁵¹

1.3.4.1 Die phonologische Schleife

Die phonologische Schleife ist eines der von Baddeley postulierten Sklavensysteme.⁵¹ Die Aufgabe der phonologischen Schleife ist die Aufnahme von auditorischen und sprachlichen Informationen und deren Verarbeitung; ähnlich der sensorisch-auditorischen Aufnahme beim Kurzzeitgedächtnis.³⁶ Gelangen neue Informationen in dieses System, so kommen sie zunächst in den phonologischen Speicher. Aus diesem Speicher gehen die Informationen schnell wieder verloren, solange kein aktiver Prozess abläuft, der dafür sorgt, dass die Informationen aufrechterhalten werden.⁵¹ Dieser Prozess ist vergleichbar mit dem Rehearsal, welches schon Atkinson und Shiffrin einführten und von Baddeley übernommen wurde.⁵³ Das Rehearsal ist vergleichbar mit einer inneren Stimme, die die phonologische Information aufrechterhält.⁴⁰ Die phonologische Schleife kann in ihrer Leistung beeinträchtigt werden, indem man während eines Merkprozesses bestimmter Wörter, andere Wörter laut ausspricht. Dieser Effekt wird „artikulatorische Suppression“ genannt. Durch dieses Vorgehen, wird die Leistung des Arbeitsgedächtnisses stark gemindert, da zwei unterschiedliche Aufgaben die phonologische Schleife beanspruchen.⁵⁴

Zur Beschreibung der Kapazität der phonologischen Schleife sei auf eine Studie von Baddeley verwiesen, bei der festgestellt wurde, dass die Versuchspersonen, sich an eine Menge an Wörtern erinnern können, die sie innerhalb von 2 Sekunden

innerlich sprechen und mittels Rehearsal abspeichern konnten.⁵³ Dieses Experiment wird „Gedächtnisspannen-Experiment“ genannt.³⁴ Dabei wurde der sogenannte „Wortlängeneffekt“ beobachtet. Je kürzer die Wörter sind, desto mehr davon können in der phonologischen Schleife aufrechterhalten werden.⁵³ Umgekehrt, je länger das Wort ist, desto schwieriger ist der Merkprozess.⁵³

1.3.4.2 Der räumlich-visuelle Notizblock

Ein weiteres Subsystem ist der räumlich-visuelle Notizblock. In dieses System gelangen die visuellen Informationen. Dazu gehören zum einen die äußeren Wahrnehmungen, die über die Augen in das Gedächtnis gelangen, aber auch visuelle Vorstellungen des Gedächtnisses.⁵¹ Die Gedächtnisinhalte sind mit einem „mentalen Bild“ vergleichbar.³⁴ Die eingehenden Informationen werden unterschiedlich verarbeitet und klassifiziert. Dabei wird zwischen Objekteigenschaften wie Form und Farbe und den räumlichen Informationen der Objekte differenziert.^{51,54}

Die Kapazität des räumlich-visuellen Notizblocks wird von eben diesen zwei unterschiedlichen Betrachtungsweisen mit beeinflusst. Es werden nicht nur Informationen über die Lage eines Objektes in einem Raum gespeichert, sondern auch die Eigenschaften eben dieses Objektes, um es zuordnen zu können. Es wird also eine Fülle an Informationen aufgenommen. Untersuchungen ergaben daher, dass im räumlich-visuellen Notizblock bis zu vier Gegenstände mit unterschiedlichen und multiplen Eigenschaften abgespeichert werden können.⁵⁵ Diese Kapazität wird noch zusätzlich dadurch beeinträchtigt, was für Informationen über die Objekte gespeichert werden müssen. Je komplexer ein Gegenstand, desto mehr Kapazität beansprucht er für sich.⁵⁶

Um die Ergebnisse von Studien, die sich mit dem räumlich-visuellen Notizblock befassen, richtig deuten zu können, gewinnt der Begriff der „ortsbasierten Aufmerksamkeit“ an Bedeutung. Untersuchungen haben ergeben, dass Ortsinformationen leichter behalten werden, die im Fokus der Aufmerksamkeit lagen. Alle Gegenstände, die sich nicht in diesem Aufmerksamkeitsrahmen befinden, werden schlechter bis gar nicht erinnert.³⁴

Im Arbeitsgedächtnis werden die Informationen allerdings nicht nur aufrechterhalten, damit sie wieder abgerufen werden können. Die Informationen können zusätzlich innerhalb des Arbeitsgedächtnisses modifiziert und von einem Sklavensystem in das andere übertragen werden. Diese Aufgabe übernimmt die bereits zu Anfang beschriebene zentrale Exekutive.⁵¹ Studien zeigten außerdem, dass eine natürliche Tendenz besteht, visuell aufgenommene Informationen in einen phonologischen Code zu transformieren und somit in der phonolo-

gischen Schleife zu verarbeiten.⁵⁷ Einer der Gründe, weshalb die phonologische Schleife heute als Äquivalent für das Kurzzeitgedächtnis angesehen wird.⁵⁸ Um die Transformation der visuellen Informationen in einen phonologischen Code zu unterbinden, kann man die Tatsache nutzen, dass sich die beiden Sklavensysteme gegenseitig beeinflussen.⁵¹ Indem eine leichte verbale Aufgabe die phonologische Schleife blockiert, wird das Gedächtnis dazu forciert, den räumlich-visuellen Notizblock für visuelle Aufgaben zu nutzen. Vorteil dabei ist, dass die visuellen Aufgaben nun schneller gelöst werden.⁵⁷

1.3.4.3 Der episodische Puffer

In diesem Abschnitt soll abschließend geklärt werden, wie das Arbeitsgedächtnis auf das Langzeitgedächtnis zugreift. Der Begriff des episodischen Puffers wurde im Jahre 2000 nachträglich von Baddeley zu seinem Modell des Arbeitsgedächtnisses hinzugefügt.⁵⁹ Im Laufe der Zeit kristallisierte sich das Problem heraus, dass das Arbeitsgedächtnis nur effektiv arbeiten kann, wenn es Zugang zum Langzeitgedächtnis hat und von dort gezielt Informationen abrufen kann, um eine Aufgabe zu lösen.⁵⁹ In Abschnitt 1.3.1 wurde der Begriff „Chunks“ eingeführt. „Chunking“ beschreibt, den Vorgang, dass zu merkende Buchstaben, Wörter oder Zahlen eine kleine Gruppen gepackt werden, um sie sich besser merken zu können. Um dies zu bewerkstelligen, werden aus dem Langzeitgedächtnis zusätzliche Informationen bezogen und die einzelnen Buchstaben, Wörter oder Zahlen werden zu leichter merkenden Gruppen, den eben erwähnten Chunks, zusammengefügt.⁵⁹ Der Vorteil dieses Prozesses besteht darin, dass weniger zu merkende Chunks entstehen, als es zu merkende einzelne Begriffe sind.⁵⁹ In dem ursprünglich postulierten Modell von Baddeley und Hitch fand sich kein System, welches diese Aufgabe übernimmt⁶⁰ und wurde daher um den Begriff des episodischen Puffers erweitert. Bei ihm handelt es sich um ein System mit limitierter Kapazität, das für ein temporäres Halten von Informationen zuständig ist.^{59,60} Er stellt ein Verbindungssystem zwischen den zwei Sklavensystemen, der zentralen Exekutive und dem Langzeitgedächtnis dar (siehe Abbildung 1-3).⁶⁰ Aus all diesen Systemen erhält der episodische Puffer Gedächtnisinhalte unterschiedlichster Art und Codierung, die er integriert und verknüpft. Aus diesem Grund arbeitet der episodische Puffer mit einem multi-

modalen Code, um die verschiedenen Informationen zusammenfügen zu können.^{51,59} Diese Vorgehensweise erklärt laut Baddeley auch seine geringe Kapazität.⁵⁹ Wie auch die phonologische Schleife und der räumlich-visuelle Notizblock wird der episodische Puffer von der zentralen Exekutive aus gesteuert.⁵⁹ Durch seinen Zugriff auf das Langzeitgedächtnis hat er die Möglichkeit bereits vorhandene Gedächtnisinhalte zum Lösen von Arbeitsaufgaben zu nutzen.⁵⁹

Im Verlauf beschäftigten sich auch weitere Wissenschaftler mit dem Gedächtnis. Dabei wurden noch diverse andere Modelle erarbeitet. Cowan konnte hierbei die Theorie von Baddeley und Kollegen um weitere Aussagen erweitern. So war er der Annahme dass die Anzahl der Chunks, derer das Arbeitsgedächtnis fähig ist sie zu behalten nur bei vier liegt.^{45,47} Am grundlegenden Modell des Arbeitsgedächtnisses änderte sich bei ihm dabei jedoch nichts.

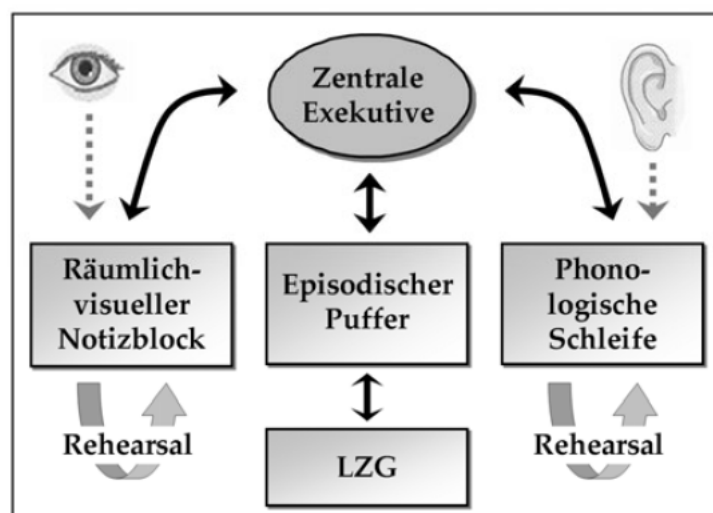


Abbildung 1-3 Arbeitsgedächtnismodell nach Baddeley und Hitch, entnommen aus Gruber, 2011

1.3.4.4 Sensorischer Speicher und Kurzzeitgedächtnis

Eingehende Informationen passieren zunächst das sensorische Gedächtnis. Die Informationshaltedauer ist hier sehr kurz. Nach Cowan wird hier zwischen zwei Phasen unterschieden: die „sensorische Phase“, mit einer Haltedauer von wenigen 100ms⁵² und eine zweite Phase, in der die Information bereits zu einem Teil für ungefähr 30 Sekunden archiviert wird.⁵² Der Stimulus wird dabei nicht als Nachbild, sondern eher als anschauliche Erinnerung behalten.⁵² Der sensorische Speicher hat eine unbegrenzte Kapazität, wohingegen das Kurz-

zeitgedächtnis eine begrenzte Kapazität aufweist.⁵² Auch die zeitliche Komponente des Kurzzeitgedächtnisses ist limitiert.⁵² Cowan argumentierte, dass die zweite Phase des sensorischen Speichers mit dem Kurzzeitgedächtnis übereinstimmt, da die Eigenschaften der beiden Systeme nahezu identisch sind.⁵²

1.3.5 Anatomische Äquivalente des Gedächtnisses

In den letzten Jahrzehnten erfolgten diverse Studien, um die einzelnen Gedächtnisstrukturen, welche von Baddeley und Kollegen beschrieben wurden, auch anatomisch zuordnen zu können. So wurden kognitive Tests mit neurologischer Bildgebung kombiniert, mit dem Ziel höhere kognitive Strukturen darzustellen.^{61,62} Dazu wurde vorwiegend die Magnetresonanztomographie verwendet (näheres dazu ab Kapitel 2.1 Grundlagen der Magnetresonanztomographie). Viele kognitive Funktionen stellten sich dabei als ein Zusammenspiel verschiedenster Gehirnregionen heraus.⁶¹

Der präfrontale Kortex (PFC) wurde als eine der wichtigsten Regionen für das Arbeitsgedächtnis identifiziert.⁶³⁻⁶⁵ Er scheint dabei eine aufgabenübergreifende Funktion einzunehmen, da er sowohl durch visuelle und räumliche, als auch durch verbale Stimuli aktiviert wird und in die Verarbeitung beider Informationen involviert ist.^{66,67} Betrachtet man das visuelle Arbeitsgedächtnis, so zeigt sich, dass der PFC hier eine entscheidende Rolle in der Verarbeitung von visuell-räumlichen Informationen spielt. Er ist dabei nicht nur für die Aufrechterhaltung der visuellen Informationen, sondern auch für ihre Manipulation verantwortlich.^{66,67} Eingehende Informationen erhält der PFC unter anderem durch Thalamus und die Basalganglien, aber auch von anderen Stellen des Neokortex.⁶⁸ Die Komplexität seiner Nervenfaserverschaltung kann eine Erklärung für seine vielfältigen Funktionen sein.⁶⁸ Der PFC kann in unterschiedliche Bereiche eingeteilt werden: dorsolateraler präfrontaler Kortex (DLPFC) (BA 9 und 49), lateraler präfrontaler Kortex (LPFC) (BA 47 und 12), ventrolateraler präfrontaler Kortex (VLPFC) (BA 45), orbitofrontaler Kortex (OFPFC) (BA 10, 11, Teile von BA 47 und 12, ventrale Anteile von BA 45), frontopolarer/anteriorer PFC (APFC) (BA 10), frontomedialer PFC (FMPFC) (BA 24 und 25), frontales Augenfeld (BA8) und Broca-Areal (BA 44).⁶⁸ Den unterschiedlichen Arealen konnten durch weitere Studien spezifischere Aufgaben zugeordnet werden.

Paulesu und Kollegen waren die ersten, denen es gelang, die anatomische Lage der phonologischen Schleife zu detektieren.⁶⁹ Diese repräsentiert sich auf der linken Hemisphäre auf den posterioren parietalen Kortex. Wobei hier unterschieden wird zwischen dem Rehearsal-System, welches auf dem Broca-Areal zugeordnet wird⁶⁹ und dem phonologischen Lager, welches auf den supramarginalen Gyrus lokalisiert zu sein scheint.⁶⁹

Dem visuellen Arbeitsgedächtnis konnten mehrere anatomische Strukturen zugeordnet werden. Zum einen finden sich Anteile im okzipitalen, dorsoparietalen und superiofrontalen Kortex. Diesen Arealen wird ein Anteil am Beibehalten der räumlichen Informationen während ihrer Verarbeitung zugeschrieben.⁷⁰ Auch im Sulcus frontalis superior konnte ein Anteil des visuellen Arbeitsgedächtnisses von Courtney und Kollegen nachgewiesen werden.⁷¹ Die Fähigkeit des visuellen Arbeitsgedächtnisses, die eingehenden Informationen abzuspeichern, hat primär nichts mit der Komplexität des Gegenstandes zu tun.⁷² Vielmehr geht es darum, was sich gemerkt werden soll, wie zum Beispiel Farben, Formen, geometrische Anordnungen, oder die Oberflächenbeschaffenheit des Gegenstandes.⁷² So wird die Aufmerksamkeit immer auf jenen für den Moment wichtigen Bereich gelenkt. Das Zusammenspiel zwischen visuellem Arbeitsgedächtnis und der gerichteten Aufmerksamkeit ist in diesem Falle entscheidend.⁷² Nach Chun und Kollegen ist es daher auch wichtig, dass die Aufmerksamkeit auf bestimmte Dinge gelenkt werden kann und keine Ablenkung durch Störfaktoren erfolgt, welche den Merkprozess ausschlaggebend stören würden.⁷² Weitere wichtige Hirnregionen die mit dem menschlichen Gedächtnis verbunden werden, sind das limbische System, Hippocampus und Amygdala.⁷³ In diesen Arealen soll die Gedächtniskonsolidierung lokalisiert sein.⁷³

1.3.6 Das Arbeitsgedächtnis bei bipolaren Patienten

Während der Literaturrecherche für die vorliegende Promotionsarbeit, konnten bisher nur einige wenige Arbeiten identifiziert werden, die sich explizit mit dem Arbeitsgedächtnis bei bipolaren Patienten befassen. Des Öfteren wurden dabei Vergleiche zwischen Patienten mit Schizophrenie, Patienten mit bipolarer Störung und gesunden Kontrollen oder auch erstgradigen Verwandten unternom-

men.^{29,63,74} Einige Studien unterschieden zusätzlich zwischen Bipolar I und Bipolar II.^{63,33}

Dabei zeichneten sich mehrere Studien ab, in denen das Sternberg-Paradigma (siehe Kapitel 1.3.3) und/oder ein sogenanntes n-Back-Task durchgeführt wurden.⁷⁵⁻⁷⁹ Dabei gleichen sich die Ergebnisse dieser Studien in ihrer Kernaussage, nämlich dass sich ein kognitives Defizit und veränderte Aktivierung gewisser Hirnareale nachweisen lassen.⁷⁵⁻⁷⁹

Dass ein kognitives Defizit bei Patienten mit bipolarer Störung vorliegt, egal in welcher Phase der Erkrankung (euthym, manisch, depressiv) sie sich gerade befinden, wurde bereits mit Hilfe diverser Studien untersucht und belegt.^{30,32,80-}

⁸² Dabei wurden psychokognitive Tests angewendet, ohne gleichzeitig eine Bildgebung des Gehirns zu unternehmen. In diesen Untersuchungen stellte sich eine Beeinträchtigung verschiedener Funktionen des Gehirns heraus: verbales Lernen, Arbeitsgedächtnis, exekutive Funktionen, psychomotorische Geschwindigkeit, Aufmerksamkeit, verbales und visuelles Gedächtnis.^{30,32,33,80}

Auch in den Studien, die die Gedächtnisfunktionen bipolarer Patienten mittels neuronaler Bildgebung untersuchten, zeigten sich ähnliche Ergebnisse. In diesen Untersuchungen konnten zusätzlich neben den kognitiven Funktionen auch die Aktivierungsmuster im menschlichen Gehirn untersucht werden. Wie bereits in Abschnitt 1.3.5 erwähnt, ist vor allem der präfrontale Kortex in die Gedächtnisfunktionen, auch in die des Arbeitsgedächtnisses, involviert.⁸³ Daher lag das Augenmerk vieler Studien auf der Untersuchung eben jener Region.

Die Ergebnisse der bisher durchgeführten Studien zeigten zum einen ein stärkeres BOLD-Signal (Blood oxygenation level dependent; näheres dazu siehe Kapitel 2.1.7 Funktionelle MRT und BOLD-Effekt) in verschiedenen Hirnarealen,^{63,74,77-79,84} zum anderen aber auch ein abgeschwächtes BOLD-Signal.⁸⁵⁻⁸⁷

Worin sich alle Studien allerdings einig sind, ist, dass es zu einer Veränderung der Arbeit und Funktion des Arbeitsgedächtnisses bei bipolaren Patienten kommt.

Zu den bisher beschriebenen Arealen gehören unter anderem folgende Bereiche: dorsolateraler und ventraler PFC, Insula, Putamen, Thalamus, Basalganglien, Cingulum, Posteriorer parietaler Kortex, medial frontaler Gyrus, supramarginaler Gyrus, frontale, temporale und auch parietale Kortices auf beiden Hemisphären.

1.4 Herleitung der Fragestellung

Die oben aufgeführten Studien haben unterschiedliche Aspekte des menschlichen Gehirns im Bezug zur bipolaren Störung untersucht.

Es wurden bereits Studien durchgeführt, in denen die Arbeitsgedächtnisleistung von gesunden Probanden und Patienten mit bipolarer Störung miteinander verglichen wurde. Dabei erfolgten bisher nur wenige Studien im funktionellen MRT zur Untersuchung des Arbeitsgedächtnisses von bipolaren Patienten. Noch weniger Studien gibt es mit einem direkten Vergleich zu gesunden Probanden. In den bisherigen Veröffentlichungen zeigten sich unterschiedliche Versuchsaufbauten (bipolare vs. Schizophrene, nur bipolare Patienten, bipolare Patienten vs. gesunde Kontrollen). Auch die Aufgabenstellungen unterscheiden sich. Es wurden hauptsächlich n-back-tasks und das Sternbergparadigma verwendet. Während der Recherche wurde eine Studie gefunden, die sich explizit mit dem Prozess des Encodings während einer Arbeitsgedächtnisaufgabe befasst.⁸⁷ McKenna und Kollegen untersuchten in ihrer Studie dabei das verbale Arbeitsgedächtnis.⁸⁷ Zwar wurde auch schon das visuelle Arbeitsgedächtnis untersucht, dabei lag das Hauptaugenmerk allerdings vor allem auf der allgemeinen Aktivierung während der Aufgabe.⁸⁵

Wie bereits in Abschnitt 1.3 erörtert, durchlaufen die eingehenden Informationen verschiedene Verarbeitungsstufen. Es wurde in während der Recherche zu dieser Promotionsarbeit nur eine Studie gefunden, die sich mit den einzelnen Abläufen während einer Arbeitsgedächtnisaufgabe (Enkodierung, Konsolidierung und Abruf) bei bipolaren Patienten befasst.⁸⁸ Dabei lag der Fokus auf dem verbalen Arbeitsgedächtnis.

Im Gegensatz dazu erfolgten bei gesunden Probanden bereits einige Studien, um zu verstehen, wie das Arbeitsgedächtnis arbeitet und wie verschiedene Informationen (visuell, akustisch, etc.) in unserem Gedächtnis verarbeitet werden. Mittlerweile gibt es eine ungefähre Vorstellung davon, wie die Prozesse bei gesunden Probanden ablaufen. Es stellt sich nun die Frage, ob jene Netzwerke und Hirnareale bei Bipolaren Patienten ähnlich miteinander kommunizieren können und ähnlich miteinander arbeiten, oder ob es andere Aktivierungen oder auch Deaktivierungen zu sehen gibt.⁷²

So wurde ein Paradigma erstellt, welches das visuelle Arbeitsgedächtnis von bipolaren Patienten mit denen von gesunden Probanden vergleichen soll. Hierbei orientierten wir uns an den Studien von Fuller und Vogel.⁸⁹ Es wurde in unserer Arbeitsgruppe bereits eine Studie mit dem gleichen Studiendesign an Patienten durchgeführt, welche an Schizophrenie erkrankt sind.⁹⁰ Das Studiendesign wurde für die hier durchgeführte Arbeit übernommen.

Wir stellen die These auf, dass sich die Arbeitsgedächtnisleistung von bipolaren Patienten signifikant schlechter darstellt, als die von gesunden Probanden. Wobei unser Hauptaugenmerk auf den Momenten der Konsolidierung und des Abrufes liegt.

Hypothesen:

1. Patienten mit bipolarer Störung zeigen während der Enkodierungsphase einer Arbeitsgedächtnisaufgabe veränderte zerebrale Aktivität im Vergleich zu gesunden Kontrollen.
2. Patienten mit bipolarer Störung zeigen während der Haltephase einer Gedächtnisinformation eine veränderte zerebrale Aktivierung im Vergleich zu gesunden Kontrollen.
3. Patienten mit bipolarer Störung zeigen im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden ein verändertes zerebrales Aktivierungsmuster während der Abrufphase einer Gedächtnisinformation.
4. Patienten mit bipolarer Störung zeigen eine verminderte Antwortrichtigkeit bei einer Gedächtnisaufgabe im Vergleich zu gesunden Kontrollen.
5. Patienten mit bipolarer Störung weisen eine verminderte Reaktionsgeschwindigkeit bei Beantwortung einer Gedächtnisaufgabe im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden auf.

2 Material und Methoden

2.1 Grundlagen der Magnetresonanztomographie

Die Untersuchung des Arbeitsgedächtnisses wird mit Hilfe der Magnetresonanztomographie (MRT) durchgeführt. Dieses Verfahren wurde im Jahre 1973 entwickelt⁹¹ und hat im Laufe der Zeit ein breites Anwendungsgebiet in der Medizin gefunden. Da es gänzlich ohne Röntgenstrahlung auskommt, bietet es einen wesentlichen strahlenschutztechnischen Vorteil gegenüber der Computertomographie.⁹² Seit einigen Jahren nutzt man das Verfahren der MRT, um funktionelle Untersuchungen am Gehirn vorzunehmen, auch als fMRT bezeichnet.⁹¹ Hierbei bedient man sich einer speziellen Aufnahmetechnik, die BOLD-fMRT genannt wird. Bei dieser Aufnahmetechnik nutzt man die Oxygenierungsgrade des Hämoglobins, um die Hirnaktivität abzubilden.⁹¹

2.1.1 Aufbau des Tomographen

Zur Untersuchung im Magnetresonanztomographen (auch Kernspintomograph genannt) wird der Proband in eine Röhre geschoben, die aus verschiedenen Komponenten zusammengebaut ist. Zur Untersuchung wird ein starkes Magnetfeld B_0 benötigt, welches mit Hilfe eines starken Stroms und einer Spule erzeugt wird.⁹³ Eine wichtige Komponente ist dabei die Homogenität des Magnetfeldes. Diese wird erreicht, in dem man diverse Korrekturspulen anbringt. Die Optimierung des Magnetfeldes wird als „shimming“ bezeichnet.⁹³ Zusätzlich gibt es drei Gradientenspulen. Sie sind in den drei Raumrichtungen x, y und z ausgerichtet, um so eine lineare Variation des Magnetfeldes in x-, y-, oder z-Richtung zu ermöglichen.⁹¹ Während der Messung werden sie schnell hintereinander ein- und wieder ausgeschaltet.⁹¹ Außerdem werden zur Bildgewinnung zwei Hochfrequenzspulen benötigt: eine Spule dient als Sende-, die andere als Empfangsspule.⁹³ Der gesamte Tomograph muss von äußeren Einflüssen abgeschirmt werden, da das zu messende Signal sehr klein ist.⁹¹ Dazu befindet sich das Gerät in einem Faraday'schen Käfig, der es von äußeren Einflüssen schützt, aber auch gleichzeitig das Magnetfeld außerhalb des Raumes schnell

zum Abklingen bringt.⁹¹ Außerhalb dieses Käfigs befindet sich eine PC-Kontrolleinheit, von der die einzelnen Spulen gesteuert werden.⁹¹

2.1.2 Kernspin und magnetisches Moment

Das Prinzip der MRT beruht auf der physikalischen Eigenschaft des Kerns eines jeden Atoms mit ungerader Kernladungszahl, einen Eigendrehimpuls zu haben (Kernspin oder auch Spin genannt).⁹⁴ Die Bewegung des Kerns ist vergleichbar mit einem Kreisel.⁹³ Die rotierende Masse hat eine Ladung und bildet so ein magnetisches Moment aus (siehe Abbildung 2-1).⁹³ Dieses Moment kann nun durch größere Magnetfelder beeinflusst werden.⁹³ Der Kern eines Wasserstoffatoms enthält nur ein Proton (H^+) und bildet so das größte magnetische Moment im Vergleich zu anderen Atomen.⁹⁴ Wasserstoff ist ein Bestandteil von Wasser, welches eine hohe Mobilität und ein ubiquitäres Vorkommen im menschlichen Gewebe aufweist.⁹⁴ Die verschiedenen Wasserkonzentrationen in unterschiedlichen Geweben sorgen dafür, dass bei der Bildgebung jedes Gewebe mit einer anderen Kontrastgebung abgebildet wird.⁹⁵

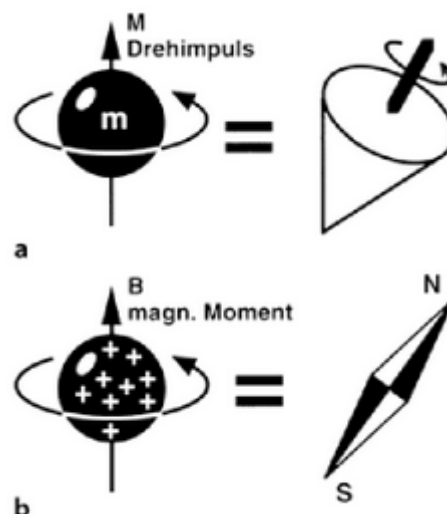


Abbildung 2-1 Kernspin und magnetisches Moment, entnommen aus Weishaupt

2.1.3 Makroskopische Magnetisierung

Wird nun der Körper in ein größeres Magnetfeld eingebracht, wie es bei der MRT-Untersuchung der Fall ist, so verändert sich die Rotationsachse der ein-

zelenen Spins entlang dieses Magnetfeldes (auch präzedieren genannt).⁹⁶ Die Präzessionsfrequenz, in der sich die Spins ausrichten, wird Lamor-Frequenz genannt⁹⁶ und ist proportional zur Feldstärke B_0 des Magnetfeldes.⁹³ Die Spins präzedieren entweder in paralleler oder in antiparalleler Ausrichtung zu B_0 . Wo bei eine parallele Ausrichtung energetisch günstiger ist, als eine antiparallele.⁹¹ Es bildet sich dabei eine minimale Polarisation der Spins.⁹¹ So entsteht ein messbares Gesamtmagnetfeld M_0 , auch makroskopische oder longitudinale Magnetisierung M_0 genannt.⁹¹ Die Feldrichtung des Magnetfeldes wird in einem dreidimensionalen Koordinatensystem als z-Richtung bezeichnet.⁹¹ So zeigt auch M_0 in z-Richtung.

2.1.4 Resonanz und Relaxation

Nachdem die Spins im Magnetfeld ihre neue Ausrichtung angenommen haben, wird nun ein Hochfrequenzimpuls (HF-Impuls) geschaltet, der ein Rotieren der Spins um 90° und deren Neuausrichtung in der x-y-Ebene bewirkt (siehe Abbildung 2-2).⁹¹

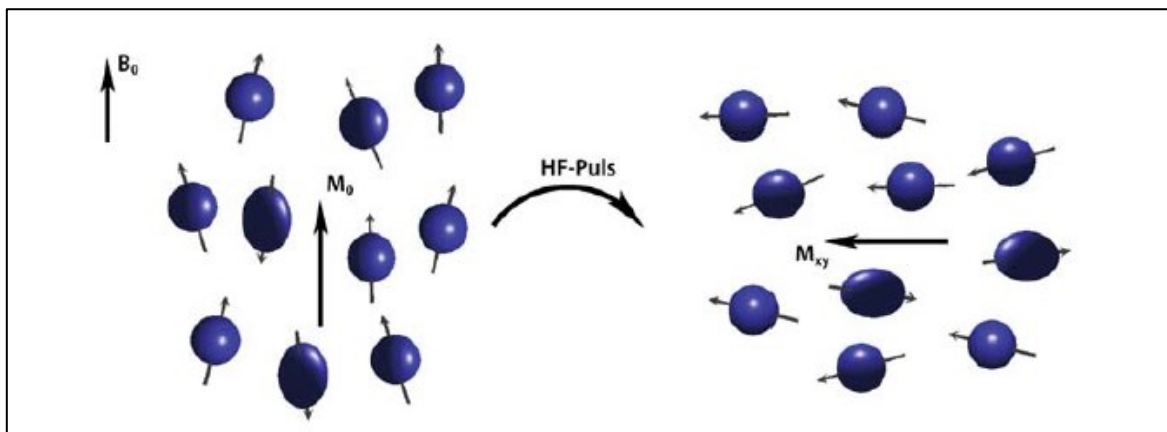


Abbildung 2-2 Kernspin und HF-Impuls, entnommen aus Schneider und Fink

Dadurch wird das Gesamtmagnetfeld M_0 in diese Ebene verlagert und nun "transversale Magnetisierung M_{xy} " genannt.⁹¹ M_{xy} rotiert in dieser Ebene mit seiner Lamor-Frequenz um die z-Achse. In einer Empfangsspule induziert M_{xy} eine Wechselspannung,⁹¹ die als MR-Signal gemessen wird (Siehe Abbildung 2-3).⁹³

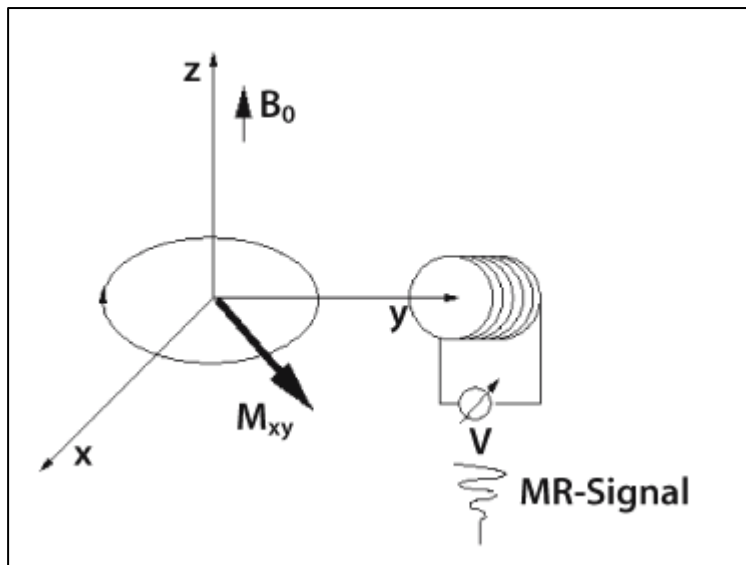


Abbildung 2-3 transversale Magnetisierung M_{xy}
 Rotieren um die z-Achse. Signalmessung um Empfangsspule.
 Entnommen aus Schneider und Fink

2.1.5 Relaxationsmechanismus T1 und T2

Sobald der HF-Impuls ausfällt, beginnen die Spins sich nach und nach wieder in z-Richtung zu reorientieren und begeben sich zurück in ihre ursprüngliche Gleichgewichtslage (siehe Abbildung 2-4). Diesen Vorgang nennt man Relaxation.⁹⁴ Dabei nimmt die makroskopische Magnetisierung in Richtung z-Achse zu und sinkt in Richtung x-y-Ebene ab.⁹¹ Damit nimmt auch die gemessene Wechselspannung in der Messspule weiter ab. Das MR-Signal wird wieder schwächer.⁹³

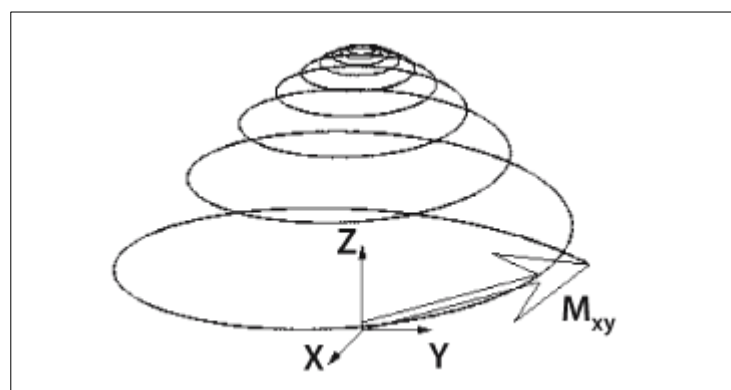


Abbildung 2-4 Ausschlag des Spins in die xy-Ebene. Relaxationsbewegung in die z-Ebene. Entnommen aus Schneider und Fink

Es werden unterschiedliche Relaxationsmechanismen beschrieben. Es wird unterschieden zwischen Longitudinalrelaxation T_1 und Transversalrelaxation T_2 . Dies sind zwei parallel stattfindende, voneinander unabhängige Vorgänge.⁹³ Bei der Longitudinalrelaxation nimmt nach Abschalten des HF-Impulses, die transversale Magnetisierung M_{xy} mit der Zeit wieder ab und gleichzeitig die longitudinale Magnetisierung M_0 zu.⁹³ Bei diesem Vorgang geben die Spins ihre Energie an die Umgebung, auch als „Gitter“ bezeichnet, ab. Ein weiterer Ausdruck für diesen Mechanismus ist daher „Spin-Gitter-Relaxation“.⁹¹ Jedes Gewebe besitzt eine spezifische T_1 -Zeit, also eine definierte Zeit, die es benötigt, um wieder eine vollständige longitudinale Magnetisierung zu bilden. Dank dieser spezifischen T_1 -Zeit, bilden sich die Gewebe mit unterschiedlichen Kontrasten ab.⁹³

Für die Transversalrelaxation ist ein anderes Phänomen nach dem HF-Impuls verantwortlich. Nach Einwirken des HF-Impulses liegen alle Spins in der x-y-Ebene vor. In diesem Moment befinden sich alle in der gleichen Phase von 0° . Man bezeichnet dies als Phasenkohärenz.⁹³ Allerdings stehen die einzelnen H^+ in Wechselwirkungen zueinander und beeinflussen sich gegenseitig, sodass die Phasenkohärenz also im Laufe der Zeit verloren geht, die Spins dephasieren.⁹⁴ Dadurch wird die Gesamtmagnetisierung M_{xy} immer kleiner. Bei diesem Prozess wird keine Energie freigesetzt. Da die Spins sich gegenseitig beeinflussen spricht man hier auch von „Spin-Spin-Relaxation“.⁹¹

Zusätzlich wird noch eine Relaxationszeit T_2^* beschrieben, welche durch eine Inhomogenität des Magnetfeldes B_0 bedingt ist. Diese Inhomogenität entsteht zum einen durch die Maschine und zum anderen durch die Gewebeeigenschaften des sich im Magnetfeld befindlichen Körpers.⁹³ Dadurch entsteht eine zusätzliche, schnellere Dephasierung vor allem an Stellen, an denen sich unterschiedliche Gewebe berühren. Diese Zeitkonstante ist schneller als T_2 und wird mit T_2^* bezeichnet. Mit Hilfe von T_2^* lassen sich also sensitiv Änderungen von Gewebeeigenschaften messen. Dieser Effekt wird vor allem beim sogenannten BOLD-Effekt genutzt, um funktionelle fMRT-Aufnahmen zu generieren.⁹¹

2.1.6 MR-Bildgebung

Nachdem das physikalische Prinzip hinter des MRTs erläutert wurde, muss nun geklärt werden wie es zu einem auswertbaren MRT-Bild kommt. Das in der Spule gemessene Signal enthält die Summe aller gemessenen Spins. Um nun ein Bild rekonstruieren zu können, müssen die Signale räumlich zugeordnet werden können.⁹⁷ Um das empfangene Signal einer bestimmten Körperregion zuordnen zu können, wird der Körper in viele kleine Schichten aufgeteilt, welche unabhängig voneinander angeregt werden können. Dazu wird zunächst eine Schicht gewählt und in dieser Schicht wird eine Ortskodierung der einzelnen Signale vorgenommen.⁹¹ Um ein dreidimensionales Bild zu erhalten, werden die Bildinformationen zu Voxeln zusammengefügt.⁹¹

2.1.7 Funktionelle MRT und BOLD-Effekt

Die funktionelle MRT (fMRT) dient der Darstellung neuronal aktiver Hirnareale.⁹² Dazu wird ein geeignetes Signal benötigt, mit Hilfe dessen man zwischen inaktiven und aktiven Hirnregionen unterscheiden kann. Hierbei bedient man sich des BOLD-Effekts (BOLD = blood oxygenation level dependent). Bei diesem Effekt nutzt man die unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften von oxygeniertem (sauerstoffreichem) und desoxygeniertem (sauerstoffarmem) Blut. Das im Hämoglobin befindliche Eisen besitzt im desoxygenierten Zustand eine paramagnetische Eigenschaft und präzediert in einem Magnetfeld mit einem hohem Spin.⁹⁸ Das desoxygenierte Hämoglobin bewirkt eine schnellere Dephasierung der Spins und erhöht somit die T2*-Relaxation.⁹⁹ In bestimmten Bereichen ist das resultierende MR-Signal nun schwächer als in der Umgebung, in der die Dephasierung nicht stattfindet.⁹⁹ In neuronal aktivierten Hirnregionen kommt es zum Einen zu einer stärkeren Sauerstoffausschöpfung,⁹³ gleichzeitig wird aber auch der Blutfluss in diesen Regionen erhöht,⁹⁹ sodass es in der Summe zu einem Überangebot von oxygeniertem Blut kommt.⁹¹ Die Erhöhung der Blutversorgung geschieht mit einer Latenzzeit von ca. 4sec.⁹¹ Oxygeniertes Hämoglobin bewirkt eine Verlängerung der T2*-Relaxation und damit auch eine Verstärkung des MR-Signals in den betroffenen Voxeln.⁹¹ Es kommt so zu einem Anstieg des gesamten MR-Signals.⁹² Nach dieser Aktivie-

rungsphase, fällt das MR-Signal wieder rasch ab. Mit der Zeit kommt es wieder zu einem Gleichgewicht von oxygeniertem und desoxygeniertem Blut.⁹¹

Die zu messenden Signalveränderungen sind alle sehr gering. Weshalb alle Schichten mehrere Male aufgenommen werden müssen.⁹³ Danach wird für jedes Voxel ermittelt, ob ein bestimmter Schwellenwert erreicht wird, der für eine Aktivierung in jenem Areal steht. Ist dies der Fall, wird die Stelle auf einer Aktivierungskarte markiert. Diese Aktivierungskarte wird dann über eine anatomische Aufnahme gelegt, um die neuronal aktiven Stellen identifizieren zu können.⁹³

2.2 Stichprobe

In der durchgeführten Studie wurden insgesamt 76 Personen untersucht. Davon 35 gesunde Kontrollen (KON) und 41 Patienten mit bipolarer Störung (BP). Von den Studienteilnehmern mit bipolarer Störung wurden 8 aufgrund der Ausschlusskriterien nicht im MRT gemessen. Diese Teilnehmer absolvierten die Arbeitsgedächtnisaufgabe am PC. Von den restlichen 27 Patienten wurden 4 weitere aufgrund von Messfehlern und fehlerhaften Datensätzen ausgeschlossen. Somit ergibt sich eine Patientenstichprobe von $n=23$. Die Auswahl der Patienten konnte nicht randomisiert erfolgen, sodass die Kontrollgruppe der Patientengruppe parallelisiert wurde. Die zwei Gruppen weisen keinen signifikanten Unterschied bezüglich Alter oder weiterer demographischer Merkmale auf. Es wurden entsprechend 23 Kontrollen ausgewählt.

Die Diagnose der bipolaren Störung wurde im Vorfeld von behandelnden Ärzten und Psychiatern gestellt. Voraussetzung zur Durchführung der Untersuchung war ein, zum Zeitpunkt der Messung, euthymer Stimmungszustand der Teilnehmer. Dieser wurde mit Hilfe des BDI-II-Fragebogens (Becks-Depressions-Inventar, siehe 2.4.3) und des BRMAS-Fragebogens (Bech-Rafaelsen Manie Skala, siehe 2.4.2) verifiziert. Patienten mit auffälligen Testergebnissen im BDI-II und BRMAS, wurden zu einem neuen Termin einbestellt, an dem erneut der Stimmungszustand eruiert wurde.

Die Rekrutierung der Patienten erfolgte auf den Stationen der Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Universitätsklinikums Frankfurt. Zusätzlich wurde die Studie auf der Homepage der Universität vorgestellt und

es wurden insgesamt drei Zeitungsartikel verfasst, die in diversen Zeitungen veröffentlicht wurden. Daraufhin meldeten sich die Patienten auf Eigeninitiative. Die Rekrutierung der gesunden Kontrollprobanden erfolgte mittels Aushängen in den Gebäuden des Universitätsklinikums, in öffentlichen Einrichtungen, bei Apothekern und auf der Homepage der Universitätsklinik.

Alle Probanden wurden anhand von Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Tabelle 4) in die Studien aufgenommen. Zur Verifizierung der Diagnose wurden die externen Patienten gebeten, einen Arztbrief über die Diagnosestellung mitzubringen.

Zum Zeitpunkt der Untersuchung waren alle Patienten in ambulanter Behandlung.

Ausschlusskriterien (siehe Tabelle 4): keine stabile Erkrankungsphase, sonstige neurologische Erkrankungen, stabile Medikation seit vier Wochen, usw.. Allgemeine MRT-Ausschlusskriterien: SHT, Meningitis in den letzten vier Wochen, usw..

<i>MRT</i>	<i>Studie</i>
Metallische Implantate (Prothesen, Clips, Zahnspange, Splitter)	Depressive bzw. manische Phase weitere neurologische Erkrankungen (z.B. Multiple Sklerose, Parkinson, Z.n. Infarkt, etc.)
Schädel-Hirn-Trauma (SHT)	
Meningitis in den letzten vier Wochen	Veränderungen der Medikation in den letzten vier Wochen
Herzschrittmacher	
Intrauterinpeessar	Alter >65
Tattoos	
Platzangst	Alter <18
Infektion	Drogenkonsum in den letzten 48 Stunden
Permanent Make-up	

Tabelle 4 Übersicht der Ausschlusskriterien

Es erfolgte außerdem eine Prüfung der Studie durch die Ethikkommission des Fachbereichs Medizin der Goethe-Universität Frankfurt am Main. Die Studie wird als Forschungsvorhaben „neuronale Korrelate der emotionalen und kogni-

tiven Verarbeitung bipolarer Patienten“ mit der Geschäftsnummer 2/10 geführt. Nach Prüfung der Ethikkommission wurde im Anschluss eine Genehmigung zur Durchführung der Studie ausgesprochen.

2.3 Datenerfassung

Die Untersuchung wurde auf zwei Termine zu je 2,5 Stunden aufgeteilt. Während des ersten Termins wurden die Teilnehmer über den Ablauf der kognitiven Untersuchungen und einzelnen Testverfahren aufgeklärt und die Einverständniserklärungen unterzeichnet. Anschließend wurde eine ausführliche Anamnese erhoben. Hierbei wurden soziodemographische Daten, das Erkrankungsalter, die Erkrankungsdauer, weitere neurologische oder psychische Erkrankungen, der Nikotinkonsum, der Koffeinkonsum, eventueller Drogenkonsum und Alkoholkonsum und die sportliche Aktivität erfragt.

Zur Diagnosesicherung wurde zusätzlich das strukturelle klinische Interview für DSM-IV (SKID-I und SKID-II)¹⁴ (DSM-IV = Diagnostic and statistical Manual of mental disorders, der vierten Version) durchgeführt. Außerdem wurden BDI-II¹⁰⁰ und BRMAS¹⁰¹ zur Überprüfung des aktuellen Stimmungszustandes der Probanden durchgeführt. Allen Teilnehmern, die sich gegenwärtig in einer manischen oder depressiven Episode befanden, wurde ein neuer Termin angeboten, da in der Studie nur Probanden aufgenommen wurden, die sich zum Zeitpunkt der Messung in einer euthymen Stimmungslage befanden.

Außerdem wurden weitere Untersuchungen durchgeführt, welche nicht Gegenstand dieser Promotionsarbeit sind und daher hier nicht aufgeführt werden.

Die Händigkeit der Versuchspersonen wurde mittels EHI (Edinburgh Händigkeitinventar¹⁰²) erfasst. So wurden nur Teilnehmer aufgenommen, die Rechtshänder sind.

Die reine fMRT-Untersuchung dauerte 80 Minuten, wobei den Teilnehmern die Möglichkeit einer Pause eingeräumt wurde. Die Messung bestand aus zwei EPI-Sequenzen und einer anatomischen 3D-MDEFT-Messesequenz (näheres hierzu in Kapitel 2.10.2 und 2.10.3). Zusätzlich wurden zwei weitere Sequenzen gefahren, die für weitere Studien erhoben wurden und hier daher nicht näher erläutert werden.

Der erste Termin fand im Testraum des Labors für klinische Neurophysiologie und Neuroimaging in der Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie statt. Die Messungen im MRT wurden im Brain Imaging Center (BIC) der Goethe Universität Frankfurt am Main durchgeführt.

2.4 Psychopathologische Testverfahren

2.4.1 Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV (SKID II)

Das strukturierte Klinische Interview für DMS-IV (SKID II)¹⁴ wurde von First, Gibbon, Spitzer und Williams (1996) entwickelt und von Wittchen und Kollegen (1997) ins Deutsche übersetzt. Das SKID dient zur Befragung von psychiatrischen Erkrankungen. Deren Klassifikation erfolgt nach dem diagnostischen und statistischen Leitfadens psychischer Störungen der vierten Ausgabe (englisch: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders = DSM – IV) und erfasst psychiatrische Störungen der Achse I bis V.¹⁴ Bei den hier durchgeführten Untersuchungen sind die Fragen zur Achse II für affektive Störungen verwendet worden.

Abgefragt wurden Symptome einer derzeitigen manischen und derzeitigen Major-Depressions-Episode. Außerdem wurde nach Symptomen von vergangenen manischen und Major-Depressions-Episoden gefragt. Der Fragebogen zur Depression umfasst je zwei Screeningfragen. Nur wenn diese zwei Fragen mit „Ja“ beantwortet werden, wird der Fragebogen fortgeführt. Der Fragebogen zu den manischen Episoden beinhaltet eine Screeningfrage. Wird diese Frage mit „Ja“ beantwortet, so wird auch hier der Fragebogen fortgesetzt¹⁴. Werden zudem ausreichend weitere Fragen mit „Ja“ beantwortet (bei der Depression fünf, bei der Manie drei), darf die Diagnose der Depression bzw. Manie gestellt werden.

Mit Hilfe dieser Fragebögen soll die Diagnose einer bipolaren Störung überprüft und gesichert werden. Zusätzlich soll so ausgeschlossen werden, dass sich die Probanden aktuell in einer manischen oder depressiven Phase befinden.

Da die Fragen sich orientierend an den Diagnosekriterien des DSM-IV für die bipolare Störung halten, kann die Inhaltsvalidität vorausgesetzt werden.¹⁴

2.4.2 Bech-Rafaelsen Manie Skala (BRMAS)

Die Bech-Rafaelsen Manie Skala (BRMAS)¹⁰¹ dient der Abschätzung des Schweregrades eines manischen Zustandes. Hierbei handelt es sich um elf Items mit je fünf Antwortmöglichkeiten, deren Punktzahl zwischen null und vier liegt. Als Bezugsrahmen werden die letzten zwei Tage und der Untersuchungstag genommen. Erfragt werden motorische Aktivität, verbale Aktivität, Ideenflucht, Stimme/Lautstärke, sexuelle Aktivität, Anspannung, Stimmung, Selbstwertgefühl, Kontaktfreudigkeit, Schlaf (Durchschnitt der letzten drei Nächte) und Arbeit und Interessen.¹⁰¹

Zur Auswertung wird der Summenwert aus allen elf Items gebildet. Werte unter 15 Punkten stehen für eine hypomane Phase, Werte zwischen 16 und 27 für eine moderate Manie und Werte ab 28 Punkten für eine schwere manische Phase.¹⁰³ Die elf erfragten Items decken die klinische Symptomatik, als auch die motorischen, affektiven und weitere typische Symptome der Manie ab, wodurch eine gute Inhaltsvalidität erreicht wird.¹⁰³ Der Inter-Observer-Agreement-Korrelationskoeffizient liegt zwischen $r = 0,80$ und $0,95$.¹⁰¹ Bezüglich der Internen Konsistenz liegen die Koeffizienten zwischen $r = 0,72$ ($p < 0,001$) bis $0,94$ ($p < 0,001$).¹⁰³

2.4.3 Becks-Depressions-Inventar (BDI-II)

Das Becks-Depressions-Inventar (BDI)¹⁰⁰ ist ein Selbstbeurteilungsinstrument zur Einschätzung der aktuellen Depressionsschwere.¹⁰⁴ Es handelt sich hierbei um eine Abfrage von 21 Items mit je vier Antwortmöglichkeiten, denen unterschiedliche Punktzahlen von eins bis vier zugeordnet wurden. Der Patient wählt jene Antwort, die seinen Gemütszustand in den letzten zwei Wochen am besten beschreibt. Abgefragt werden: Traurigkeit, Pessimismus, Versagensgefühle, Verlust an Freude, Schuldgefühle, Bestrafungsgefühle, Selbstablehnung, Selbstkritik, Suizidgedanken, Weinen, Unruhe, Interessenverlust, Entschlussunfähigkeit, Wertlosigkeit, Energieverlust, Veränderungen der Schlafgewohnheiten, Reizbarkeit, Appetitveränderungen, Konzentrationsschwierigkeiten, Müdigkeit und Verlust an sexuellem Interesse.¹⁰⁰ Bei der verwendeten Version, handelt es sich um die Revision des ersten BDI von 1961 und wird daher BDI-II genannt.¹⁰⁰

Die Bearbeitung des Fragebogens dauert circa zehn Minuten. Die Auswertung erfolgt, indem der Summenwert der Antwortmöglichkeiten gebildet und dieser mit Cut-Off-Werten verglichen wird. Werte zwischen 0 – 8 Punkten sprechen gegen eine aktuelle Depression, Werte zwischen 9 – 13 Punkten stehen für eine minimale Depression, 14 – 19 Punkte stehen für eine leichte Depression, 20 – 28 Punkte für eine mittelschwere Depression und Werte zwischen 29 – 63 Punkten für eine schwere Depression.¹⁰⁰

Im BDI-II sind alle relevanten Diagnosekriterien einer Depression nach DSM-IV als Items eingeschlossen. Daraus folgt, dass eine hohe inhaltliche Validität vorliegt.¹⁰⁴ Die Interne Konsistenz des BDI-II liegt bei klinischen und nichtklinischen Teilstichproben in einem Bereich für Cronbachs α von 0,84 – 0,94. Die Retest-Reliabilität bei Stichproben für einen Zeitraum von bis zu zwei Wochen liegt bei $r=0,74 – 0,96$.^{100,104} Im Vergleich des BDI-II mit anderen Beurteilungsverfahren ergibt sich, dass der BDI-II mit konstrukt-nahen Selbstbeurteilungsverfahren eine mittlere bis hohe Korrelation aufweist.^{104,105}

2.5 Mehrfach-Wortwahl-Test (MWT-B)

Der Mehrfach-Wortwahl-Test der Version B (MWT-B)¹⁰⁶ dient zur Messung des allgemeinen Intelligenzniveaus der Teilnehmer. Bei diesem Test handelt es sich um eine Auswahl von 37 Wörtern, die jeweils in einer Wortreihe mit vier sinnlosen, frei erfundenen Wörtern präsentiert werden. Die Aufgabe des Teilnehmers besteht darin, das korrekte Wort zu erkennen und zu markieren. Im Testverlauf werden die zu erkennenden Wörter dabei zunehmenden komplizierter und anspruchsvoller. So sind die ersten drei zu erkennenden Wörter: Nase, Funktion und Streik. Wohingegen die letzten zu erkennenden Wörter Adept, Indigenat und Brekzie lauten. Zur Auswertung des Testes werden alle richtig identifizierten Wörter zusammengezählt und eine Gesamtpunktzahl, oder auch Rohpunktzahl, ermittelt. Anschließend wird dieses Ergebnis normiert.¹⁰⁶ Dazu wurden im Vorfeld Normwerte aus den Ergebnissen von 1.952 Erwachsenen ermittelt. Die Gesamtpunktzahl wird einem Prozentrang zugeordnet, welcher wiederum einem IQ-Wert entspricht.¹⁰⁶

Die Retest-Reliabilität dieses Tests liegt zwischen $r= 0,87$ und $r= 0,95$.¹⁰⁷ Der Test wurde mit gängigen Intelligenztests, wie dem Hamburg-Wechsler-

Intelligenztest für Erwachsene (HAWIE), verglichen. Dabei ergab sich eine Inhaltsvalidität zwischen $r = 0,41$ und $r = 0,95$.^{107,108} Die so ermittelten IQ-Werte treffen mit einer Vorhersagesicherheit von $r = 0,95$ zu, was einem Prozentwert von 90 entspricht.¹⁰⁷

2.6 MATRICS Cognitive Consensus Testbatterie (MCCB)¹⁰⁹

Ursprünglich diene diese Testbatterie, um bei schizophrenen Patienten die Vor- oder Rückschritte der kognitiven Funktionen im Krankheitsverlauf zu erfassen.¹⁰⁹ Sie beinhaltet zehn Subtests, welche unterschiedliche mentale Gedächtnisleistungen abfragen. Die Durchführung des gesamten Tests dauert 1,5 Stunden. Die Testdurchführung kann zwischendurch unterbrochen werden und beispielsweise an einem anderen Tag fortgeführt werden. Nach jedem einzelnen Test kann der Teilnehmer eine beliebig lange Pause machen. Mittlerweile dient die MCCB in vielen klinischen Studien der Erfassung mentaler Leistung von diversen klinischen Studiengruppen.

Die Entwicklung des Tests erfolgte durch das *National Institute for Mental Health* (NIMH). Diese definierten sieben kognitive Domänen: *Verarbeitungsgeschwindigkeit, Aufmerksamkeit, verbales und nonverbales Arbeitsgedächtnis, verbales Lernen, visuelles Lernen, Problemlösen und soziale Wahrnehmung*.¹¹⁰

Dabei werden insgesamt zehn Subtests durchgeführt. Zur Beurteilung der Verarbeitungsgeschwindigkeit werden insgesamt drei Tests herangezogen: BASC (Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia, symbol coding subtest), Fluency, TMT-A (Trail Making Test Teil A). Der CPT-IT (Continuous Performance Test-Identical Pairs) dient zur Erfassung der *Aufmerksamkeit*. Mit Hilfe des WMS-III (Wechsler-Memory-Scale, III. Version) und LNS (Letter Number Span) wird das *Arbeitsgedächtnis* erfasst. *Verbales Lernen* wird durch den HVLT-R (Hopkins Verbal Learning Test-Revised) und *visuelles Lernen* durch den BVMT-R (Brief Visuospatial Memory Test-Revised) gemessen. Der NAB (Neuropsychological Assessment Battery) untersucht die Domäne des *Problemlösens* und durch den MSCEIT (Mayer-Salovey-Caruso Emotional Intelligence Test) wird die *soziale Kognition* erfasst.¹⁰⁹

Der Einfachheit halber wird jeder Test nur kurz beschrieben:

BASC: Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia, symbol coding subtest.¹¹¹ Bei diesem Test werden verschiedenen Symbolen Zahlen zugeordnet. Der Teilnehmer muss innerhalb von 90 Sekunden so vielen Symbolen wie möglich die entsprechende Zahl zuordnen.

Category Fluency, Animal Naming: Fluency: Hier muss der Proband innerhalb von 60 Sekunden so viele Tiere wie möglich nennen.

TMT-A: Trail Making Test, Teil A.¹¹² Hier sind die Zahlen 1 bis 25 durcheinander auf einem Papier positioniert. Der Teilnehmer muss so schnell wie möglich die Zahlenpunkte in aufsteigender Reihenfolge miteinander verbinden.

CPT-IT: Continuous Performance Test-Identical Pairs.¹¹³ Dieser Test wird am PC durchgeführt. Es erfolgen drei Durchgänge. In jedem Durchgang wird eine Zahlenreihe präsentiert, wobei die Zahlenreihe pro Durchgang länger wird. Im ersten Durchgang sind es zwei Zahlen, im zweiten drei und im dritten vier Zahlen. Erscheint zweimal hintereinander dieselbe Zahlenkombination, muss der Teilnehmer dies mit Hilfe eines Tastendrucks markieren. Erfasst werden sowohl Reaktionszeit, als auch Antwortrichtigkeit.

WMS-III: Subtest der Wechsler Memory Scale der dritten Auflage.¹¹⁴ Bei diesem Test sind auf einem Holzbrett mehrere kleine Holzblöcke montiert. Dem Teilnehmer wird eine Antippreihenfolge der Blöcke präsentiert, welche er reproduzieren muss. Mit jedem zweiten Durchgang kommen neue Blöcke hinzu (Beginn mit zwei Blöcken, Ziel sind neun Blöcke). Die Aufgabe wird abgebrochen, wenn der Teilnehmer zweimal hintereinander die falsche Reihenfolge tippt. Im Anschluss wird dieselbe Reihenfolge verwendet, nur dieses Mal rückwärts präsentiert. Abbruchkriterien sind dieselben wie beim ersten Durchgang.

LNS: Letter Number Span.¹¹⁵ Bei dieser Aufgabe werden dem Teilnehmer verbal Kombinationen aus Buchstaben und Zahlen präsentiert. Der Teilnehmer muss hier die Buchstaben und Zahlen mental ordnen, bevor er sie wiedergibt. Bei der Wiedergabe muss er zunächst die Zahlen (in der Reihenfolge von 1 – 9 sortiert) und danach die Buchstaben nennen (in alphabetischer Reihenfolge sortiert).

HVLT-R: Hopkins Verbal Learning Test-Revised.¹¹⁶ Dem Teilnehmer werden insgesamt zwölf Wörter aus insgesamt drei Kategorien genannt, welche er im Anschluss wiedergeben muss. Es erfolgen dabei drei Durchgänge mit jeweils

denselben Wörtern und einer Abfrage im Anschluss. Es wird notiert wie viele Wörter sich der Proband nach jedem Durchgang merken konnte.

BVMT-R: Brief Visuospatial Memory Test-Revised.¹¹⁷ Hier werden dem Teilnehmer drei auf einem Blatt angeordnete geometrische Figuren gezeigt, welche er sich für zehn Sekunden einprägen darf. Im Anschluss muss er die gezeigten Figuren in richtiger Anordnung und Geometrie zu Blatt bringen. Bei diesem Test gibt es insgesamt drei Durchgänge, wobei immer dieselben Figuren für je zehn Sekunden gezeigt werden.

NAB: Neuropsychological Assessment Battery.¹¹⁸ Der Teilnehmer muss mehrere Labyrinth mit steigendem Schwierigkeitsgrad, so schnell wie möglich und so flüssig wie möglich, lösen. Für jedes Labyrinth gibt es eine maximale Zeit, sobald diese erreicht wurde, wird die Aufgabe abgebrochen.

MSCEIT: Mayer-Salovey-Caruso Emotional Intelligence Test.¹¹⁹ Bei diesem Test werden dem Probanden mittels kleiner Texte soziale Situationen präsentiert. Im Anschluss daran muss der Teilnehmer aus Reaktionen auswählen, welche seiner Meinung nach den besten Ausgang für die aufgezeigten Personen und Situationen bringen.

Alle oben genannten Tests haben eine gute Retest-Reliabilität, sowie eine gute Praktikabilität und Tolerabilität.¹⁰⁹

Zur Auswertung werden alle erhobenen Parameter in eine Auswertungsmaske am PC eingetragen. Außerdem werden Alter und Geschlecht des Probanden angegeben. Im Anschluss stehen sowohl die Einzelwerte der Tests als auch die Werte für die sieben kognitiven Domänen zur Verfügung.

2.7 Medikation

Zusätzlich wurde die Medikation der Patienten erfasst. Hier erfolgte zum einen die Umrechnung der Dosierung der Antidepressiva in Amitriptylinäquivalente.¹²⁰ Außerdem wurden Chlorpromazinäquivalente für die Neuroleptika verwendet.¹²¹ Mit Hilfe dieser Umrechnungen kann die Dosierungsstärke der Medikation der einzelnen Patienten besser verglichen werden.

Des Weiteren erhalten viele Patienten eine Lithium-Medikation. Es wurde die mittlere Lithium-Medikation der Patienten bestimmt.

2.8 Ablauf und Beschreibung der fMRT-Aufgabe

Die Untersuchung im Kernspintomographen erfolgte in einem 3 Tesla Magnetom (Siemens Magnetom Trio syngo MR2004A). Vor Beginn der Untersuchung wurden dem Teilnehmer der genaue Ablauf der einzelnen Messesequenzen erklärt. Hier hatten die Teilnehmer die Möglichkeit eventuelle Verständnisfragen zu klären. Anschließend wurde der Teilnehmer liegend in den Kernspintomographen eingebracht, wobei der Kopf in einer 8-Kanal-Kopfspule platziert wurde. Zum Schutz vor den lauten Umgebungsgeräuschen erhielten alle Teilnehmer Ohrstöpsel. Damit sich der Kopf so wenig wie möglich bewegen ließ, wurden kleine Schaumstoffkissen seitlich zwischen Ohr und Spule angebracht. Der Messraum wurde abgedunkelt. Durch eine spezielle Vorrichtung am Kopf, konnte der Teilnehmer die Aufgabe auf einem Spiegel sehen. Hinter dem Teilnehmer befand sich eine Leinwand, auf die die Aufgabe mittels LCD-Projektor projiziert wurde. Mit Hilfe der Spiegelvorrichtung konnte der Teilnehmer das projizierte Bild sehen. Die Arbeitsgedächtnisaufgabe wurde von einem PC im Kontrollraum auf die Leinwand gebracht.

Zum Antworten erhielt der Teilnehmer eine Box in seine rechte Hand. Auf dieser Box befanden sich zwei Knöpfe. Der linke Knopf sollte für die Antwort „Ja“ gedrückt werden, der rechte Knopf für die Antwort „Nein“. Außerdem erhielt der Teilnehmer in seine linke Hand einen Notfallknopf, mit dessen Hilfe er die Messung jederzeit abbrechen konnte. Bei Drücken dieses Knopfes ertönte ein Alarmsignal im Kontrollraum. Die Messung wurde daraufhin abgebrochen und der Teilnehmer wurde aus dem Kernspintomographen geholt.

Nach 45 Minuten Messung hatte der Teilnehmer die Möglichkeit eine Pause zu machen. Dazu wurde er aus dem Kernspintomographen herausgeholt und konnte sich für ein paar Minuten erholen. Im Anschluss folgten die letzten 35 Minuten der Messung. Zwischen den einzelnen Messesequenzen wurde sich regelmäßig, mit Hilfe einer Gegensprechanlage, nach dem Befinden des Teilnehmers erkundigt. Außerdem wurde der nächste Abschnitt der Messesequenz angekündigt und nochmals kurz erklärt.

Zur Präsentation der Stimuli und zur Aufzeichnung der Antworten und Reaktionszeiten wurde das Programm Presentation® (Neurobehavioral Systems; Albany, USA; www.neurobs.com) verwendet. Dabei müssen Start der MRT-

Sequenz und Start der Präsentation der Stimuli zeitgleich erfolgen. Um dies zu bewerkstelligen, wurde ein Trigger an den Anfang der Aufgabe gesetzt.

2.8.1 Kernspinsequenzen

Die MRT-Messung dauerte insgesamt 80 Minuten. Dabei wurden eine funktionelle (T2* gewichtete Echo-Planer-Imaging (EPI)) und eine anatomische Aufnahme (T1-gewichtete 3D MDEFT (3D modified driven equilibrium Fourier transform sequence¹²²) durchgeführt. Mit Hilfe der funktionellen Sequenz kann die neuronale Aktivität während der Arbeitsgedächtnisaufgabe erfasst werden. Die anatomische Aufnahme dient der genauen Abbildung des Gehirns.

2.8.2 Das experimentelle Design

Zur Untersuchung des Arbeitsgedächtnisses wurde ein Paradigma entwickelt, welches es ermöglicht verschiedene Abschnitte der Aufgabe getrennt voneinander zu analysieren. Mit Hilfe eines ereigniskorrelierten Designs können so verschiedene Phasen des Arbeitsgedächtnisprozesses unabhängig voneinander betrachtet werden. Der Ablauf und Aufbau der Aufgabe orientiert sich an den Studien von Vogel und Kollegen⁸⁹ und Knöchel und Kollegen.¹²³

2.8.2.1 Versuchsaufbau

Zu Beginn der Aufgabe bekamen die Teilnehmer ein schwarzes Kreuz in der Mitte eines grauen Rechtecks präsentiert (siehe Abbildung 2-5). Die Probanden sollten dieses Kreuz fixieren, um Augenbewegungen weitestgehend zu verhindern. Vor Beginn jeder Aufgabe leuchtete das Kreuz rot auf (Alert). Danach wurden drei rote Striche in unterschiedlicher Orientierung (senkrecht, horizontal, diagonal nach rechts, diagonal nach links) präsentiert (Encoding). Die Aufgabe der Probanden bestand darin, sich die Lage und Orientierung dieser drei Striche einzuprägen. Nach 400ms verschwanden die drei Striche wieder. Nach einer Haltezeit von 100ms, 200ms, 400ms oder 800ms (Delay I) während der nur graue Fläche zu sehen war, wurde eine Maske, gebildet aus einzelnen roten Kreisen (Pattern-Mask), gezeigt. Dabei waren die Lagen der roten Kreise identisch zu allen möglichen Positionen auf denen die vorher gezeigten Striche sich

hätten befinden können. Nach einem weiteren variablen Intervall (Delay II), während dessen keine weiteren Stimuli präsentiert wurden, erschienen erneut drei rote Balken mit unterschiedlichen Ausrichtungen (Retrieval). Delay II hielt zwischen 8600 ms und 11300 ms an. Die Präsentation der Balken dauerte 3000ms. In dieser Phase sollten die Probanden nun entscheiden, ob die Orientierung der drei Balken identisch zu den drei anfangs gezeigten Balken war. Durch Drücken des linken Knopfes antworteten sie mit „ja“ (für eine gleiche Orientierung) und durch Drücken des rechten Knopfes mit „nein“ (für ein Abweichen der Orientierung). Damit war ein Durchgang beendet. Durch Aufleuchten des Kreuzes begann ein neuer Durchgang. Zwischen den einzelnen Durchgängen, auch Interstimulus-Intervall (ITI) genannt, war für 12000 ms bis 14000 ms wieder ein schwarzes Kreuz auf grauem Hintergrund zu sehen. Die Gesamtdauer eines Durchgangs betrug zwischen 26 und 30 Sekunden, abhängig davon, wie lange die einzelnen variablen Intervalle waren. Insgesamt musste der Teilnehmer 45 Durchgänge beantworten. Bei 25 Durchgängen waren die Orientierungen der Balken in Encoding und Retrieval gleich (Match-Durchgänge). Bei den restlichen 20 Durchgängen unterschieden sich die Orientierungen voneinander (Nonmatch-Durchgänge).

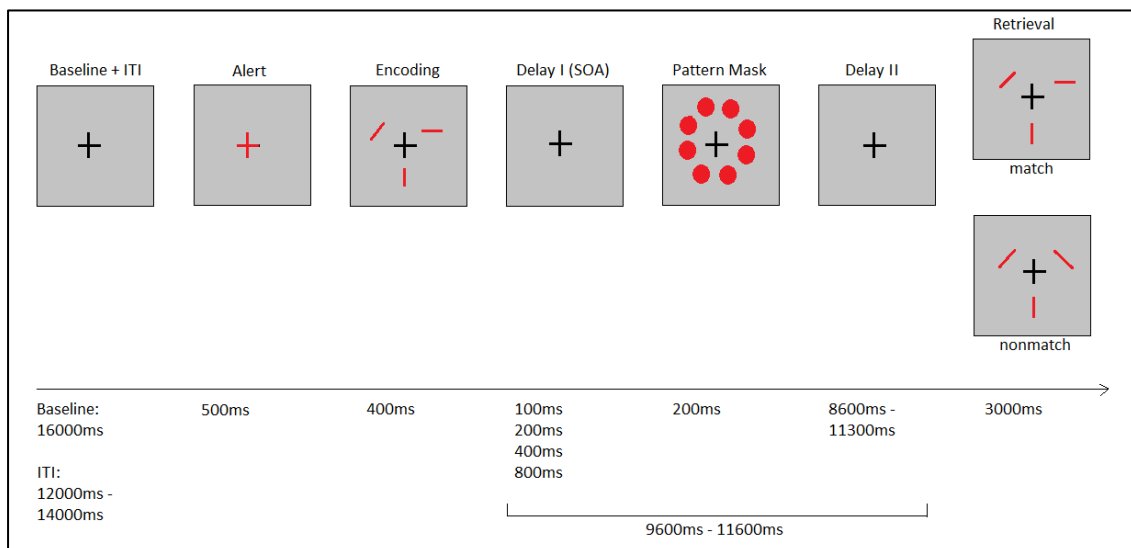


Abbildung 2-5 Ablauf der Arbeitsgedächtnisaufgabe

ITI= Interstimulusintervall, Encoding = Enkodierphase, Delay = Haltephase, Retrieval = Abrufphase, SOA = Stimulus Onset Asynchrony, Pattern Mask als Störfaktor der Aufgabe.

Bei 36 Durchgängen wurde die Zeit bis zum Erscheinen der Pattern-Mask durch die vier Delay I-Intervalle variiert. Wobei die einzelnen Delay I-Intervalle jeweils neun Mal vorkamen. Bei insgesamt neun Durchgängen erschien keine Pattern Mask. Die Gesamtdauer der Aufgabe betrug 24 Minuten.

Es wird bei dieser Aufgabe zwischen drei Phasen unterschieden: die Enkodierungsphase, die Haltephase und die Abrufphase. Wie bereits eingangs in Kapitel 1.3 erwähnt, dient die Enkodierungsphase (Encoding) zur Konsolidierung der Gedächtnisinhalte in das Arbeitsgedächtnis. In der Haltephase (Delay II) muss der Teilnehmer die Positionen der roten Balken als Gedächtnisinformationen aktiv aufrechterhalten. In der anschließenden Abrufphase (Retrieval) muss der Teilnehmer auf die abgespeicherten Informationen aus seinem Arbeitsgedächtnis zurückgreifen, um die gestellte Aufgabe korrekt beantworten zu können.

Mit dieser Arbeitsgedächtnisaufgabe soll zum einen die Leistung des Arbeitsgedächtnisses überprüft werden und zum anderen die Zeit, die zur Konsolidierung der Gedächtnisinhalte benötigt wird, gemessen werden. Es stellt sich also die Frage, wie viele der Balken von den Versuchspersonen richtig gemerkt und wiedergegeben werden können. Die Pattern Mask, die in 80% der Durchläufe nach der Präsentation der Balken erscheint, soll in diesem Versuchsaufbau als Distractor dienen. Sie soll die richtige und vollständige Abspeicherung der Balkenpositionen stören. Durch Variation des Delay I wird der Interferenzgrad der Pattern Mask unterschiedlich stark modifiziert. Je früher der Distractor erscheint, desto stärker stört er den Konsolidierungsprozess im Arbeitsgedächtnis. Je länger das Delay I-Intervall wird, desto weniger Interferenz entsteht. Es wird erwartet, dass die Antwortrichtigkeit mit länger werdendem Intervall steigt. Durch die Variation des Delay I-Intervalls soll dieser Effekt anhand der Antwortrichtigkeiten gemessen werden. Die unterschiedlichen Delay I-Intervalle stellen vier experimentelle Bedingungen dar. In Orientierung an verschiedenen Studien (z.B. Vogel et al⁸⁹) wird dieser Faktor als Stimulus Onset Asynchrony (SOA) bezeichnet. Unter diesem Begriff versteht man die asynchrone Präsentation von roten Balken und Maske. Das Delay I-Intervall bestimmt dabei die zeitlichen Unterschiede in ihren Präsentationen. So steht zum Beispiel SOA 100 für eine Asynchronität von 100ms.

2.9 Auswertung der Verhaltensdaten

Die Auswertung der am ersten Untersuchungstag gewonnenen demographischen und psychopathologischen Daten erfolgte mittels der Software IBM SPSS Statistics® (*Statistical Package for Social Sciences*, www.spss.com, Version 22). Auch die gewonnenen Daten zur Arbeitsgedächtnisaufgabe wurden mit Hilfe des Programmes ausgewertet.

Es erfolgten Mittelwertrechnungen und Varianzanalysen zwischen den zwei Gruppen „bipolare Patienten“ (BP) und „gesunde Kontrollen“ (KON), welche anschließend auf Signifikanz geprüft wurden.

Die soziodemographischen Daten wurden mit Hilfe deskriptiver Statistik erfasst. Die beiden Gruppen wurden hinsichtlich ihres Alters, ihrer schulischen Ausbildung und weiterer demographischer Daten verglichen.

Die Ergebnisse des MWT-B wurden in standardisierte t-Werte transformiert¹⁰⁶ und anschließend wurde mittels t-Test für unabhängige Stichproben der Gruppenunterschied ermittelt und auf Signifikanz geprüft.

Zur Auswertung der im Kernspintomographen durchgeführten Arbeitsgedächtnisaufgabe wurde die Antwortrate an richtig beantworteten Aufgaben in Prozent ermittelt. Ebenso wurden mittlere Reaktionsgeschwindigkeiten pro Proband errechnet. Dabei wurden Werte für jede Arbeitsbedingung (SOA100, SOA200, SOA400, SOA800) ermittelt. So gibt es pro Proband insgesamt vier Faktorstufen zur Antwortrichtigkeit und vier Faktorstufen zur mittleren Reaktionsgeschwindigkeit. Im Anschluss erfolgte eine zweifaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) mit der Gruppenzugehörigkeit als Zwischensubjektfaktor und den vier Innersubjektfaktoren. Außerdem wurden mehrere ANCOVAS gerechnet. Als Kovariaten dienten die sieben kognitiven Domänen, die mit Hilfe der Matrics-Testbatterie erfasst wurden.

2.10 Auswertung der fMRT-Daten

Die Auswertung der funktionellen MRT-Daten erfolgte in mehreren Schritten. Als erster Schritt erfolgte das sogenannte Preprocessing. Hierbei werden die gemessenen fMRT-Daten zunächst vorverarbeitet und mögliche Störfaktoren beseitigt, um die Daten der anschließenden eigentlichen Auswertung zugänglich zu machen. Alle vorverarbeitenden Schritte und auch die anschließenden

Auswertungsschritte wurden dabei mit dem Programm BrainVoyager™ QX Version 2.9 (BVQX; Brain Innovation; Maastrich, The Netherlands; www.brainvoyager.com) durchgeführt.

2.10.1 Vorverarbeitung der fMRT-Daten

In einem ersten Schritt werden die funktionellen Rohdaten drei Vorverarbeitungsschritten unterzogen, welche automatisiert von BrainVoyager durchgeführt werden: eine Korrektur der Schichten im Zeitverlauf (*Slice Scan Time Correction*), einer Bewegungskorrektur (*3D Motion Correction*) und eine zeitliche Hochpassfilterung (*Temporal High-Pass Filtering*). Bei diesen drei Schritten werden zum einen die Schichten in ihrem Zeitverlauf angepasst, sodass man letztendlich davon ausgehen kann, dass die Schichten eines Volumens zum exakt gleichen Zeitpunkt gemessen wurden. Des Weiteren wurden Bewegungsartefakte bereinigt, sodass die gemessenen BOLD-Signale auf das entsprechende Voxel zugeordnet werden kann. In einem dritten Schritt werden die Signale gefiltert, so dass Störsignale die eigentlichen ereignisabhängigen Signale nicht überdecken.

2.10.2 Normalisierung der anatomischen Daten und Koregistrierung

Unter Normalisierung der anatomischen Daten versteht sich ein Angleichen der diversen Gehirne aller Probanden aneinander. Bei diesem Schritt wird jedes einzelne Gehirn in drei Ebenen verschoben und rotiert, sodass im Resultat später dieselben anatomischen Hirnstrukturen möglichst exakt übereinander liegen. Zu diesem Zweck werden die anatomischen Daten in den Talairach-Raum, einem Standardraum, überführt. Anschließend werden im Schritt der Koregistrierung die funktionellen Daten auf ihr anatomisches Korrelat registriert. In einem letzten Schritt werden die beiden verknüpften Datensätze auch in den Standardraum überführt. So soll sichergestellt werden, dass die später angezeigte Aktivierung auf dem entsprechenden Hirnareal liegt und dass sich gleichzeitig bei jedem Probanden dieselben Hirnareale an der möglichst gleichen Stelle befinden.

2.10.3 Ereigniskorrelierte Analyse der fMRT-Daten

Um im Anschluss die funktionellen Daten entsprechend der Signalveränderungen auswerten zu können, muss definiert werden, zu welchem Zeitpunkt ein Stimulus erfolgte und wann Veränderungen des BOLD-Signales zu erfassen sind. Zu diesem Zwecke wurde im Vorfeld ein Stimulusprotokoll erstellt. Man spricht hier von ereigniskorreliertem funktionellem MRT (*efMRT*).

Um nun die Haupteffekte und Gruppenkontraste berechnen zu können, dient das allgemeine lineare Modell¹²⁴ als Grundlage der Berechnungen. Hier wurden alle Probanden und Sequenzen eingeschlossen. Eine univariate Varianzanalyse (ANOVA) mit der unabhängigen Variable Gruppe (Faktorstufen: bipolare Patienten und gesunde Kontrollen) und der abhängigen Variable SOA (SOA100-SOA 800) wurde durchgeführt.

Bei der Auswertung der Daten lag das Hauptaugenmerk auf den richtig gelösten Aufgaben. Es wurden also nur die Enkodierungs-, Halte- und Abrufphasen betrachtet, in denen richtig geantwortet wurde. Bei Betrachtung der Haltephase wurde vor allem das Delay-II-Intervall untersucht, da vor allem die Aktivierung nach Präsentation des Distraktors für diese Studie interessant ist. Das Interstimulus-Intervall und sein Aktivierungsniveau war die Referenz zur Berechnung von Aktivierungsänderungen.

Es wurden zum einen die Haupteffekte der Aufgabe berechnet. Dabei wurden im ersten Schritt, zur allgemeinen Darstellung der Aktivierungsniveaus, die richtig beantworteten Durchgänge der Kontrollgruppe dargestellt. Dazu wurden in dieser Berechnung alle vier Durchgänge (SOA 100 – SOA 800) zusammen gegen das ITI verrechnet (z.B. $\text{Encoding_SOA100-KON} + \text{Encoding_SOA200-KON} + \text{Encoding_SOA400-KON} + \text{Encoding_SOA800-KON} > \text{ITI-KON}$, usw.). Im zweiten Schritt erfolgte eine detaillierte Darstellung der einzelnen Bedingungen. Es wurde nun jeder Durchgang einzeln gegen das ITI verrechnet ($\text{Encoding_SOA100-KON} > \text{ITI}$, $\text{Encoding_SOA200-KON} > \text{ITI}$, $\text{Encoding_SOA400-KON} > \text{ITI}$, $\text{Encoding_SOA800-KON} > \text{ITI}$, usw.). So erfolgte eine detailliertere Darstellung der Aktivierungsniveaus was als Ausgangsniveau der Gruppenkontraste dienen soll.

Ein weiterer Schritt ist die Erstellung von statistischen Karten. Hierbei musste eine sinnvolle Signifikanzschwelle gewählt werden. Da bei dieser Auswertung multiple Vergleiche durchlaufen wurden, also das Problem der multiplen Vergleiche vorliegt,¹²⁵ müssen definierte Korrekturmethode in der Auswertung beachtet werden. Bei der Auswertung wurden die Ergebnisse der Haupteffekte mittels Bonferroni-Korrektur¹²⁶ oder der False Discovery Rate (FDR) korrigiert.^{125,127} Bei beiden Korrekturverfahren lag das Signifikanzniveau bei $p < 0,05$. Bei der Durchführung der Gruppenkontraste wurde außerdem eine Cluster-Threshold-Korrektur, welche auf der Monte-Carlo-Simulation aufbaut,¹²⁸ angewandt. Dabei wurden die einzelnen SOAs einzeln betrachtet und die Aktivierungen der bipolaren Patienten gegen die der gesunden Kontrollen verrechnet. Auch dies erfolgte wieder in zwei Schritten. Zunächst wurde die allgemeine Aktivierung über den gesamten Durchgang zwischen beiden Gruppen verglichen (Encoding_SOA100–SOA800-BP > Encoding_SOA100 –SOA800-KON, usw). Im Anschluss erfolgte die Darstellung der Gruppenkontraste für jeden einzelnen Durchgang (z.B. Encoding_SOA100-BP > Encoding_SOA100-KON, Encoding_SOA200-BP > Encoding_SOA200-KON, usw.).

3 Ergebnisse

Die Ergebnisse dieser Arbeit werden in zwei Teile unterteilt. Zum einen die Ergebnisse der Verhaltensdaten, zum anderen die Ergebnisse der fMRT-Aufgabe. Zunächst erfolgt eine Beschreibung der Stichprobe

3.1 Stichprobe

Wie bereits unter Abschnitt 2.2 erwähnt, wurden insgesamt 46 Versuchsteilnehmer in die endgültige Auswertung einbezogen. Davon waren 23 Teilnehmer Patienten mit bipolarer Störung und 23 Teilnehmer gesunde Kontrollprobanden. Eine Übersicht der Stichprobe kann Tabelle 5 entnommen werden.

Von den Patienten mit bipolarer Störung waren zehn Frauen und 13 Männer. Bei den Kontrollen nahmen zwölf Frauen und elf Männer teil. Das mittlere Alter in der Patientengruppe lag bei 43,13 Jahren (26; 61, SD=10,74) und in der Kontrollgruppe bei 37,87 Jahren (24; 61, SD=10,73). Dabei unterscheiden sich die beiden Gruppen im Hinblick auf das Alter nicht signifikant voneinander ($p=0,1$).

Im MWT-B erreichten die bipolaren Patienten im Mittel 113 IQ-Punkte (98; 129, SD=10,22), die gesunden Kontrollen erreichten 114 IQ-Punkte (96; 124, SD=8,18). Es zeigte sich kein Unterschied der beiden Gruppen ($p=0,716$).

Im Durchschnitt lag eine Erkrankungsdauer von 16 Jahren vor. Wobei es hier einen großen Rahmen gibt, wenn man Minimum (3 Jahre) und Maximum (38 Jahre) betrachtet. Das mittlere Alter bei Ersterkrankung lag bei 28 Jahren. 20 der 23 Patienten erhielten eine medikamentöse Therapie mit Antidepressiva, Neuroleptika, Antikonvulsiva, Benzodiazepinen oder Lithium. Wobei hier ein Großteil der Stichprobe mit Lithium in Kombination mit einem Antidepressivum behandelt wurde. In der Gruppe der gesunden Kontrollen nahmen die Teilnehmer weder Antidepressiva noch Lithium ein.

	BP	KON	Signifikanz
	MW (Min; Max, SD)	MW (Min; Max)	p
Alter (<i>in Jahren</i>)	43,13 (26; 61, SD=10,47)	37,87 (24; 61, SD=10,73)	0,1
Geschlecht	13 männlich 10 weiblich	11 männlich 12 weiblich	0,565
Bildungsjahre	18,74 (13; 27, SD=3,96)	18,48 (2;32, SD=5,54)	0,855
IQ-Punkte (<i>nach MWT-B</i>)	113 (98; 129, SD=10,22)	114 (96; 124, SD=8,18)	0,716
Dauer der Erkrankung (<i>in Jahren</i>)	16 (3; 38, SD=11,41)	-	-
Alter bei Ersterkrankung	28 (6; 50, SD=11,62)	-	-
Medikamenteneinnahme (<i>z.B. Antidepressiva/Lithium</i>)	20 ja 3 nein	23 nein	-
Amitriptylin-Äquivalent	143,25 (25;400, SD=104,23) n=10	-	-
Chlorpromazin-Äquivalent	241,66 (100;600, SD=239,41) n=4	-	-
Lithium-Medikation	955 (150;1800, SD=477,23) n=10	-	-
Valproat-Medikation	1500 (1000; 2000, SD=707) n=2	-	-
Lamotrigin-Medikation	243,75 (200; 375, SD=87,5) n=4	-	-

Tabelle 5 Übersicht über Versuchsteilnehmer

BP= Bipolare Patienten, KON= gesunde Kontrollen, MW= Mittelwert, Min= Minimum, Max= Maximum, n= Anzahl

Die Medikamentenäquivalente wurden zu Chlorpromazin und Amitriptylin berechnet. Die Amitriptylin-Medikation liegt dabei im Mittel bei 143,25mg (25; 400, SD= 104,23) die Chlorpromazine-Medikation liegt bei 241,66mg (100; 600, SD= 239,41). Nach regulären Dosierungsempfehlungen, liegt die Standardmedikation mit Amitriptylin bei 150mg pro Tag. Die Patienten erhalten hier also fast die Höchstdosis des Antidepressivums. Bei der Dosierung des Chlorpromazins erhalten die Patienten eine moderate Dosis. Außerdem erhielten die bipolaren Patienten eine Lithium-Medikation die im Mittel bei 955mg lag (150; 1800, SD=477,23mg). Ein paar Patienten erhielten eine Therapie mit Lamotrigin oder Valproat. Bei Valproat handelt es sich dabei mit 1500mg (1000;2000, SD=707)

um die gängige Erhaltungsdosis. Bei Lamotrigin liegt eine Dosierung im oberen Normbereich vor: 243,75mg (200; 375, SD=87,5).

3.2 Ergebnisse der Verhaltensdaten

Es erfolgt nun eine Beschreibung der individuellen Psychopathologie der Teilnehmer. Dabei wird zum einen auf die aktuelle Stimmungslage der Probanden eingegangen, zum anderen aber auch kristalline Intelligenz und einige kognitive Funktionen beschrieben.

3.2.1 Individuelle Psychopathologie

Zunächst wurden bei allen Patienten die aktuelle Psychopathologie mittels BDI-II und BRMAS eingeschätzt. Die eine detaillierte Auflistung kann Tabelle 6 entnommen werden. Hiermit wurde sichergestellt, dass sich alle Patienten zum Zeitpunkt der Messung in einer euthymen bis maximal leicht depressiven bzw. leicht manischen Phase befinden. Alle Patienten in deutlicher depressiver oder manischer Phase wurden ausgeschlossen, oder zu einem erneuten Termin eingeladen..

Damit wurden insgesamt n=23 Patienten in euthymer Episode in die Studie aufgenommen. Im Mittel betrug der Gesamtwert des BDI-II in der Patientenstichprobe $M = 5,78$ (0; 14, $SD=4,622$). Schlüsselte man diese Werte weiter auf, hatten 16 Patienten BDI-Werte zwischen 0 – 8, sechs Patienten wiesen Werte zwischen 9 – 13 auf und ein Patient hatte eine Punktscore von 14. Damit lag ein Hauptteil der Patienten in euthymer Stimmungslage und ein Patient hatte Anzeichen einer leichten Depression

Der Gesamtwert des BRMAS betrug in der Patientenstichprobe im Mittel $M = 0,48$ (0; 3, $SD=1,039$). Genauer betrachtet hatten 18 Patienten einen Punktscore von 0, zwei Patienten einen Score von 1 und drei Patienten einen Score von 3. Eine aktuell vorliegende manische Phase wurde somit bei allen teilnehmenden Patienten ausgeschlossen.

Klinischer Test	BP MW (Min; Max, SD)	KON MW (Min; Max, SD)	Prüfgröße	Signifikanz p
BDI-II	5,78 (0; 14, 4,622)	-	-	-
Punktescore- verteilung	0-8 = 16 BP 9-13 = 6 BP 14-19 = 1 BP 20-28 = 0 BP 29-63 = 0 BP			
BRMAS	0,48 (0; 3, 1,039)	-	-	-
Punktescore- verteilung	0 = 18 BP 1 = 2 BP 3 = 3 BP >4 = 0 BP			

Tabelle 6 Übersicht BDI-II und BRMAS,

MW= Mittelwert, SD= Standardabweichung, Min= Minimum, Max= Maximum, BP= Bipolare Patienten, Außerdem Aufzählung der Punkteverteilung der BP, KON= gesunde Kontrollen

3.2.2 Kognitive Leistungsfähigkeit und kristalline Intelligenz

In weiteren Untersuchungen wurden die kognitive Leistungsfähigkeit und die kristalline Intelligenz der Patienten und Kontrollen gemessen. Hierzu wurden der MWT-B und die MCCB verwendet. Die Testergebnisse wurden in einer ein-faktoriellen ANOVA ausgewertet (abhängige Variable = kognitive Domänen, unabhängige Variable = Gruppe).

Dabei ist zu beobachten, dass zwischen den beiden Gruppe nur diskrete Unterschiede in den Bereichen *Verarbeitungsgeschwindigkeit, verbales Lernen, Vernunft und Problemlösen*, sowie *soziale Wahrnehmung* bestehen. In den Domänen *Arbeitsgedächtnis, Aufmerksamkeit und Vigilanz* und *visuelles Lernen* konnten größere Unterschiede (siehe Tabelle 7) zwischen den beiden Gruppen nachgewiesen werden. Dabei tritt allerdings nur in der Domäne *Aufmerksamkeit und Vigilanz* ein signifikanter Gruppenunterschied auf ($p = 0,004$). Hier erreichen die bipolaren Patienten schlechtere Ergebnisse als die Kontrollgruppe. In den Domänen *Arbeitsgedächtnis* und *visuelles Lernen* weisen die bipolaren Patienten höhere Punktescores als die Kontrollen auf.

	BP MW (Min; Max, SD)	KON MW (Min; Max, SD)	Prüfgröße	Signifi- kanz p
Verarbeitungsgeschwindigkeit	47,78 (29; 69, 7,775)	46,61 (30; 69, 8,872)	0,228	0,636
Aufmerksamkeit, Vigilanz	42,30 (27; 54, 8,204)	49,74 (33; 65, 8,269)	9,369	0,004*
Arbeitsgedächtnis	56,74 (46; 69, 6,831)	53,13 (36; 78, 10,914)	1,807	0,186
verbales Lernen	55,43 (38; 72, 10,418)	56,57 (38; 77, 11,437)	0,123	0,728
Visuelles Lernen	59,78 (44; 75, 7,716)	55,74 (29; 71, 10,532)	2,206	0,145
Vernunft, Problem lösen	51,74 (30; 71, 9,117)	51,87 (37; 64, 10,199)	0,002	0,964
Soziale Wahrnehmung	46,04 (28; 62, 8,568)	46,04 (27; 62, 8,531)	0,000	1,000

Tabelle 7 ANOVA: MCCB

BP= bipolare Patienten, KON= gesunde Kontrollen, MW= Mittelwert, SD= Standardabweichung, Min= Minimum, Max= Maximum,

3.2.3 Arbeitsgedächtnisaufgabe

Die während der Arbeitsgedächtnisaufgabe gemessenen Antworten und Reaktionszeiten wurden jeweils in einer zweifaktoriellen univariaten ANOVA mit Messwiederholungen für die mittlere Antwortrichtigkeit und die mittlere Reaktionszeit gerechnet. In der Rechnung bilden Gruppenkontraste zwischen Patienten und Kontrollen einen zweistufigen Zwischensubjektfaktor und der Einbezug aller SOA-Bedingungen (100ms, 200ms, 400ms, 800ms) einen vierstufigen Innersubjektfaktor. Die ausführlichen Ergebnisse können Tabelle 8 und Tabelle 9 entnommen werden.

3.2.3.1 Antwortrichtigkeit

In allen Antwortbedingungen zeigte sich eine höhere Antwortrichtigkeit bei den Kontrollpersonen. Dabei ließ sich auch innerhalb der Gruppe eine höhere Antwortrichtigkeit bei zunehmendem Zeitintervall beobachten: von SOA100 (M=80,19%; SD 14,97%) bis 800ms (M=85,51%; SD= 11,33%).

	BP	KON	Prüfgröße	Signifikanz
	MW in Prozent (SD)	MW in Prozent (SD)	F	p
Antwortrichtigkeit SOA 100	74,88 (17,15)	80,19 (14,97)	1,253	0,269
Antwortrichtigkeit SOA 200	71,98 (19,21)	82,61 (10,50)	5,422	0,025 *
Antwortrichtigkeit SOA 400	79,23 (13,53)	83,57 (13,76)	1,168	0,286
Antwortrichtigkeit SOA 800	79,23 (17,18)	85,51 (11,33)	2,142	0,150
Gruppe	-	-	3,805	0,057 (*)
Antwortrichtigkeit* Gruppe	-	-	0,730	0,536

Tabelle 8 ANOVA: Antwortrichtigkeit SAO 100-800

Vergleich zwischen BP und KON, MW=Mittelwert, SD= Standardabweichung,

(*) Schwach signifikant, * Signifikant

In der Patientengruppe lag die schlechteste Antwortrate bei SOA 200 mit 72% (M = 71,98%; SD = 19,21%), die höchste Antwortrate bei SOA 400 mit 79% (M = 79,23%, SD = 13,53%) und SOA 800 auch mit 79% (M = 79,23%; SD = 17,18%). Damit lagen die bipolaren Patienten in allen Bedingungen unterhalb der Antwortrichtigkeit der gesunden Kontrollen.

Die Sphärizität wurde gemäß des Mauchly-Test mit $p > 0,5$ nicht verletzt. Die Homogenität der Fehlervarianzen zwischen den Gruppen war gemäß des Levene-Tests nicht für alle Variablen erfüllt ($p < 0,05$ bei SOA 200 und SOA 800). Die Homogenität der Kovarianzenmatrizen war gemäß dem Box-Test gegeben ($p = 0,203$). Es liegt kein signifikanter Interaktionseffekt zwischen den Gruppen und der Antwortrichtigkeit vor: $F(3, 132) = 0,73, p = 0,536$. Es trat kein signifikanter Haupteffekt der Antwortrichtigkeit auf: $F(3, 132) = 2,59, p = 0,55$. Es gab also keine Gruppenunterschiede, die sich alleine auf die Antwortrichtigkeit zurückführen lassen, unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit. Für die Variable „Gruppe“ trat ein schwach signifikanter Haupteffekt auf. Damit gibt es einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden untersuchten Gruppen, $F(1, 44) = 3,81, p = 0,057$ partielles $\eta^2 = 0,08$.

Wie aus Tabelle 8 ersichtlich, ergibt sich hier ein signifikanter Gruppenunterschied in SAO200 ($F = 5,422$; $p = 0,025$). Allerdings zeigte der Levene-Test bei SAO 200 und SAO 800 Signifikanz. Somit ist hier die Wahrscheinlichkeit gegeben, irrtümlicherweise die Nullhypothese abzulehnen.

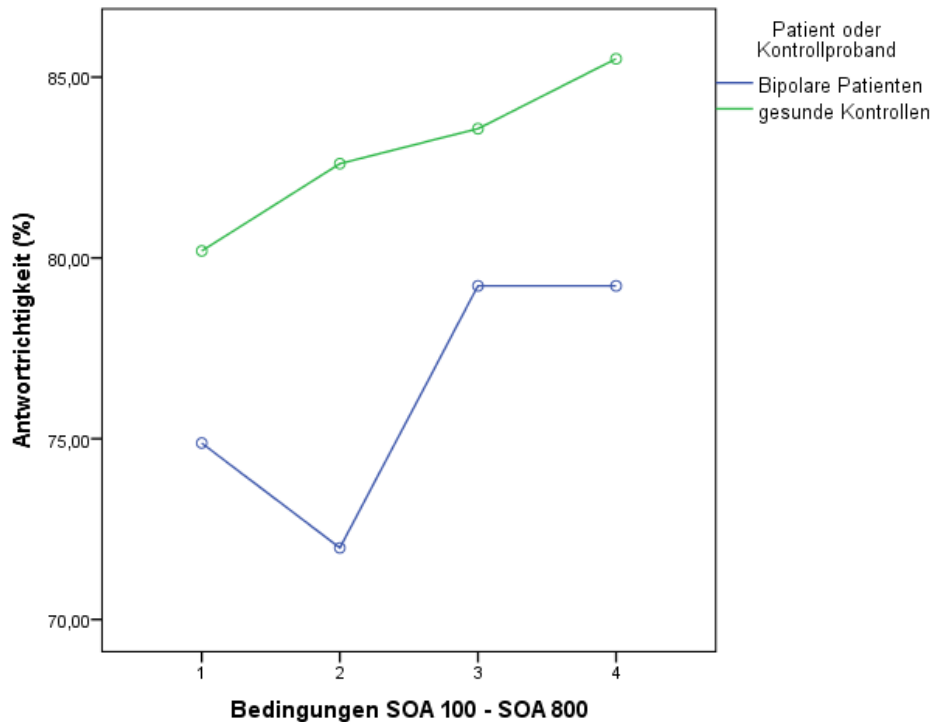


Abbildung 3-1 Liniendiagramm Antwortrichtigkeiten von Kontrollen und Patienten.

Übersicht über alle vier Bedingungen im Vergleich BP und KON, 1 = SOA 100, 2 = SOA 200, 3 = SOA 400, 4 = SOA 800, Antwortrichtigkeit in %

3.2.3.2 Reaktionsgeschwindigkeiten

Die Kontrollgruppe zeigte in allen Bedingungen eine schnellere Reaktionsgeschwindigkeit. Dabei ergaben sich bei allen Bedingungen in etwa gleiche Mittelwerte von etwa 1,75 sec. Nur bei SOA 200 lag die Reaktionsgeschwindigkeit etwas höher bei etwa 1,83 sec. (siehe Tabelle 9).

Die bipolaren Patienten zeigten durchweg langsamere Reaktionsgeschwindigkeiten, wobei die längste Reaktionsgeschwindigkeit, wie bei den Kontrollen, bei SOA 200 lag mit etwa 1,9 sec. (siehe Tabelle 9).

Da eine Verletzung der Voraussetzung der Sphärizität vorlag, wurde eine Greenhouse–Geisser Korrektur der Freiheitsgrade vorgenommen. Die Homo-

genität der Fehlervarianzen war gemäß des Levene-Tests für alle Variablen erfüllt ($p > 0,05$). Die Homogenität der Kovarianzenmatrizen war gemäß des Box-Tests gegeben ($p = 0,156$).

	BP	KON	Prüfgröße	Signifikanz
	MW in ms (SD)	MW in ms (SD)	F	p
Reaktionsgeschwindigkeit SOA 100	1920,89 (600,12)	1761,65 (664,73)	0,727	0,398
Reaktionsgeschwindigkeit SOA 200	1973,66 (824,87)	1827,14 (1129,72)	0,252	0,618
Reaktionsgeschwindigkeit SOA 400	1898,38 (684,42)	1754,36 (734,75)	0,473	0,495
Reaktionsgeschwindigkeit SOA 800	1791,05 (555,91)	1751,36 (763,76)	0,041	0,841
Gruppe			0,355	0,554
Reaktionsgeschwindigkeit*Gruppe			0,27	0,771

Tabelle 9 ANOVA: Reaktionsgeschwindigkeit, SAO 100-800, ohne Korrektur

Vergleich zwischen BP und KON, MW= Mittelwert, SD=Standardabweichung

Es gab statistisch keinen signifikanten Interaktionseffekt zwischen den Gruppen und der Reaktionsgeschwindigkeit: $F(2.09, 92.04) = 0,27$, $p = 0,771$. Es trat kein signifikanter Haupteffekt der Zeit auf: $F(2.09, 92.04) = 1.00$, $p=0,37$. Es gab also keine Gruppenunterschiede, die sich alleine auf die Zeit zurückführen lassen, unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit. Ein signifikanter Haupteffekt der Gruppe ließ sich nicht beobachten: $F(1, 44) = 0,36$, $p= 0,55$, somit liegt kein signifikanter Unterschied der beiden Gruppen in Hinblick auf ihre Reaktionsgeschwindigkeit vor.

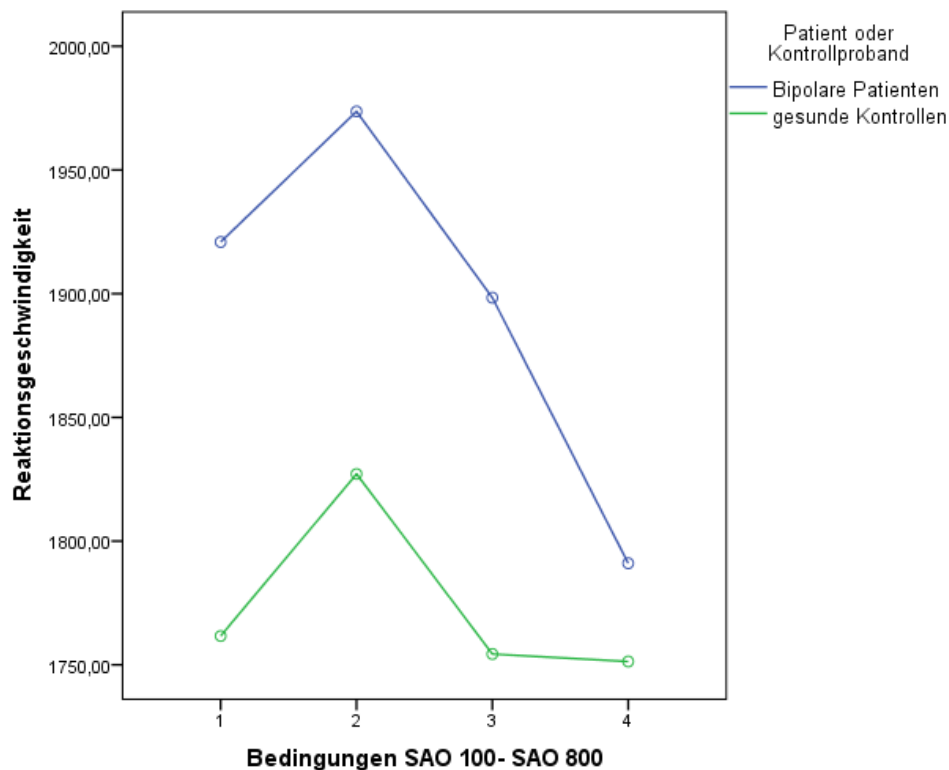


Abbildung 3-2 Liniendiagramm Reaktionsgeschwindigkeiten von Kontrollen und Patienten

Übersicht über alle vier Bedingungen im Vergleich BP und KON, 1 = SAO 100, 2 = SAO 200, 3 = SAO 400, 4 = SAO 800. Reaktionsgeschwindigkeit in ms.

Allerdings sind bei der Untersuchung der Reaktionsgeschwindigkeit sehr viele Ausreißer zu beobachten; sowohl in der Kontroll- als auch in der Patienten-Gruppe.

Daher wurden versuchsweise mehrere Korrekturverfahren angewendet. So wurden zum einen alle Ausreißer aus der Rechnung ausgeschlossen. Hierbei entstanden zwei neue Gruppen mit nunmehr insgesamt 24 Teilnehmern. Damit wären fast 50% der Probanden aus der Auswertung ausgeschlossen worden.

Es wurde außerdem das Korrekturverfahren „Winsorizing“ gewählt. Dazu wurden für die Ergebnisse der vier SAO-Bedingung jeweils die Perzentilen bestimmt. Im Anschluss wurde der Wert der 90. Perzentile als oberer und der Wert der 10. Perzentile als unterer Grenzwert gesetzt. Alle Messwerte der Reaktionsgeschwindigkeit der einzelnen SOAs, die oberhalb der 90. oder unterhalb der 10. Perzentile lagen, wurden durch den Wert der 90. oder 10. Perzentile ersetzt. Mit diesem Korrekturverfahren konnten also alle Teilnehmer beibehalten werden, da die Werte der Ausreißer ersetzt wurden. In der anschließenden Rechnung traten nun vereinzelte milde Ausreißer aus, welche vernachlässigt

sigt werden können. Im Anschluss wurde erneut eine zweifaktorielle univariate ANOVA mit Messwiederholungen gerechnet. Dabei bildete erneut der Gruppenkontrast den zweistufigen Zwischensubjektfaktor und die SAO-Bedingungen dienten als vierstufiger Innersubjektfaktor.

Auch in dieser ANOVA zeigen die Bipolaren Patienten über alle Bedingungen hinweg eine längere Reaktionsgeschwindigkeit als die gesunden Kontrollen. Dabei liegt die höchste Reaktionsgeschwindigkeit bei SOA 400 bei den Bipolaren Patienten 1,89sec.. Die längste Reaktionsgeschwindigkeit bei den gesunden Kontrollen konnte bei SOA 800 gemessen werden mit 1,7sec. (siehe Tabelle 10).

	BP	KON	Prüfgröße F	Signifikanz
	MW in ms (SD)	MW in ms (SD)		p
Reaktionsgeschwindigkeit SOA 100ms	1884,25 (440,62)	1724,89 (513,19)	1,277	0,265
Reaktionsgeschwindigkeit SOA 200ms	1886,35 (557,10)	1659,00 (506,77)	2,096	0,155
Reaktionsgeschwindigkeit SOA 400ms	1893,13 (600,26)	1683,96 (497,34)	1,656	0,205
Reaktionsgeschwindigkeit SOA 800ms	1789,18 (493,86)	1725,18 (639,37)	0,144	0,706
Reaktionsgeschwindigkeit * Gruppe			1,049	0,373
Gruppe			1,296	0,261

Tabelle 10 ANOVA: Reaktionsgeschwindigkeit SOA 100-800

Korrekturverfahren: Winsorizing P.90 & P.10

BP= bipolare Patienten, KON = gesunde Kontrollen, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, ms = Millisekunden

Die Homogenität der Fehlervarianzen war gemäß des Levene-Tests für alle Variablen erfüllt ($p > 0,05$). Die Homogenität der Kovarianzenmatrizen war gemäß des Box-Tests gegeben ($p = 0,092$). Auch die Voraussetzung der Sphärizität wurde erfüllt, $p = 0,496$. Es gab statistisch keinen signifikanten Interaktionseffekt zwischen den Gruppen und der Reaktionsgeschwindigkeit: $F(3, 132) = 1,049$, $p = 0,373$. Es trat kein signifikanter Haupteffekt der Zeit auf: $F(3, 132) = 0,326$, $p = 0,807$. Es gab also keine Gruppenunterschiede, die sich alleine auf die Zeit zurückführen lassen, unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit. Auch

nach Korrektur der Reaktionsgeschwindigkeit konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden: $F(1,44) = 1,30$ $p = 0,261$.

3.2.4 Kovariaten

Im Anschluss wurden mehrere zweifaktorielle univariate ANCOVAs mit Messwiederholungen gerechnet. Die Gruppenzugehörigkeit ist der Zwischensubjektfaktor. Die einzelnen SOA-Bedingungen von Antwortrichtigkeit bzw. Reaktionsgeschwindigkeit sind die vierstufigen Innersubjektfaktoren. Die sieben gemessenen Domänen der MCCB dienen als Kovariaten. Dabei wurde für jede Kovariate eine einzelne ANCOVA gerechnet. So sollte untersucht werden, ob die kognitive Leistung in den unterschiedlichen Domänen einen Einfluss auf die Innersubjekteffekte und auch auf den Gruppenunterschied hat.

Außerdem erfolgte eine univariate ANCOVA mit Messwiederholung mit Gruppenzugehörigkeit als Zwischensubjektfaktor, den SOA-Bedingungen als vierstufiger Innersubjektfaktor und der Medikation der bipolaren Patienten als Kovariate.

Bei Betrachtung der Antwortrichtigkeit, konnten in der Berechnung der ANCOVAs nun signifikante Gruppenunterschiede nachgewiesen werden (Kovariate *Arbeitsgedächtnis*: $F(1,43) = 5,49$, $p = 0,024$; Kovariate *visuelles Lernen*: $F(1,43) = 4,15$ $p = 0,048$ und Kovariate *Verarbeitungsgeschwindigkeit*: $F(1,43) = 4,39$ $p = 0,042$). Dabei muss allerdings eingewendet werden, dass in jeder ANCOVA gleichzeitig auch der Levene-Test Signifikanz bei SOA 200 und SOA 800 zeigt (SOA 200 und SOA 800 $p < 0,05$). Damit liegt das Problem vor den Fehler erster Art zu begehen und fälschlicherweise die Nullhypothese abzulehnen.

Die Homogenität der Kovarianzenmatrizen war gemäß des Box-Tests in jeder Berechnung gegeben ($p > 0,05$). Auch die Voraussetzung der Sphärizität wurde jeweils erfüllt ($p > 0,05$). Keine der untersuchten kognitiven Domänen zeigte signifikante Interaktionseffekte auf die Antwortrichtigkeit. Somit ist nicht davon auszugehen, dass die Kovariaten signifikante Effekte auf die Antwortrichtigkeit haben.

	Prüfgröße	Signifikanz
	F	p
Antwortrichtigkeit * Verarbeitungsgeschwindigkeit	0,521	0,669
Antwortrichtigkeit * Aufmerksamkeit und Vigilanz	0,817	0,486
Antwortrichtigkeit * Arbeitsgedächtnis	1,099	0,352
Antwortrichtigkeit * Verbales Lernen	,656	0,581
Antwortrichtigkeit * Visuelles Lernen	1,005	0,393
Antwortrichtigkeit * Vernunft, Problemlösen	1,079	0,361
Antwortrichtigkeit * Soziale Wahrnehmung	1,158	0,328

Tabelle 11 Test der Innersubjekteffekte

ANCOVA: Antwortrichtigkeit, Kovariate: MCCB

Des Weiteren zeigte sich kein signifikanter Interaktionseffekt beim Test der Zwischensubjekteffekte. Somit haben die Kovariaten auch keinen Einfluss auf die beiden Gruppen.

	Prüfgröße	Signifikanz
	F	p
Verarbeitungsgeschwindigkeit	2,599	0,114
Aufmerksamkeit und Vigilanz	1,458	0,234
Arbeitsgedächtnis	3,507	0,064
Verbales Lernen	0,085	0,771
Visuelles Lernen	0,438	0,512
Vernunft, Problemlösen	2,869	0,098
Soziale Wahrnehmung	1,389	0,245

Tabelle 12 Test der Zwischensubjekteffekte

ANCOVA: Antwortrichtigkeit, Kovariate: MCCB

Auch bei der Reaktionsgeschwindigkeit wurden, wie bereits erwähnt, zunächst ANCOVAs gerechnet, in der jede Domäne einzeln als Kovariate betrachtet wurde. Die Homogenität der Kovarianzenmatrizen war gemäß des Box-Tests in jeder Berechnung gegeben ($p > 0,05$). Auch die Voraussetzung der Sphärizität wurde jeweils erfüllt ($p > 0,05$). Hier konnte bei der Domäne *soziale Wahrnehmung*

mung ein signifikanter Innersubjekteffekt gezeigt werden. Womit von einem Einfluss der sozialen Wahrnehmung auf die Reaktionsgeschwindigkeit ausgegangen werden sollte.

	Prüfgröße	Signifikanz
	F	p
Reaktionsgeschwindigkeit * Verarbeitungsgeschwindigkeit	0,902	0,442
Reaktionsgeschwindigkeit * Aufmerksamkeit Vigilanz	0,803	0,494
Reaktionsgeschwindigkeit * Arbeitsgedächtnis	0,655	0,581
Reaktionsgeschwindigkeit * Verbales Lernen	1,397	0,248
Reaktionsgeschwindigkeit * Visuelles Lernen	0,298	0,827
Reaktionsgeschwindigkeit * Vernunft, Problemlösen	0,520	0,669
Reaktionsgeschwindigkeit * soziale Wahrnehmung	4,800	0,003 (*)

Tabelle 13 Test der Innersubjektéffekte,

ANCOVA: Reaktionsgeschwindigkeit Kovariate: MCCB , (*) signifikant

Es trat kein signifikanter Zwischensubjekteffekt auf. Somit haben die Kovariaten keinen signifikanten Einfluss auf die Gruppen. Im Gegensatz zur Antwortrichtigkeit trat in keiner der Berechnungen ein signifikanter Gruppenunterschied auf.

	Prüfgröße	Signifikanz
	F	p
Verarbeitungsgeschwindigkeit	1,123	0,295
Aufmerksamkeit Vigilanz	2,877	0,97
Arbeitsgedächtnis	0,015	0902
Verbales Lernen	0,340	0,563
Visuelles Lernen	0,786	0,381
Vernunft, Problemlösen	0,023	0,880
soziale Wahrnehmung	0,094	0,760

Tabelle 14 Test der Zischensubjekteffekte

ANCOVA: Reaktionsgeschwindigkeit, Kovariate: MCCB

Zudem wurde auch die Medikation als Kovariate mitberechnet. Die Homogenität der Kovarianzenmatrizen war gemäß des Box-Tests gegeben ($p > 0,05$). Auch die Voraussetzung der Sphärizität wurde erfüllt ($p > 0,05$). Hier konnte ein signifikanter Innersubjekteffekt gezeigt werden (Antwortrichtigkeit*Medikation $F = 4,388$, $p = 0,006$). Es zeigt sich also ein Effekt der Medikation auf die Antwort-

richtigkeit. Es konnte dabei kein signifikanter Zwischensubjekteffekt gezeigt werden.

Bei der ANCOVA der Reaktionsgeschwindigkeit konnte kein signifikanter Innersubjekt- oder Zwischensubjekteffekt gefunden werden. Somit hat die Medikation keinen Effekt auf die Reaktionsgeschwindigkeit.

3.3 Ergebnisse der fMRT-Daten

Im Folgenden werden die Ergebnisse der fMRT-Daten präsentiert. Zunächst werden die Aktivierungsmuster unabhängig von den Gruppen in Enkodier-, Halte- und Abrufphase berichtet (=Haupteffekte). Anschließend werden die Gruppenkontraste in Enkodier-, Halte- und Abrufphase dargestellt (=Gruppenkontraste).

3.3.1 Haupteffekte

3.3.1.1 Haupteffekte in der Enkodierphase

Es wurde eine einfaktorielle univariate ANOVA (Bonferroni-Korrektur,¹²⁶ Signifikanzniveau $p < 0,05$, Clustergröße 200mm^3) mit den SOA-Phasen der gesunden Kontrollen gegen das Interstimulusinterval (ITI) als Baseline gerechnet (Encoding-korrekt_SOA100-800_KON > ITI_KON). Aus Abbildung 3-3 können die Aktivierungsmuster in der Enkodierungsphase entnommen werden. Unter Aktivierung wird dabei ein stärkeres BOLD-Signal als zur Referenz (in diesem Falle der Baseline) verstanden. Umgekehrt meint eine Deaktivierung ein schwächeres BOLD-Signal im Vergleich zur Referenz.

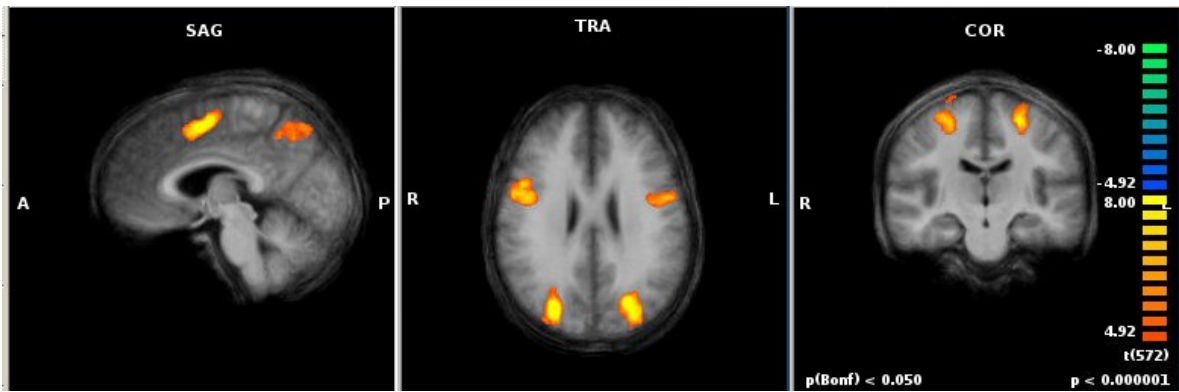


Abbildung 3-3 Haupteffekt Enkodierung SOA 100-800

SAG= Sagittal, TRA= Transversal COR= Coronar, A= Anterior, P=Posteriori, R=Rechts L=Links. Auf der F-Karte lässt sich der Grad der Aktivierung, bzw Deaktivierung ablesen. Signifikanzniveau $p < 0,05$, Clusterschwelle 200 mm^3 (Voxel), Bonferroni-Korrektur.

Areale	Seite (R/L)	Koordinaten			Clustergröße (Voxelanzahl)	F-Wert (Min; Max)	Signifi- kantz- wert p
		x	y	z			
BA 3, BA 4, BA 17, BA 18, BA 19, BA 31, BA 37, BA 38, BA 39, BA 41 <i>Gyrus occipitalis superior,</i> <i>Gyrus occipitalis medius,</i> <i>Gyrus parahippocampalis,</i> <i>Gyrus postcentralis, Gyrus</i> <i>fusiformis, Gyrus tem-</i> <i>poralis medius, Gyrus</i> <i>temporalis inferior</i>	R & L	-1	-64	15	103799	7,25 (4,92; 14,80)	< 0,05
BA 6 <i>Gyrus precentralis, Gyrus</i> <i>frontalis medius</i>	R	38	-4	44	12709	6,36 (4,92; 10,38)	< 0,05
	L	-37	-6	45	13880	7,10 (4,93; 13,38)	< 0,05
BA 24 <i>Gyrus cinguli</i>	L & R	0	3	52	6039	7,18 (4,92; 12,87)	< 0,05

Tabelle 15 Haupteffekte während Encodierungsphase

Signifikanzschwelle wurde mit $p < .05$ festgelegt. Die Clusterschwelle liegt bei 200 mm^3 (Voxels) . BA= Brodmann-Areal, L=Links, R=Rechts, Die Talairach-Koordinaten geben die Stelle der höchsten Aktivierung/Deaktivierung an (Peak-Voxel). Die F-Werte geben den Grad der Veränderung der neuronalen Aktivität des jeweiligen Areals an. Negative Werte geben Deaktivierungen, positive Werte geben Aktivierungen an.

Es lassen sich signifikante Aktivierungen in mehreren Arealen darstellen: Gyrus occipitalis medialis und superior beider Hemisphären, rechtem und linkem Gyrus fusiformis, Gyrus temporalis inferior und medius; aber auch an posterio-rem Cingulum und Gyrus precentralis. Alle aufgezählten Areale zeigen sowohl auf rechter, als auch auf linker Hemisphäre ein Aktivierungsmuster. Eine ausführliche Auflistung findet sich in Tabelle 15

3.3.1.2 Haupteffekte in der Konsolidierungs-/Haltephase

Zur Untersuchung der Haltephase wurde die Phase nach Distraktor (Delay-II) der Kontrollgruppe betrachtet und gegen die ITI der Kontrollgruppe verrechnet (Delay-II-korrekt_SOA100-800_KON > ITI_KON). Es erfolgte erneut eine Bonferroni korrigierte ANOVA mit Messwiederholungen. Die minimale Clustergröße wurde auf 50 mm³ (Voxels) festgelegt. Das Signifikanzniveau wurde mit $p < .05$ festgesetzt. Eine Übersicht gibt Abbildung 3-4 Haupteffekt Haltephase.

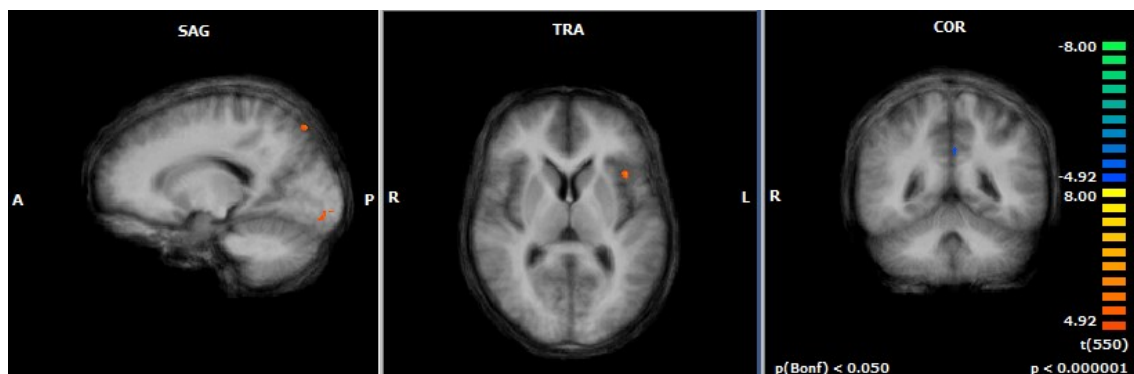


Abbildung 3-4 Haupteffekt Haltephase SOA 100-800

SAG= Sagittal, TRA= Transversal, COR= Coronar, A= Anterior, P= Posterior, R= rechts L=Links. Die F-Karte zeigt das Maß der Deaktivierung und Aktivierung an. Signifikanzniveau $p < 0,05$, Clusterschwelle 50 mm³, Bonferroni-Korrektur.

In diesem Durchgang lassen sich ausschließlich Aktivierungscluster beschreiben. Die Aktivierungen projizieren auf den Gyrus frontalis inferior, den Gyrus lingualis und Precuneus. Eine genaue Übersicht kann Tabelle 16 entnommen werden.

	Seite (R/L)	Koordinaten			Clustergröße (Voxelanzahl)	F-Wert (Min; Max)	Signi- fikanz wert p
		x	y	z			
BA 47 Gyrus frontalis inferior	L	-38	16	-7	103	5,38 (4,93; 6,56)	< 0,05
BA 18 Gyrus lingualis	L	-16	-87	- 12	123	5,20 (4,93; 5,95)	< 0,05
BA 7 Precuneus	L	-17	-74	49	113	5,33 (4,94; 6,24)	< 0,05

Tabelle 16 Haupteffekte während Haltephase

Signifikanzschwelle wurde mit $p < .05$ festgelegt. Die Clusterschwelle liegt bei 50 mm^3 (Voxels). BA= Brodmann-Areal, L=Links, R=Rechts, Die Talairach-Koordinaten geben die Stelle der höchsten Aktivierung/Deaktivierung an (Peak-Voxel). Die F-Werte geben den Grad der Veränderung der neuronalen Aktivität des jeweiligen Areals an. Negative Werte geben Deaktivierungen, positive Werte geben Aktivierungen an.

3.3.1.3 Haupteffekte in der Abrufphase

Wie in den vorherigen Durchgängen, wurde auch für die Abrufphase eine ANOVA (Bonferroni-Korrektur) gerechnet, in dem die SAO-Prädiktoren mit der Baseline verglichen wurden. Wiederrum diente hier die ITI als Baseline (Retri-val-korrekt_SOA100-800_KON > ITI_KON). Als Signifikanzniveau wurde $p < 0,05$ festgelegt. Die minimale Clustergröße wurde auf 200 mm^3 gesetzt.

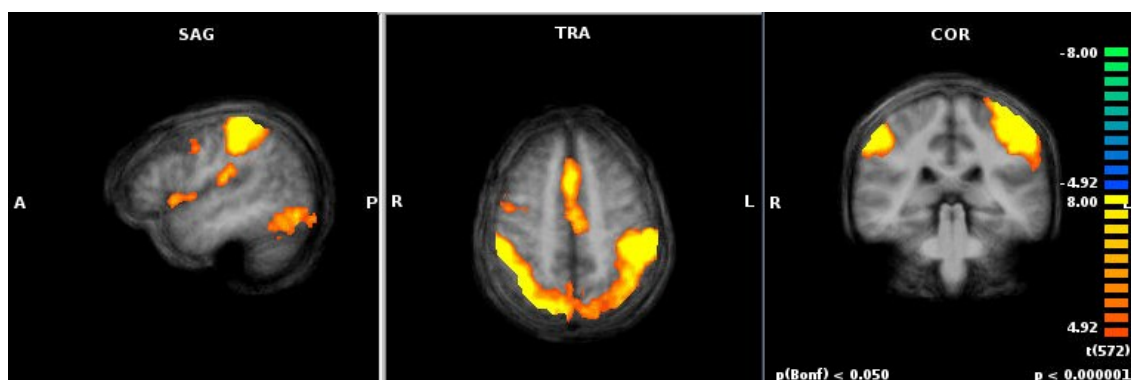


Abbildung 3-5 Haupteffekt Abrufphase SOA 100-800

SAG= Sagittal, TRA= Transversal, COR= Coronar, A= Anterior P= Posterior, R= Rechts, L= Links. Der F-Karte kann das Maß der Aktivierungen entnommen werden. Signifikanzniveau $p < 0,05$, Clusterschwelle 200 mm^3 (Voxels), Bonferroni-Korrektur.

Areale	Seite (R/L)	Koordinaten			Clustergröße (Voxel)	F-Wert (Min; Max)	Signifi- kantz- wert (p)
		x	y	z			
BA 1, BA 2, BA 3, BA 4, BA 7, BA 13, BA 18, BA 19, BA 20, BA 21, BA 22, BA 23, BA 30, BA 36, BA 37, BA 39, BA 40, BA 44 <i>Lobulus parietalis inferior, Gyrus postcentralis, Gyrus precentralis, Gyrus supra- marginalis, Cuneus, Precu- neus, Gyrus angularis, poste- riores Cingulum, Gyrus occip- italis inferior, Gyrus temporalis medius, Gyrus temporalis inferior Gyrus temporalis su- perior,, Gyrus fusiformis, Thalamus (Ncl. Ventralis pos- terolateralis, Pulvinar, Ncl. mediodorsalis, Ncl posterol- ateralis, Ncl. Anterior, Ncl ventralis anterior, Ncl. ven- trolateralis), Caudatum, Ncl lentiformis, Insula, Claustrum</i>	R & L	-6	47	22	159301	6,85 (4,92; 14,86)	< 0,05
BA 6, BA 8, BA 9, BA 10, BA 46, BA 47 <i>Gyrus frontalis inferior, Gyrus frontalis medius, Gyrus pre- centralis</i>	R	39	18	30	24201	6,10 (4,92;10,10)	< 0,05
BA 9, BA 24, BA 32 <i>Gyrus cingularis, Gyrus fronta- lis superior, Gyrus frontalis medius</i>	R & L	2	8	47	17479	6,48 (4,92; 11,56)	< 0,05

Tabelle 17 Haupteffekte während Abrufphase

Signifikanzschwelle wurde mit $p < .05$ festgelegt. Die Clusterschwelle liegt bei 200 mm^3 (Voxels) . BA= Brodmann-Areal, L=Links, R=Rechts, Die Talairach-Koordinaten geben die Stelle der höchsten Aktivierung/Deaktivierung an (Peak-Voxel). Die F-Werte geben den Grad der Veränderung der neuronalen Aktivität des jeweiligen Areals an. Negative Werte geben Deaktivierungen, positive Werte geben Aktivierungen an.

Auch hier konnten signifikante Veränderungen der Aktivität in unterschiedlichen Hirnarealen aufgezeigt werden. Dabei können ausschließlich Cluster mit Aktivierungen, also verstärktem BOLD-Signal, dargestellt werden.

Es lassen sich Aktivierungsmuster auf beiden Hemisphären an den temporalen Gyri, Lobulus parietalis inferior, Gyrus fusiformis, Cuneus und Precuneus, Gyrus post- und precentralis und Gyrus supramarginalis zeigen. Daneben liegen weitere Cluster im Bereich des rechten Thalamus, der rechten Insula und der rechten Basalganglien. Des Weiteren findet sich Aktivierungen auf beiden Hemisphären auf dem Gyrus cinguli. Auch an den frontalen Gyri (Gyrus frontalis inferior und medius) können Aktivierungen gesehen werden. Eine ausführliche Auflistung kann Tabelle 17 entnommen werden.

3.3.2 Haupteffekte – Darstellung der einzelnen Bedingungen

Im Anschluss erfolgte eine detaillierte Darstellung der einzelnen SOA Bedingungen. Hier wurde neben der Unterscheidung der einzelnen Phasen (Enkodierung, Haltephase, Abrufphase) außerdem für jede SOA-Bedingung eine ANOVA berechnet.

Zur Untersuchung der jeweiligen SOA-Bedingung wurden die Prädiktoren der KON gegen die ITI als Baseline verrechnet (Encoding_SOA100_KON > ITI_KON, Delay-II_SOA100_KON > ITI_KON, Retrieval_SOA-100_KON > ITI, usw.). Dazu wurden erneut univariate einfaktorielle ANOVAs durchgeführt. Eine Korrektur erfolgte mittels Bonferroni-Korrektur, FDR-Korrektur oder Cluster-Threshold-Korrektur (Monte Carlo Simulation). Die Signifikanzschwelle wurde auf $p < 0,05$ gesetzt. Die Korrekturmethode, die bei den jeweiligen Durchgängen angewandt wurden, sowie die Clusterschwellen, können den jeweiligen Berichten entnommen werden.

3.3.2.1 SOA 100 - 800 Enkodierung

Es folgen die Ergebnisse der richtig beantworteten Durchgänge bei SOA 100 bis SAO 800 in der Enkodierphase. Es wurde eine ANOVA (Bonferroni-Korrektur) durchgeführt, in der die einzelnen Bedingung SOA 100 – SOA 800 der gesunden Kontrollen gegen die ITI verrechnet wurde (En-

coding_SOA100_KON > ITI_KON, Encoding_SOA200_KON > ITI_KON, usw). Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgesetzt. Die Clusterschwelle liegt bei 100 mm^3 .

Es lassen sich in allen vier Durchgängen auf beiden Hemisphären Cluster mit Aktivierungen darstellen (siehe Abbildung 3-6 bis Abbildung 3-9). Diese liegen jeweils auf den occipitalen Gyri (BA19) (BA = Brodmann Areal), Gyrus fusiformis (BA 37), sowie dem Precuneus und Lobulus parietalis superior (BA 7). Dabei liegen in den einzelnen Bedingungen von SOA 100 bis SOA 800 nur marginale Unterschiede in der Lokalisation der Areale vor. Eine genaue Darstellung kann Tabelle 26 im Anhang entnommen werden.

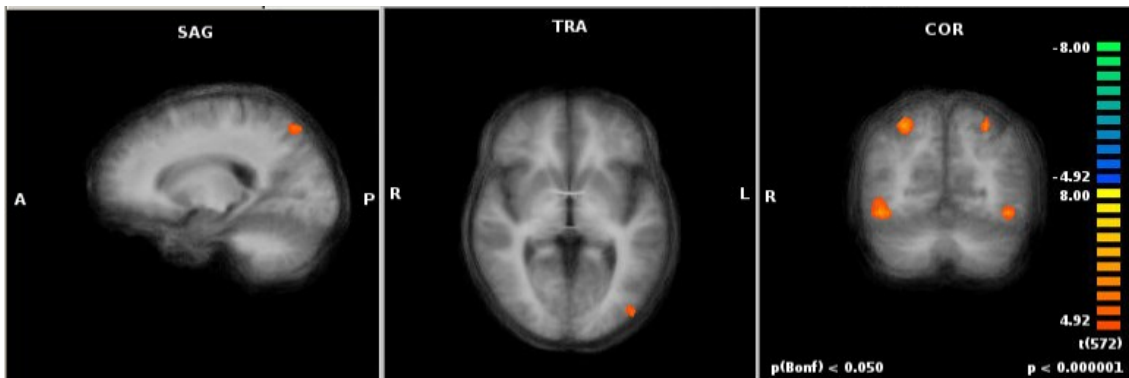


Abbildung 3-6 Haupteffekt Enkodierung SOA 100

SAG= Sagittal, TRA= Transversal, COR= Coronar, A= Anterior P= Posterior, R= Rechts, L= Links. Der F-Karte kann das Maß der Aktivierungen entnommen werden. Signifikanzniveau $p < 0,05$, Clusterschwelle 100 mm^3 (Voxels). Bonf.= Bonferroni-Korrektur

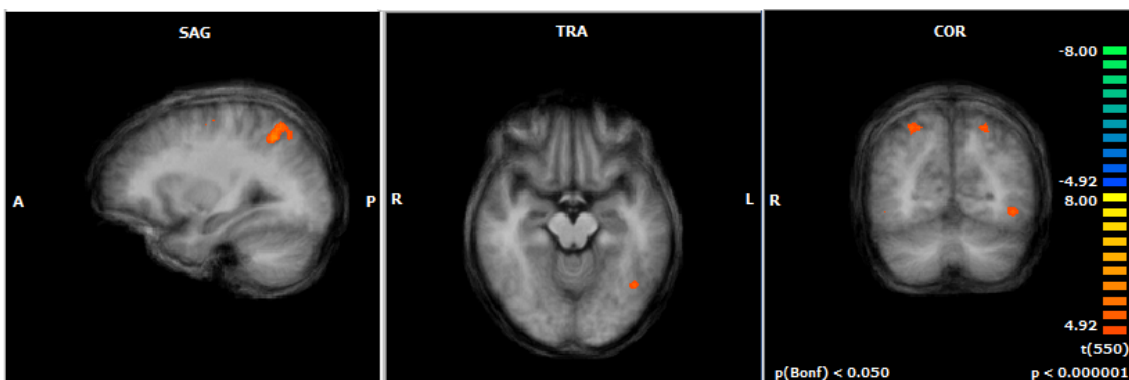


Abbildung 3-7 Haupteffekt Enkodierung Encoding SOA 200

SAG= Sagittal, TRA= Transversal, COR= Coronar, A= Anterior P= Posterior, R= Rechts, L= Links. Der F-Karte kann das Maß der Aktivierungen entnommen werden. Signifikanzniveau $p < 0,05$, Clusterschwelle 100 mm^3 (Voxels). Bonf.= Bonferroni-Korrektur

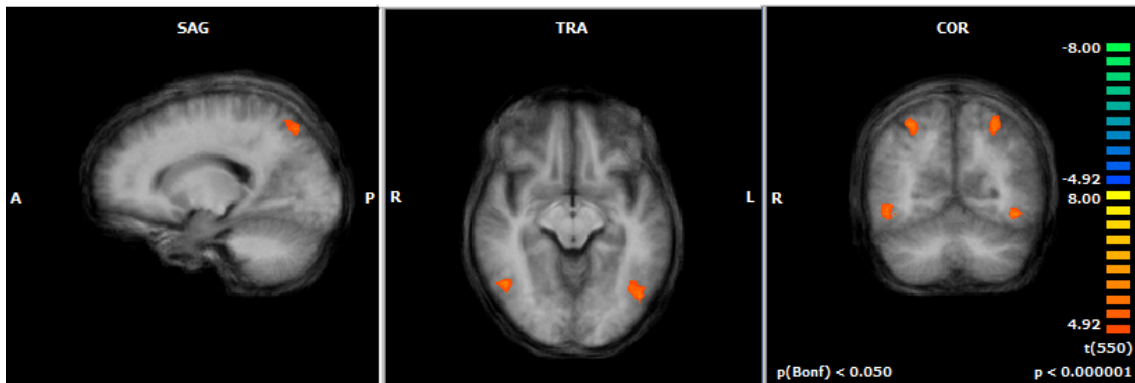


Abbildung 3-8 Haupteffekt Enkodierung SAO 400

SAG= Sagittal, TRA= Transversal, COR= Coronar, A= Anterior P= Posterior, R= Rechts, L= Links. Der F-Karte kann das Maß der Aktivierungen entnommen werden. Signifikanzniveau $p < 0,05$, Clusterschwelle 100 mm^3 (Voxels). Bonf: = Bonferroni-Korrektur

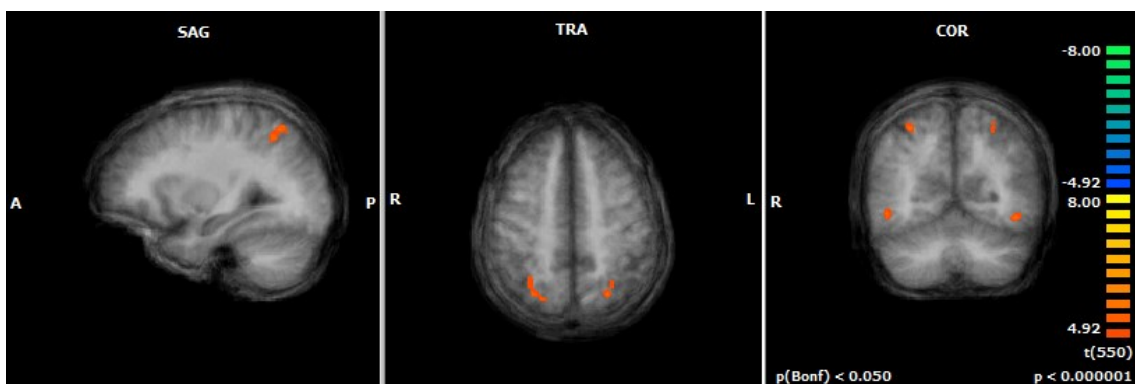


Abbildung 3-9 Haupteffekt Enkodierung SOA 800

SAG= Sagittal, TRA= Transversal, COR= Coronar, A= Anterior P= Posterior, R= Rechts, L= Links. Der F-Karte kann das Maß der Aktivierungen entnommen werden. Signifikanzniveau $p < 0,05$, Clusterschwelle 100 mm^3 (Voxels). Bonf: = Bonferroni-Korrektur

3.3.2.2 SOA 100-800 Haltephase

Außerdem erfolgte eine Darstellung der einzelnen SOA-Bedingungen der gesunden Kontrollen in der Haltephase. Es wurden univariate einfaktorielle ANOVAs berechnet (Cluster-Threshold-Korrektur (Monte-Carlo-Simulation)¹²⁸ bei SOA 100, SOA 200 und SOA 800; Anzahl der Iterationen: 1000, Signifikanzniveau $p < 0,05$, Clusterschwelle 100 mm^3).

Im Durchgang SOA 400 erfolgte eine FDR-Korrektur. Das Signifikanzniveau lag bei $p < 0,05$, die Clusterschwelle wurde auf 10 mm^3 festgesetzt. Die ITI der Kontrollen diente als Baseline (Delay-II_SOA100_KON > ITI_KON, Delay-II_SOA200_KON > ITI_KON, usw.).

Bei SAO 100 zeigen sich mehrere Cluster mit Aktivierungen, sowie ein Cluster mit Deaktivierungen. Die Aktivierungen liegen auf den rechten okzipitalen Gyri

(BA 19) und Gyrus fusiformis. Außerdem an rechtem Cuneus und Precuneus und linkem Precuneus. Auf der linken Hemisphäre findet sich zudem eine Aktivierung im Thalamus und Basalganglien. Zudem ist am Gyrus frontalis superior ein Areal mit Deaktivierungen zu sehen (siehe Abbildung 3-10). Eine genaue Auflistung kann Tabelle 18 entnommen werden.

In der SOA 200-Bedingung zeigen sich zwei Deaktivierungen. Diese liegen auf beiden Hemisphären auf dem Gyrus parahippocampalis, Gyrus temporalis medius und inferior, Gyrus occipitalis medius und inferior (BA 18, BA 19) und Gyrus fusiformis (BA 37) (siehe Abbildung 3-11). Eine genaue Auflistung der statistischen Daten findet sich in Tabelle 19.

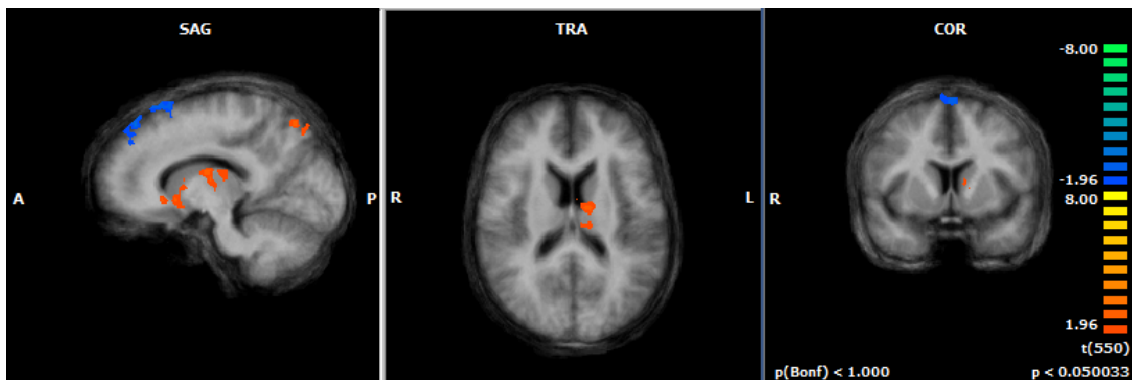


Abbildung 3-10 Haupteffekt Haltephase SAO 100

SAG= Sagittal, TRA= Transversal, COR= Coronar, A= Anterior P= Posterior, R= Rechts, L= Links. Der F-Karte kann das Maß der Aktivierungen entnommen werden. Signifikanzniveau $p < 0,05$, Clusterschwelle 100 mm^3 (Voxels). Cluster-Threshold-Korrektur.

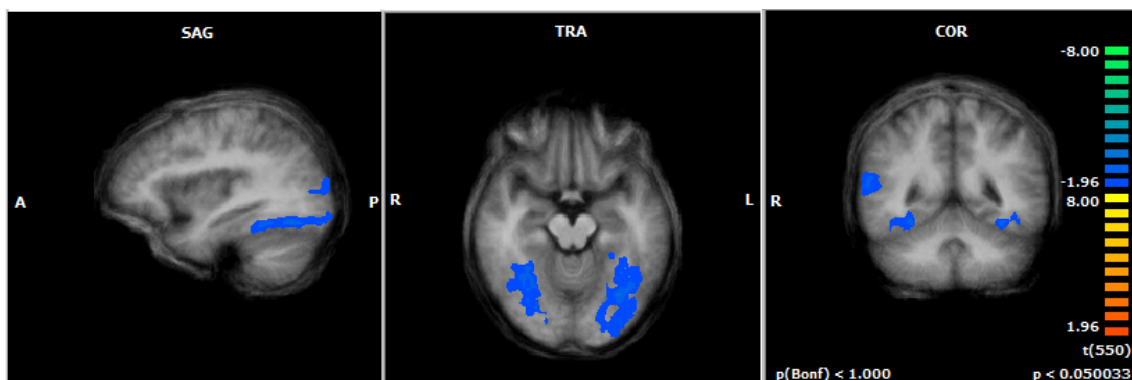


Abbildung 3-11 Haupteffekt Haltephase SAO 200

SAG= Sagittal, TRA= Transversal, COR= Coronar, A= Anterior P= Posterior, R= Rechts, L= Links. Der F-Karte kann das Maß der Aktivierungen entnommen werden. Signifikanzniveau $p < 0,05$, Clusterschwelle 100 mm^3 (Voxels). Cluster-Threshold-Korrektur.

Areale	Seite (R/L)	Koordinaten			Clustergröße (Voxel)	F-Wert (Min; Max)	Signifi- kantz- wert p
		x	y	z			
SOA 100							
BA 19 <i>Gyrus fusiformis, Gyrus occi- pitalis inferior, Gyrus occipita- lis medius</i>	R	32	-70	-14	3146	2,29 (1,96; 3,71)	< 0,05
BA 7 <i>Precuneus</i>	R	24	-63	38	1328	2,38 (1,96; 3,52)	< 0,05
BA 19 <i>Cuneus, Gyrus occipitalis superior</i>	R	28	-76	31	1256	2,28 (1,96; 3,40)	< 0,05
BA 7 <i>Precuneus</i>	L	-5	-63	53	1566	2,25 (1,96; 3,67)	
<i>Thalamus (Ncl anterior, Ncl ventrolateralis, Ncl ventralis posterolateralis, Ncl ventralis posteromedialis) Ncl. Lenti- formis, anteriores Cingulum, Caudatum</i>	L	-11	-4	9	2290	2,31 (1,96; 3,61)	< 0,05
BA 6 <i>Gyrus frontalis superior</i>	L	-3	24	60	3549	-2,50 (-196; - 3,71)	< 0,05

Tabelle 18 Übersicht Haltephase SOA 100 Haupteffekt

Signifikanzschwelle wurde mit $p < .05$ festgelegt. Die Clusterschwelle liegt bei 200 mm^3 (Voxels). BA= Brodmann-Areal, L=Links, R=Rechts, Die Talairach-Koordinaten geben die Stelle der höchsten Aktivierung/Deaktivierung an (Peak-Voxel). Die F-Werte geben den Grad der Veränderung der neuronalen Aktivität des jeweiligen Areals an. Negative Werte geben Deaktivierungen, positive Werte geben Aktivierungen an.

Areale	Seite (R/L)	Koordinaten			Clustergröße (Voxel)	F-Wert (Min; Max)	Signifi- kantz- wert p
		x	y	z			
SOA 200							
BA 19, BA 18, BA 21, BA 22, BA 37 <i>Gyrus fusiformis, Gyrus occi- pitalis inferior, Gyrus occipita-</i>	L	-35	-69	-6	12350	-2,31 (-1,96; - 3,66)	< 0,05
<i>lis medius, Gyrus parahippo- campalis, Gyrus temporalis medius, Gyrus temporalis inferior</i>	R	39	-61	-2	10353	-2,27 (-1,96; - 3,84)	< 0,05

Tabelle 19 Übersicht Haltephase SOA 200 Haupteffekt

Signifikanzschwelle wurde mit $p < .05$ festgelegt. Die Clusterschwelle liegt bei 100 mm^3 (Voxels) . BA= Brodmann-Areal, L=Links, R=Rechts, Die Talairach-Koordinaten geben die Stelle der höchsten Aktivierung/Deaktivierung an (Peak-Voxel). Die F-Werte geben den Grad der Veränderung der neuronalen Aktivität des jeweiligen Areals an. Negative Werte geben Deaktivierungen, positive Werte geben Aktivierungen an.

Bei SOA 400 kann am Gyrus occipitalis eine Aktivierung und am Gyrus frontalis superior rechts und links je ein Cluster mit Deaktivierung dargestellt werden (siehe Abbildung 3-12). Eine ausführliche Auflistung kann Tabelle 20 entnommen werden.

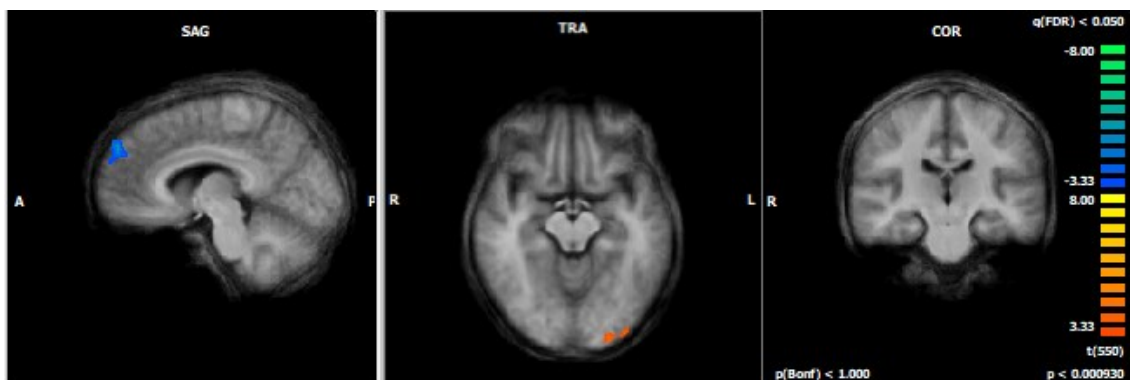


Abbildung 3-12 Haupteffekt Haltephase SAO 400

SAG= Sagittal, TRA= Transversal, COR= Coronar, A= Anterior P= Posterior, R= Rechts, L= Links. Der F-Karte kann das Maß der Aktivierungen entnommen werden. Signifikanzniveau $p < 0,05$, Clusterschwelle 10 mm^3 (Voxels). FDR= False Discovery Rate.

Areale	Seite (R/L)	Koordinaten			Clustergröße (Voxel)	F-Wert (Min; Max)	Signifi- kantz- wert p
		x	y	z			
SOA 400							
BA 18 <i>Gyrus fusiformis, Gyrus occi- pitalis inferior,</i>	L	-27	-91	-10	297	3,80 (3,33; 5,05)	< 0,05
BA 9 <i>Gyrus frontalis superior</i>	R	5	53	32	1200	-3,94 (-3,33; - 5,73)	< 0,05
BA 8 <i>Gyrus frontalis superior</i>	L	-12	44	39	290	-3,51 (-3,33; - 4,31)	< 0,05

Tabelle 20 Übersicht Haltephase SOA 400 Haupteffekte

Die Signifikanzschwelle wurde mit $p < .05$ festgelegt. Die Clusterschwelle liegt bei 100 mm^3 (Voxels). BA= Brodmann-Areal, L=Links, R=Rechts, Die Talairach-Koordinaten geben die Stelle der höchsten Aktivierung/Deaktivierung an (Peak-Voxel). Die F-Werte geben den Grad der Veränderung der neuronalen Aktivität des jeweiligen Areals an. Negative Werte geben Deaktivierungen, positive Werte geben Aktivierungen an.

Bei SOA 800 können zwei Areale mit Deaktivierungen dargestellt werden. Diese liegen zum einen auf dem Gyrus frontalis medialis (BA 9) und zum anderen auf posteriorem Cingulum und Precuneus. Daneben findet sich ein Cluster mit Aktivierungen. Dieses befindet sich auf dem Lobulus parietalis superior und Precuneus (siehe Abbildung 3-13).

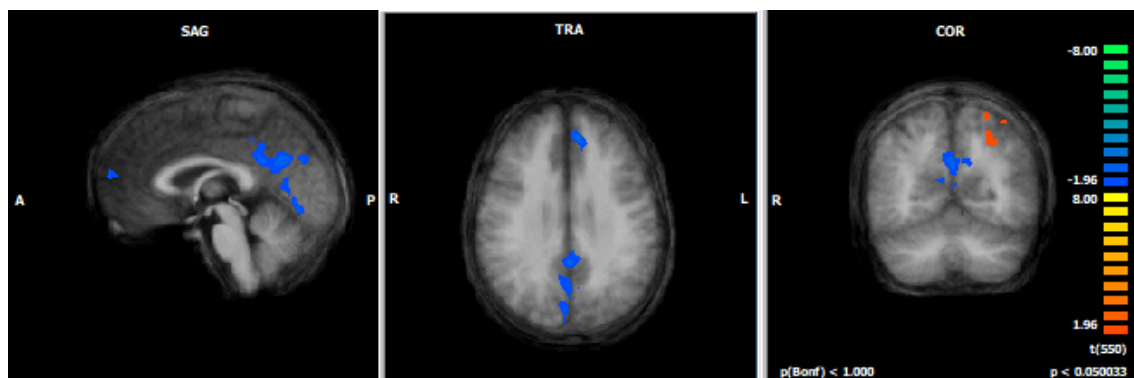


Abbildung 3-13 Haupteffekt Haltephase SAO 800

SAG= Sagittal, TRA= Transversal, COR= Coronar, A= Anterior P= Posterior, R= Rechts, L= Links. Der F-Karte kann das Maß der Aktivierungen entnommen werden. Signifikanzniveau $p < 0,05$, Clusterschwelle 10 mm^3 (Voxels). Cluster-Threshold-Korrektur

Areale	Seite (R/L)	Koordinaten			Clustergröße (Voxel)	F-Wert (Min; Max)	Signifi- kantz- wert p
		x	y	z			
SOA 800							
BA 9 <i>Gyrus frontalis medialis</i>	L	-6	44	21	1673	-2,31 (-1,96; - 3,80)	< 0,05
BA 23, BA 24, BA 31 <i>Posteriores Cingulum, Gyrus cinguli, Precuneus</i>	L	1	-58	23	4707	-2,31 (-1,96; - 3,50)	< 0,05
BA 7 <i>Lobulus parietalis superior, Precuneus</i>	L	-25	-62	46	2248	2,28 (1,96; 3,42)	< 0,05

Tabelle 21 Übersicht Haltephase SAO 800 Haupteffekt

Signifikanzschwelle $p < .05$. Clusterschwelle: 100 mm^3 (Voxels) . BA= Brodmann-Areal, L=Links, R=Rechts, Die Talairach-Koordinaten geben die Stelle der höchsten Aktivierung/Deaktivierung an (Peak-Voxel). Die F-Werte geben den Grad der Veränderung der neuronalen Aktivität des jeweiligen Areals an. Negative Werte geben Deaktivierungen, positive Werte geben Aktivierungen an.

3.3.2.3 SAO 100 – 800 Abrufphase

In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der richtig beantworteten Durchgänge bei SOA 100 bis SAO 800 in der Abrufphase dargestellt. Es wurde eine ANVOA (Bonferroni-Korrektur) durchgeführt, in der die einzelnen Bedingung SOA 100 – SOA 800 der KON gegen die ITI verrechnet wurde (Retrieval_SOA100_KON > ITI_KON, Retrieval_SOA200_KON > ITI_KON, usw). Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgesetzt. Die Clusterschwelle liegt bei 100 mm^3 .

Hierbei projizieren sich die Cluster in den vier Bedingungen an nahezu gleicher Stelle. Es treten dabei nur Aktivierungen auf. Diese befinden sich unter anderem am Lobulus parietalis inferior und superior beider Hemisphären, oder an linkem Gyrus postcentralis (siehe Abbildung 3-14 bis Abbildung 3-17). Eine genaue Auflistung kann Tabelle 22 entnommen werden.

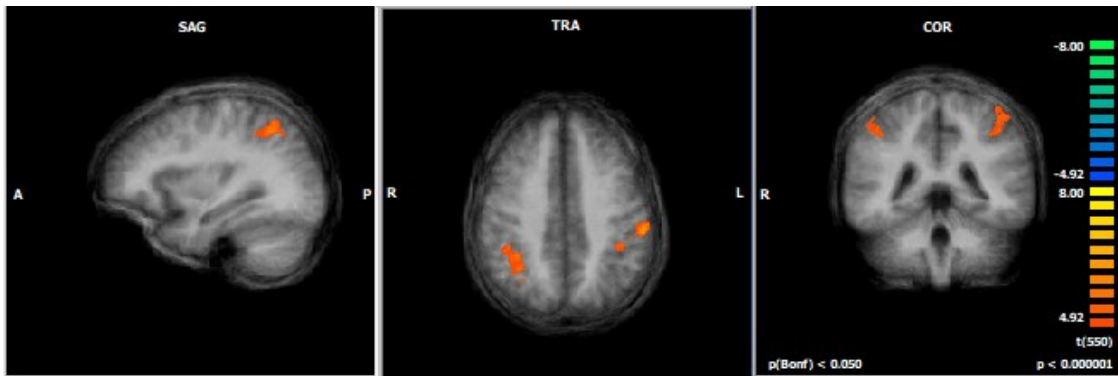


Abbildung 3-14 Haupteffekt Abrufphase SOA 100

SAG= Sagittal, TRA= Transversal, COR= Coronar, A= Anterior P= Posterior, R= Rechts, L= Links. Der F-Karte kann das Maß der Aktivierungen entnommen werden. Signifikanzniveau $p < 0,05$, Clusterschwelle 100 mm^3 (Voxels). Bonf. = Bonferroni-Korrektur

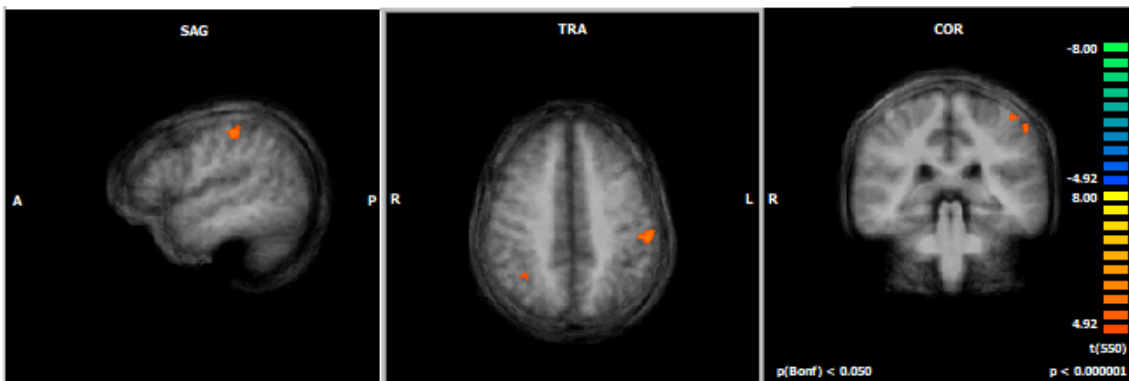


Abbildung 3-15 Haupteffekt Abrufphase SOA 200

SAG= Sagittal, TRA= Transversal, COR= Coronar, A= Anterior P= Posterior, R= Rechts, L= Links. Der F-Karte kann das Maß der Aktivierungen entnommen werden. Signifikanzniveau $p < 0,05$, Clusterschwelle 100 mm^3 (Voxels). Bonf. = Bonferroni-Korrektur

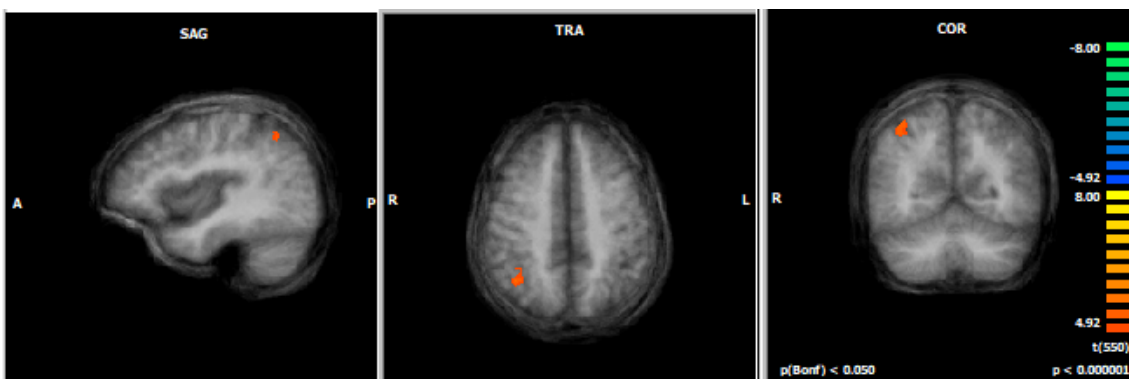


Abbildung 3-16 Haupteffekt Abrufphase SOA 400

SAG= Sagittal, TRA= Transversal, COR= Coronar, A= Anterior P= Posterior, R= Rechts, L= Links. Der F-Karte kann das Maß der Aktivierungen entnommen werden. Signifikanzniveau $p < 0,05$, Clusterschwelle 100 mm^3 (Voxels). Bonf. = Bonferroni-Korrektur

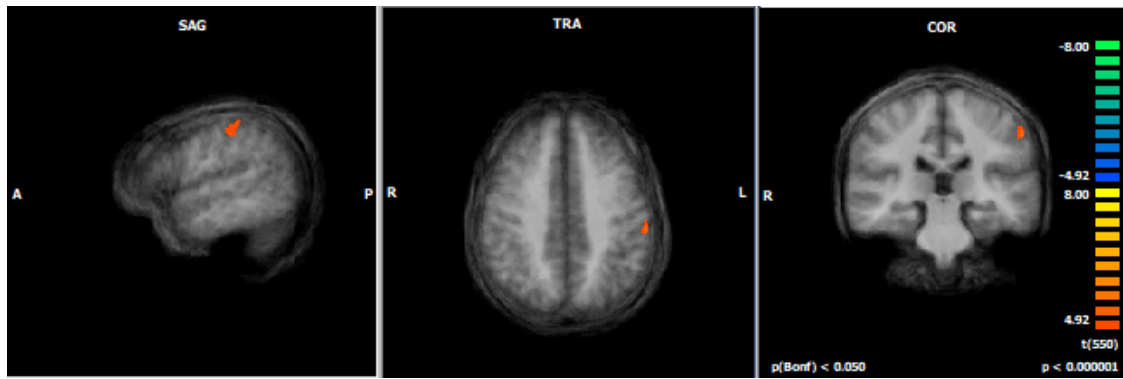


Abbildung 3-17 Haupteffekt Abrufphase SOA 800

SAG= Sagittal, TRA= Transversal, COR= Coronar, A= Anterior P= Posterior, R= Rechts, L= Links. Der F-Karte kann das Maß der Aktivierungen entnommen werden. Signifikanzniveau $p < 0,05$, Clusterschwelle 100 mm^3 (Voxels). Bonf. = Bonferroni-Korrektur

Areale	Seite (R/L)	Koordinaten			Clustergröße (Voxel)	F-Wert (Min; Max)	Signifi- kantz- wert <i>p</i>
		x	y	z			
SOA 100							
BA 40 Lobulus parietalis inferior	R	36	-48	44	2177	5,37 (4,92; 6,52)	< 0,05
BA 40 Gyrus postcentralis	L	-46	-31	48	2816	5,37 (4,92; 7,10)	< 0,05
SOA 200							
BA 7 Lobulus parietalis superior	R	35	-54	48	375	5,16 (4,93; 5,70)	< 0,05
BA 40 Lobulus parietalis inferior	L	-51	-26	45	582	5,41 (4,96; 6,63)	< 0,05
BA 3 Gyrus postcentralis	L	-41	-28	56	396	5,20 (4,92; 5,93)	< 0,05
SOA 400							
BA 40 Lobulus parietalis inferior	R	35	-52	45	492	5,17 (4,93; 5,81)	< 0,05
SOA 800							
BA 2 Gyrus postcentralis	L	-52	-27	44	334	5,17 (4,93; 5,82)	< 0,05

Tabelle 22 Übersicht Abrufphase SOA 100 Haupteffekt

Signifikanzschwelle $p < .05$. Clusterschwelle: 100 mm^3 (Voxels) . BA= Brodmann-Areal, L=Links, R=Rechts, Die Talairach-Koordinaten geben die Stelle der höchsten Aktivierung/Deaktivierung an (Peak-Voxel). Die F-Werte geben den Grad der Veränderung der neuronalen Aktivität des jeweiligen Areals an. Negative Werte geben Deaktivierungen, positive Werte geben Aktivierungen an.

3.3.3 Gruppenkontraste

Im Anschluss erfolgt nun der Gruppenvergleich. Dazu wurden die Durchläufe der Patientengruppe gegen die der Kontrollgruppe verrechnet. Damit dienen nun die Durchgänge der Kontrollprobanden als Baseline, statt wie zuvor die ITI. Es wurde eine zweifaktorielle ANOVA gerechnet (FDR-Korrektur, Signifikanzniveau $p < 0,05$, Clusterschwelle 20mm^3). Dabei erfolgte zunächst eine Übersichtsdarstellung in der alle Bedingungen gemeinsam verrechnet wurden (Encoding_SOA100-800_BP > Encoding_SOA100-800_KON, Delay-II_SOA100-800_BP > Delay-II_SOA100-800_KON, Retrieval_SOA100-800_BP > Retrieval_SOA100-800_KON).

In den Ergebnissen stellen sich Aktivierungen und Deaktivierungen dar. Unter Aktivierung wird ein stärkeres BOLD-Signal der bipolaren Patienten im Vergleich zu den gesunden Kontrollen verstanden. Umgekehrt verhält es sich mit den Deaktivierungen. Hierbei handelt es sich um schwächere BOLD-Signale bei den bipolaren Patienten im Vergleich zu den Kontrollen.

3.3.3.1 Gruppenkontraste in der Enkodierphase

Betrachtet werden nun zunächst die Gruppenkontraste über alle vier SOA-Bedingungen hinweg. In der Enkodierungsphase lassen sich stärkere Aktivierungen der bipolaren Patienten am Gyrus temporalis inferior und medialis rechts, am Gyrus lingualis rechts und am Gyrus lingualis und Cuneus links beobachten (siehe Abbildung 3-18).

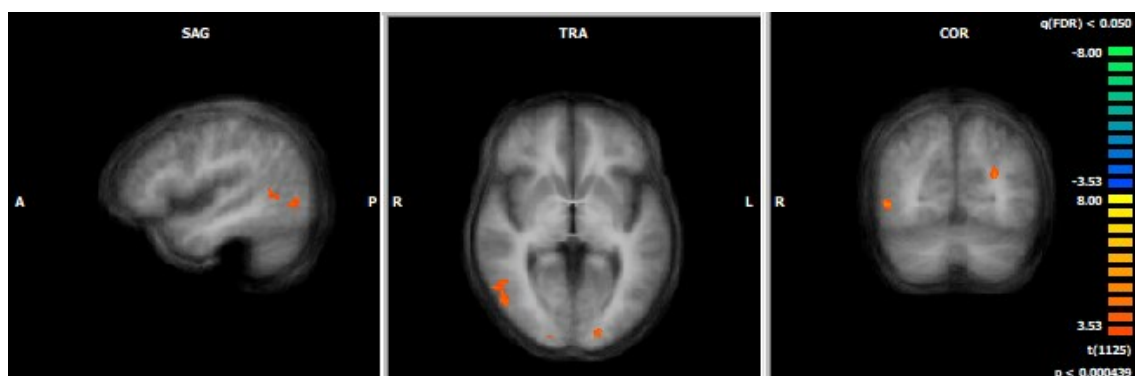


Abbildung 3-18 Gruppenkontrast Enkodierung SOA 100-800

SAG= Sagittal, TRA= Transversal, COR= Coronar, A= Anterior P= Posterior, R= Rechts, L= Links. Der F-Karte kann das Maß der Aktivierungen und Deaktivierungen entnommen werden. Signifikanzniveau $p < 0,05$, Clusterschwelle 20mm^3 , FDR= False discovery rate.

Areale	Seite (R/L)	Koordinaten			Clustergröße (Voxel)	F-Wert (Min; Max)	Signifi- kantz- wert p
		x	y	z			
BA 19, BA 37 <i>Gyrus temporalis inferior,</i> <i>Gyrus temporalis medialis,</i> <i>Gyrus occipitalis medialis,</i>	R		38	42	1041	4,10 (3,53; 5,76)	< 0,05
BA 17 <i>Gyrus lingualis, Cuneus</i>	L	-16	-89	-1	382	4,00 (3,53; 5,43)	< 0,05
BA 18 <i>Gyrus lingualis</i>	R	10	-81	-5	743	3,94 (3,53; 5,29)	< 0,05

Tabelle 23 Übersicht Enkodierung SOA 100-800 Gruppenkontrast

Signifikanzschwelle $p < .05$. Clusterschwelle: 20mm^3 (Voxels) . BA= Brodmann-Areal, L=Links, R=Rechts, Die Talairach-Koordinaten geben die Stelle der höchsten Aktivierung/Deaktivierung an (Peak-Voxel). Die F-Werte geben den Grad der Veränderung der neuronalen Aktivität des jeweiligen Areals an. Negative Werte geben Deaktivierungen, positive Werte geben Aktivierungen an.

3.3.3.2 Gruppenkontraste in der Haltephase

Während der Haltephase kann auf der rechten Hemisphäre ein Cluster mit stärkerer Aktivierung der Patienten auf Höhe von Gyrus temporalis superior und inferior dargestellt werden. Daneben findet sich auf der linken Hemisphäre ein Cluster mit schwächerer Aktivierung der Patienten im Vergleich zu den Kontrollen. Dieses projiziert sich auf Gyrus parahippocampalis, Insula und Gyrus temporalis superior.

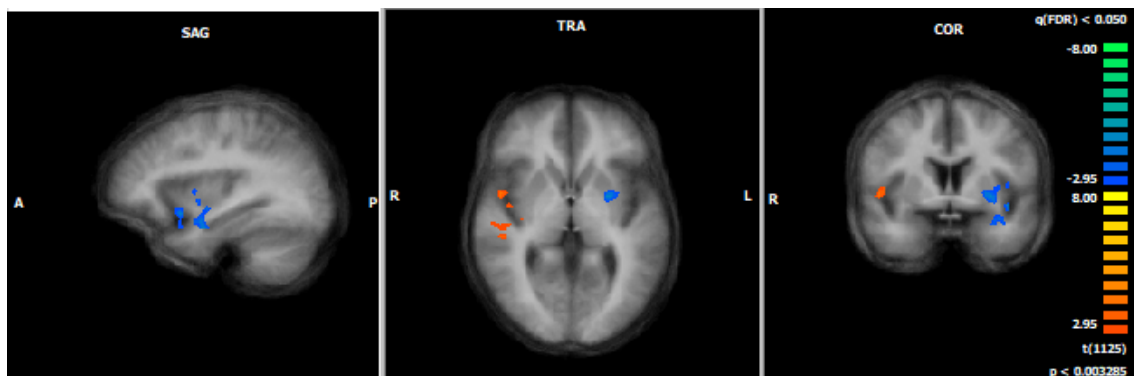


Abbildung 3-19 Gruppenkontrast Haltephase SAO 100-800

SAG= Sagittal, TRA= Transversal, COR= Coronar, A= Anterior P= Posterior, R= Rechts, L= Links. Der F-Karte kann das Maß der Aktivierungen und Deaktivierungen entnommen werden. Signifikanzniveau $p < 0,05$, Clusterschwelle 100mm^3 , FDR= False discovery rate

Areale	Seite (R/L)	Koordinaten			Clustergröße (Voxel)	F-Wert (Min; Max)	Signifi- kantz- wert p
		x	y	z			
BA 13, BA 34, BA 38 <i>Gyrus parahippocampalis,</i> <i>Clastrum, Gyrus temporalis</i> <i>superior, Gyrus frontalis infer-</i> <i>ior, Ncl. Lentiformis, Insula</i>	R	-32	-9	1	2576	-3,64 (-2,95; - 5,96)	< 0,05
BA 22, BA 41 <i>Gyrus temporalis superior,</i> <i>Gyrus temporalis transversus</i>	L	47	-18	7	1594	3,41 (2,95; 5,10)	< 0,05

Tabelle 24 Übersicht Haltephase SOA 100-800 Gruppenkontrast

Signifikanzschwelle $p < .05$. Clusterschwelle: 20mm^3 (Voxels) . BA= Brodmann-Areal, L=Links, R=Rechts, Die Talairach-Koordinaten geben die Stelle der höchsten Aktivierung/Deaktivierung an (Peak-Voxel). Die F-Werte geben den Grad der Veränderung der neuronalen Aktivität des jeweiligen Areals an. Negative Werte geben Deaktivierungen, positive Werte geben Aktivierungen an.

3.3.3.3 Gruppenkontraste in der Abrufphase

In der Darstellung des Gruppenkontrasts der Abrufphase können zum einen an den frontalen Gyri links (BA 10 und 46) stärkere Aktivierungen der bipolaren Patienten dargestellt werden. Zum anderen zeigen sich Cluster mit Aktivierungen der Patienten am rechten und linken Lobulus parietalis inferior und Gyrus angularis (BA 19 und 39) (siehe Abbildung 3-20). Auch an den frontalen Gyrus (BA 9 und 10) können auf beiden Hemisphären stärkere Aktivierungen der bipolaren Patienten im Vergleich zu den Kontrollen gesehen werden. Für eine ausführliche Auflistung siehe Tabelle 25.

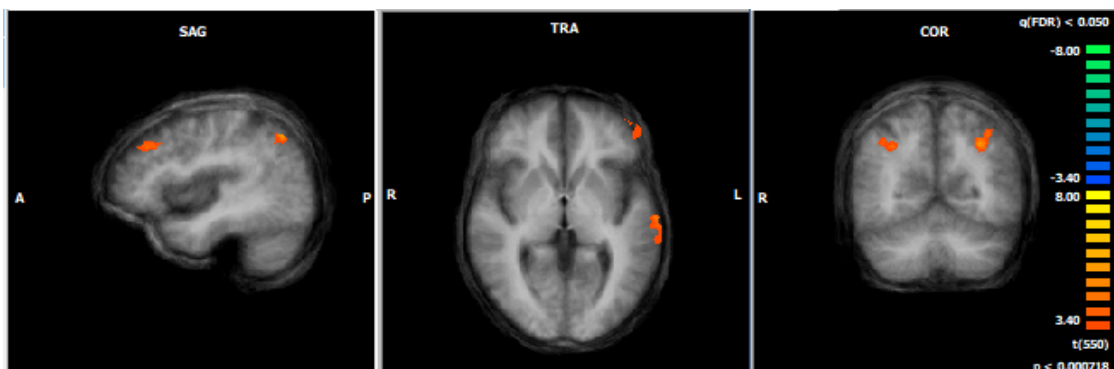


Abbildung 3-20 Gruppenkontrast Abrufphase SOA 100-800

SAG= Sagittal, TRA= Transversal, COR= Coronal, A= Anterior P= Posterior, R= Rechts, L= Links. Der F-Karte kann das Maß der Aktivierungen und Deaktivierungen entnommen werden. Signifikanzniveau $p < 0,05$, Clusterschwelle 100mm^3 , Cluster-Treshold-Korrektur.

Areale	Seite (R/L)	Koordinaten			Clustergröße (Voxel)	F-Wert (Min; Max)	Signifi- kantz- wert p
		x	y	z			
BA 22 <i>Gyrus temporalis superior,</i> <i>Gyrus temporalis medius</i>	L	-63	-21	-1	1279	4,10 (3,40; 6,19)	< 0,05
BA 10, BA 46 <i>Gyrus frontalis inferior, Gyrus</i> <i>frontalis medialis</i>	L	-47	46	5	596	3,90 (3,40; 5,16)	< 0,05
BA 9 <i>Gyrus frontalis medius</i>	R	2	78	-3	557	3,88 (3,40; 4,88)	< 0,05
BA 39 <i>Gyrus angularis, Lobulus</i> <i>parietalis inferior</i>	R	35	-59	-38	763	4,00 (3,41; 5,57)	< 0,05
BA 19, BA 39 <i>Lobulus parietalis inferior,</i> <i>Gyrus angularis, Precuneus</i>	L	-33	-60	39	1727	3,95 (3,40; 5,88)	< 0,05

Tabelle 25 Übersicht Abrufphase SAO 100-800 Gruppenkontrast

Signifikanzschwelle $p < .05$. Clusterschwelle: 20 mm^3 (Voxels) . BA= Brodmann-Areal, L=Links, R=Rechts, Die Talairach-Koordinaten geben die Stelle der höchsten Aktivierung/Deaktivierung an (Peak-Voxel). Die F-Werte geben den Grad der Veränderung der neuronalen Aktivität des jeweiligen Areals an. Negative Werte geben Deaktivierungen, positive Werte geben Aktivierungen an.

3.3.4 Gruppenkontraste – Darstellung der einzelnen Bedingungen

Im Anschluss erfolgten einzelne Analysen der jeweiligen SOAs (Encoding_SOA100-BP > Encoding_SOA100_KON, Encoding_SOA200_BP > Encoding_SOA200_KON, usw.). Hier wurden erneut mehrere ANOVAs gerechnet (Cluster-Threshold-Analyse (Monte Carlo Simulation) Anzahl Iterationen: 1000, Clusterschwelle: 10 mm^3 (Voxels). Signifikanzniveau $p < 0,05$., Alpha-Level 0,05).

3.3.4.1 Gruppenkontraste SAO 100 – 800 Enkodierung

Bei SOA 100 lassen sich zwei Deaktivierungen und ein Cluster mit Aktivierung darstellen. Alle Cluster sind auf der linken Hemisphäre lokalisiert. Die Aktivierung umfasst BA 18 und 30, sowie Cuneus, Gyrus occipitalis medius und poste-

riores Cingulum. Die Deaktivierungen liegen auf den Gyrus temporalis medius und BA 19, sowie den Gyri frontalis und dem PFC (BA10).

Bei SOA 200 zeigen die BP stärkere BOLD-Signale an rechtem Precuneus und Parietallappen, sowie linkem Cuneus, Gyrus temporalis medius, posteriorem Cingulum und Gyrus occipitalis medius. An rechtem Gyrus precentralis mit kleinem Anteil an BA 6 und rechtem Gyrus frontalis superior lassen sich schwächere BOLD-Signale der BP im Vergleich zu den KON darstellen.

Bei SOA 400 zeigen sich ausschließlich stärkere BOLD-Signale der BP. Diese projizieren sich links auf BA 17, Cuneus und Gyrus lingualis und rechts auf den Gyrus temporalis medius.

Letztendlich konnten auch bei SOA 800 nur noch stärkere BOLD-Signale der BP beobachtet werden. Diese befanden sich alle auf der rechten Hemisphäre, welche die BA 7, 18, 19 und 37, sowie die Gyri temporalis medius und inferior und occipitalis medius und inferior, und die Gyri lingualis und angularis und Precuneus einschließen.

Aus Tabelle 27 können die detaillierten Auflistungen der Areale entnommen werden.

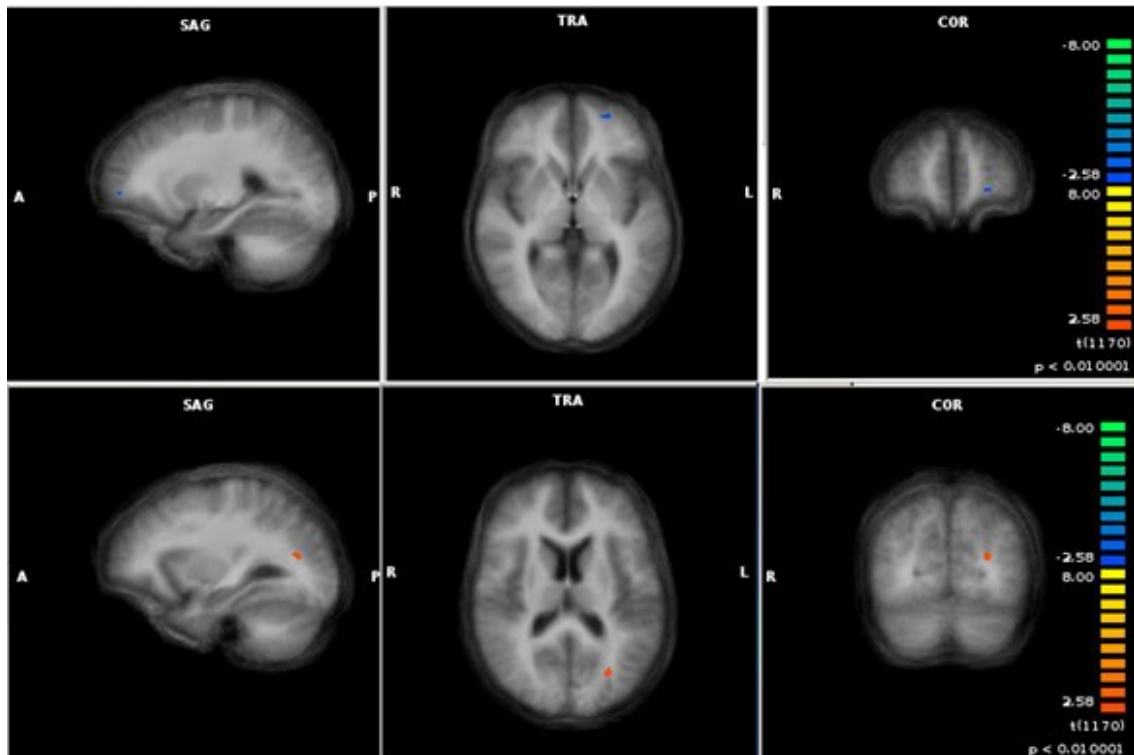


Abbildung 3-21 Gruppenkontrast Enkodierung SOA 100

SAG= Sagittal, TRA= Transversal, COR= Coronar, A= Anterior P= Posterior, R= Rechts, L= Links. Der F-Karte kann das Maß der Aktivierungen und Deaktivierungen entnommen werden. Signifikanzniveau $p < 0,01$, Clusterschwelle 10 mm^3 , Cluster-Threshold-Korrektur.

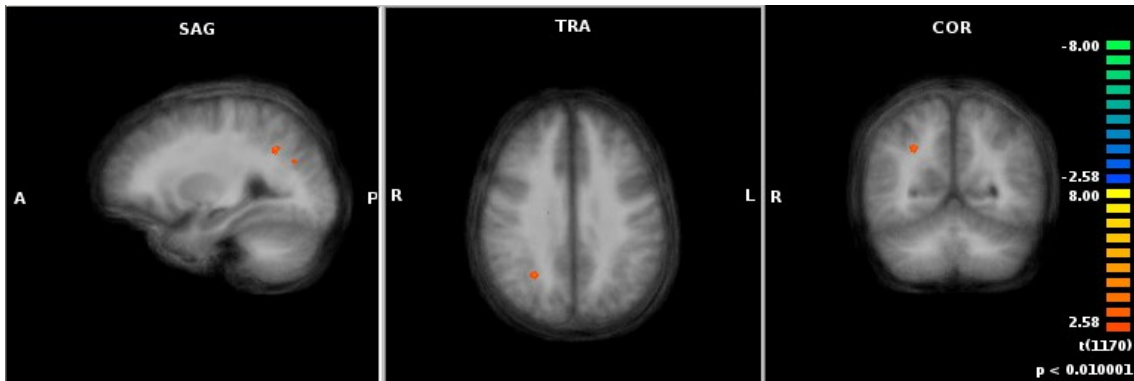


Abbildung 3-22 Gruppenkontrast Enkodierung SOA 200

SAG= Sagittal, TRA= Transversal, COR= Coronar, A= Anterior P= Posterior, R= Rechts, L= Links. Der F-Karte kann das Maß der Aktivierungen und Deaktivierungen entnommen werden. Signifikanzniveau $p < 0,01$, Clusterschwelle 10 mm^3 , Cluster-Threshold-Korrektur.

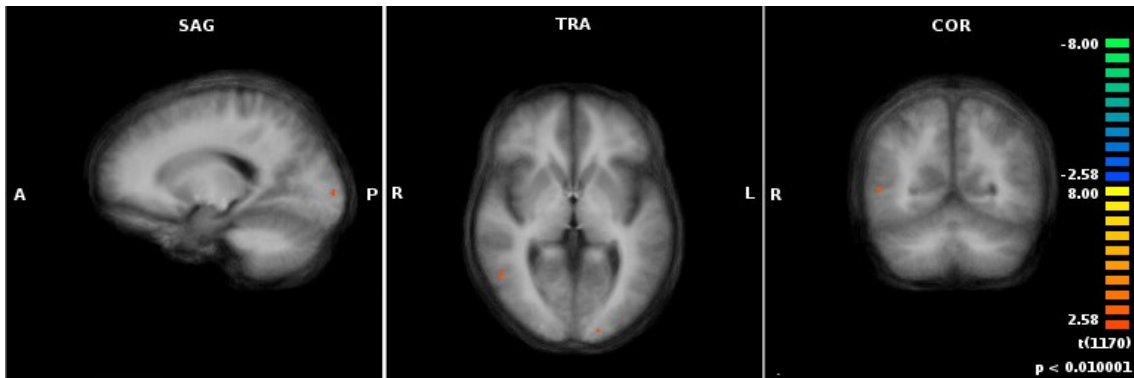


Abbildung 3-23 Gruppenkontrast Enkodierung SOA 400

SAG= Sagittal, TRA= Transversal, COR= Coronar, A= Anterior P= Posterior, R= Rechts, L= Links. Der F-Karte kann das Maß der Aktivierungen und Deaktivierungen entnommen werden. Signifikanzniveau $p < 0,01$, Clusterschwelle 10 mm^3 , Cluster-Threshold-Korrektur.

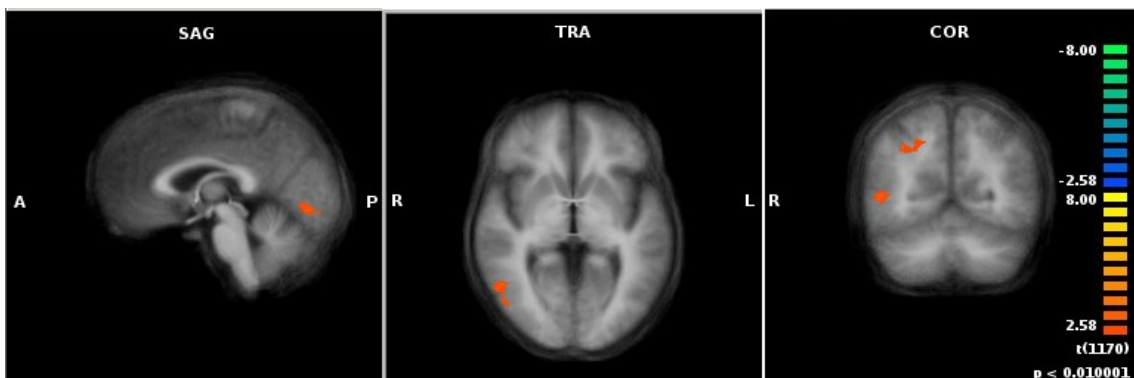


Abbildung 3-24 Gruppenkontrast Enkodierung SOA 800

SAG= Sagittal, TRA= Transversal, COR= Coronar, A= Anterior P= Posterior, R= Rechts, L= Links. Der F-Karte kann das Maß der Aktivierungen und Deaktivierungen entnommen werden. Signifikanzniveau $p < 0,01$, Clusterschwelle 10 mm^3 , Cluster-Threshold-Korrektur.

3.3.4.2 Gruppenkontraste SOA 100 – 800 Haltephase

Nun werden die beiden Gruppen während der Konsolidierungs- oder Haltephase miteinander verglichen. Hier wird, wie auch in Abschnitt 3.3.1.2, der Zeitpunkt nach Distraktor (Delay-II) betrachtet (Delay-II_SOA100_BP > Delay-II_SOA100_KON, usw.). Dazu wurde eine ANOVA mit anschließender Cluster Threshold Analyse (Montecarlo Simulation, Anzahl der Iterationen: 1000, Alpha-Level 0,05) gerechnet. Das Signifikanzniveau wurde bei $p < 0,01$ festgesetzt. Die Voxelschwelle lag bei 50 mm^3 .

Bei SOA 100 zeigt sich ein schwächeres BOLD-Signal der bipolaren Patienten im Vergleich zu den gesunden Kontrollen. Dieses beinhaltet mehrere Brodman Areale und Hirnstrukturen auf beiden Hemisphären (genaue Auflistung kann Tabelle 28 im Anhang entnommen werden). Hierzu zählen unter anderem Hippocampus, Amygdala, mehrere Thalamuskern, frontale Gyri, Substantia nigra, Gyrus lingualis, Gyrus post- und precentralis und auch Corpus callosum.

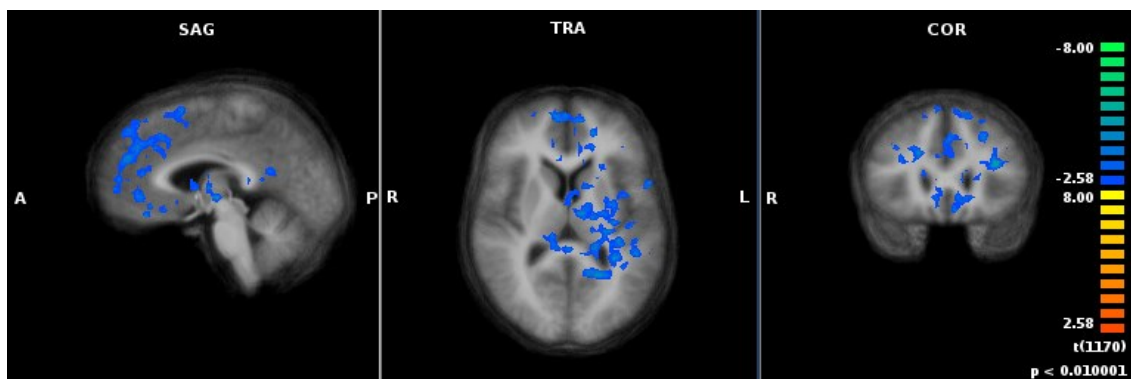


Abbildung 3-25 Gruppenkontrast Haltephase SOA 100

SAG= Sagittal, TRA= Transversal, COR= Coronar, A= Anterior P= Posterior, R= Rechts, L= Links. Der F-Karte kann das Maß der Aktivierungen und Deaktivierungen entnommen werden. Signifikanzniveau $p < 0,01$, Clusterschwelle 50 mm^3 , Cluster-Threshold-Korrektur.

Im Gegensatz dazu sind bei SOA 200 schwächere BOLD-Signale der bipolaren Patienten zu sehen. Diese vor allem an linkem anteriorem Cingulum, sowie linkem und rechtem Corpus callosum, aber auch an den linken frontalen Gyri und linkem und rechtem Gyrus cinguli gelegen. Daneben liegen Areale mit schwächeren Signalen am linken Gyrus parahippocampalis, linker Amygdala, linkem Hippocampus und linkem Putamen. Außerdem findet sich ein Cluster mit stär-

keren BOLD-Signalen auf der rechten Hemisphäre an Insula, Claustrum, Gyrus post- und precentralis, Putamen sowie und temporalen Gyri.

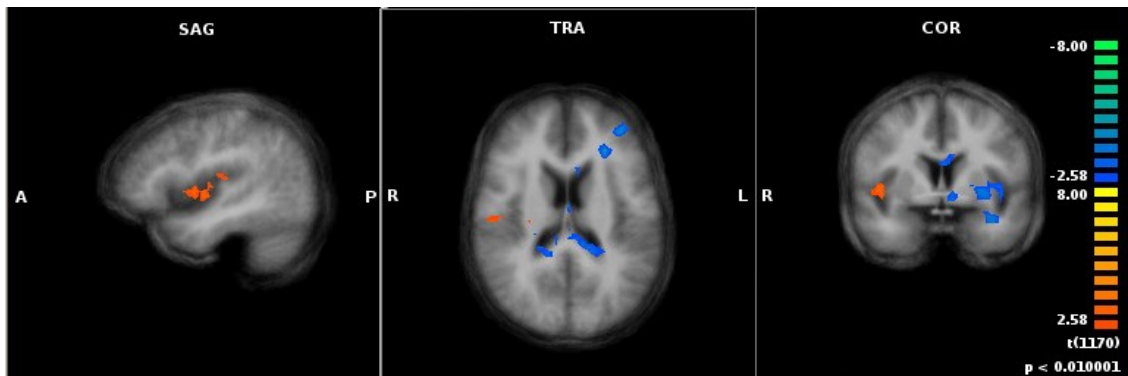


Abbildung 3-26 Gruppenkontrast Haltephase SOA 200

SAG= Sagittal, TRA= Transversal, COR= Coronar, A= Anterior P= Posterior, R= Rechts, L= Links. Der F-Karte kann das Maß der Aktivierungen und Deaktivierungen entnommen werden. Signifikanzniveau $p < 0,01$, Clusterschwelle 50 mm^3 , Cluster-Threshold-Korrektur.

Bei SOA 400 und SOA 800 sind schließlich nur noch Cluster mit stärkeren BOLD-Signalen der bipolaren Patienten zu sehen. Diese liegen bei SAO 400 vor allem an den rechten parietalen Lobuli, linken Thalamuskernen, Gyrus post- und precentralis beider Hemisphären, Gyrus cingularis rechts und links und frontalen Gyri beider Hemisphären. Bei SAO 800 auf Höhe des linken Thalamus, Gyrus parahippocampale und Substantia nigra.

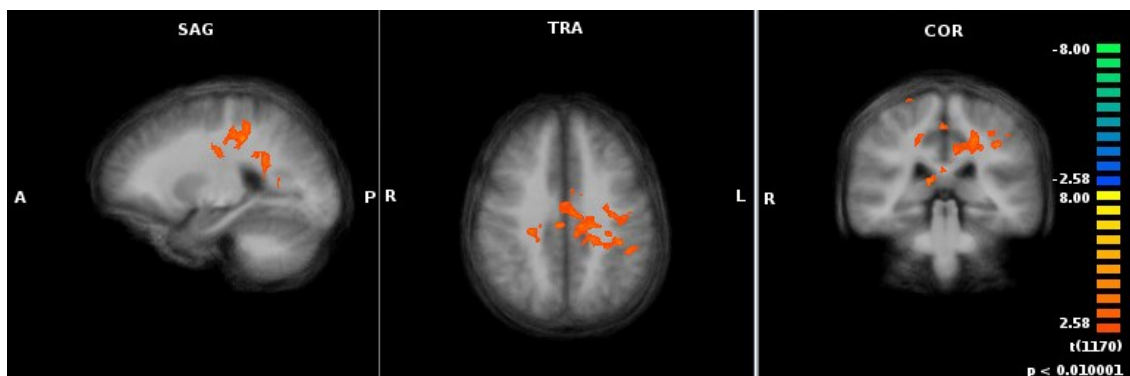


Abbildung 3-27 Gruppenkontrast Haltephase SOA 400

SAG= Sagittal, TRA= Transversal, COR= Coronar, A= Anterior P= Posterior, R= Rechts, L= Links. Der F-Karte kann das Maß der Aktivierungen und Deaktivierungen entnommen werden. Signifikanzniveau $p < 0,01$, Clusterschwelle 50 mm^3 , Cluster-Threshold-Korrektur.

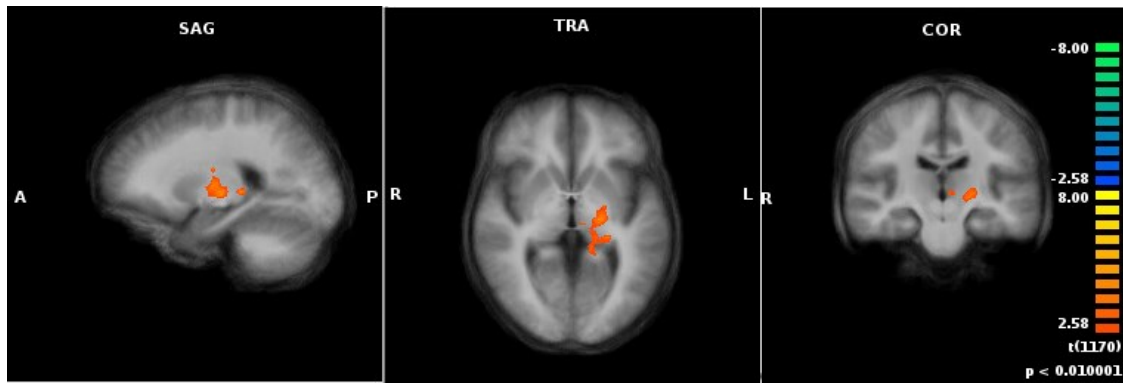


Abbildung 3-28 Gruppenkontrast Haltephase SOA 800

SAG= Sagittal, TRA= Transversal, COR= Coronar, A= Anterior P= Posterior, R= Rechts, L= Links. Der F-Karte kann das Maß der Aktivierungen und Deaktivierungen entnommen werden. Signifikanzniveau $p < 0,01$, Clusterschwelle 50 mm^3 , Cluster-Threshold-Korrektur.

3.3.4.3 Gruppenkontraste SOA 100 – 800 Abrufphase

Zuletzt wird nun die Abrufphase betrachtet. Dazu wurden die beiden Abrufphasen der Patienten- und Kontrollgruppe gegeneinander verrechnet. Hierbei wurde erneut eine ANOVA mit anschließender Cluster Threshold Analyse durchgeführt (Montecarlo-Simulation, Anzahl der Iterationen: 1000, Alpha-Level 0,05). Die Signifikanzschwelle wurde bei $p < 0,05$ festgesetzt. Die Clusterschwelle lag bei 10 mm^3 . In den Durchgängen SOA 100-400 sind nur einige wenige Areale zu sehen. Dabei zeigen sich bei SOA 100 zunächst zwei Cluster mit schwächeren BOLD-Signalen der bipolaren Patienten. Eine liegt rechts frontal auf Höhe des Gyrus frontalis medius und superior mit BA 9 und 10, welche den PFC repräsentieren. Weitere Cluster finden sich außerdem an BA 8 (prämotorischer Kortex) und an linkem Gyrus post- und precentralis (BA 1-4, BA 6 und BA 40). Bei SOA 200 und 400 kann jeweils ein Areal mit stärkerem BOLD-Signal gesehen werden. Bei SOA 200 liegt diese auf Höhe des linken Thalamus, genauer gesagt am Pulvinar, außerdem am Caudatum. Bei SOA 400 projiziert sie sich auf die linke Hemisphäre auf Gyrus postcentralis, Precuneus und Lobulus parietalis superior. Bei SOA 800 sind viele kleine Areale mit schwächeren BOLD-Signalen, aber auch stärkeren BOLD-Signalen der bipolaren Patienten im Vergleich zu den gesunden Kontrollen zu sehen. Sie liegen über beide Hemisphären verteilt und projizieren sich vorwiegend auf BA 6 (rechts und links), BA 19 (links) und BA 8 (links); entsprechend den frontalen Gyri (links Gyrus frontalis superior und medialis, rechts Gyrus frontalis superior und medius), Gyrus post-

centralis links, Gyrus precentralis links, Lobulus parietalis inferior links und Lobulus paracentralis links. Eine ausführliche Auflistung kann Tabelle 29 im Anhang entnommen werden.

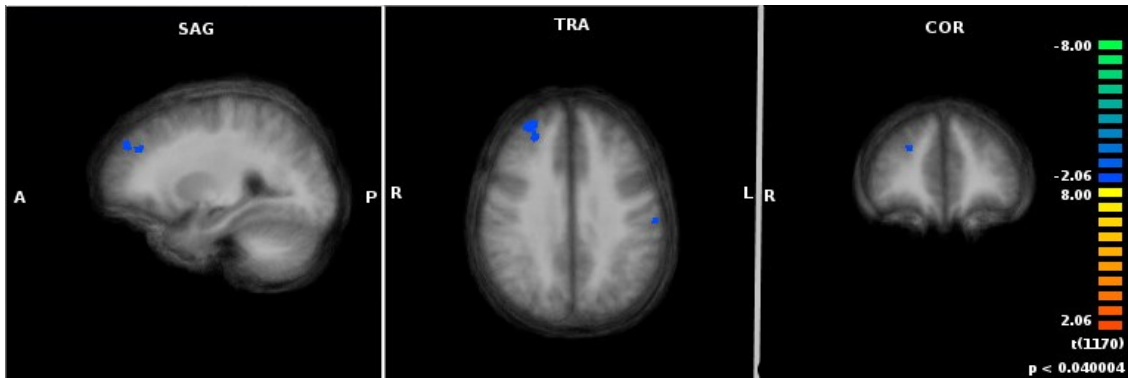


Abbildung 3-29 Gruppenkontrast Abrufphase SOA 100

SAG= Sagittal, TRA= Transversal, COR= Coronar, A= Anterior P= Posterior, R= Rechts, L= Links. Der F-Karte kann das Maß der Aktivierungen und Deaktivierungen entnommen werden. Signifikanzniveau $p < 0,05$, Clusterschwelle 10 mm^3 , Cluster-Threshold-Korrektur.

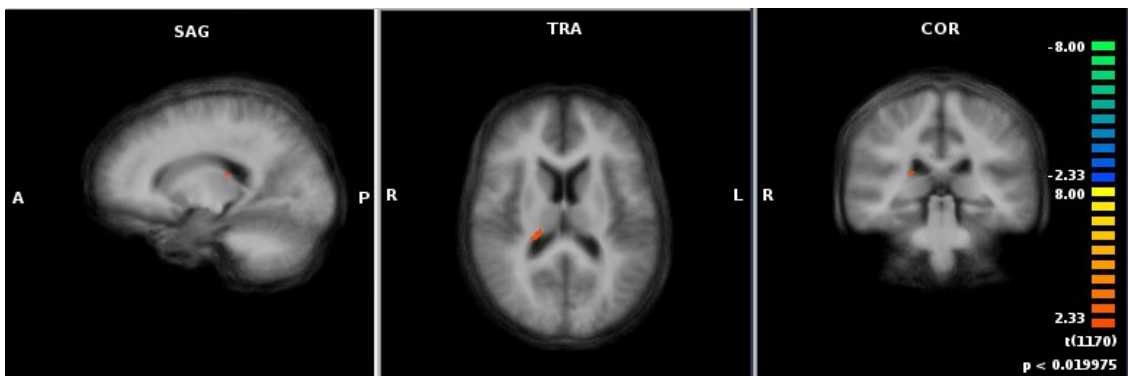


Abbildung 3-30 Gruppenkontrast Abrufphase SOA 200

SAG= Sagittal, TRA= Transversal, COR= Coronar, A= Anterior P= Posterior, R= Rechts, L= Links. Der F-Karte kann das Maß der Aktivierungen und Deaktivierungen entnommen werden. Signifikanzniveau $p < 0,05$, Clusterschwelle 10 mm^3 , Cluster-Threshold-Korrektur.

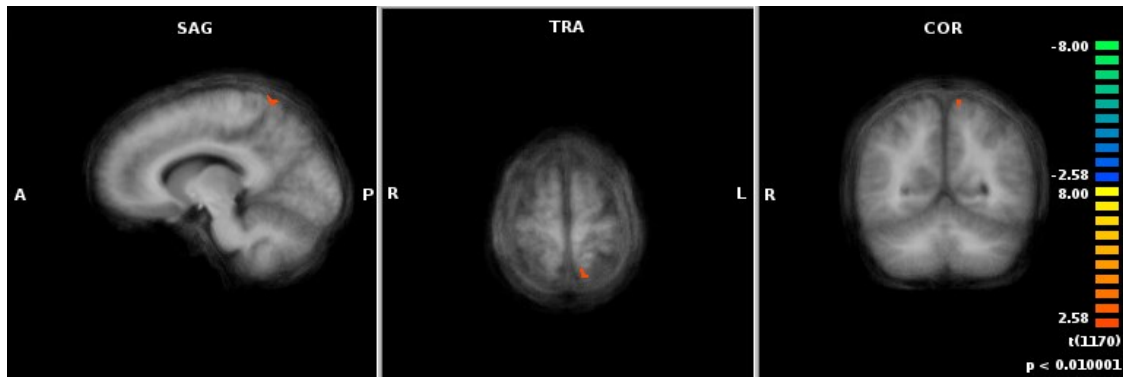


Abbildung 3-31 Gruppenkontrast Abrufphase SOA 400

SAG= Sagittal, TRA= Transversal, COR= Coronar, A= Anterior P= Posterior, R= Rechts, L= Links. Der F-Karte kann das Maß der Aktivierungen und Deaktivierungen entnommen werden. Signifikanzniveau $p < 0,05$, Clusterschwelle 10 mm^3 , Cluster-Threshold-Korrektur.

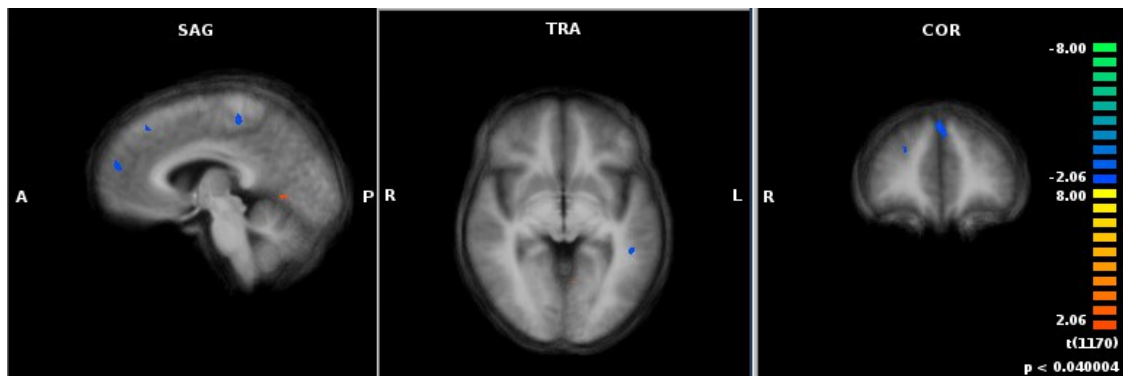


Abbildung 3-32 Gruppenkontrast Abrufphase SOA 800

SAG= Sagittal, TRA= Transversal, COR= Coronar, A= Anterior P= Posterior, R= Rechts, L= Links. Der F-Karte kann das Maß der Aktivierungen und Deaktivierungen entnommen werden. Signifikanzniveau $p < 0,05$, Clusterschwelle 10 mm^3 , Cluster-Threshold-Korrektur.

4 Diskussion

Das Ziel der vorgestellten Arbeit war die Untersuchung des visuellen Arbeitsgedächtnisses von Patienten mit bipolarer Störung und der Vergleich zu gesunden Kontrollen. Dabei sollten die am Arbeitsgedächtnis beteiligten Hirnareale mittels fMRT detektiert werden. Es wurde dabei die Hypothese aufgestellt, dass bipolare Patienten sich signifikant in ihrer Arbeitsgedächtnisleistung von gesunden Kontrollen unterscheiden und sich dies auch in den zerebralen Aktivierungsmustern widerspiegelt. Dazu wurden insgesamt 46 Probanden (23 bipolare Patienten, 23 gesunde Kontrollen) an zwei Messterminen getestet. Am ersten Termin erfolgte eine allgemeine Testung, während am zweiten Termin die Untersuchung im Kernspintomographen erfolgte.

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

4.1.1 Psychopathologie, kognitive Leistungsfähigkeit und Verhaltensdaten

Mit Hilfe des Strukturierten klinischen Interviews nach DSM-IV, SKID II, wurde die Diagnose der bipolaren Störung bei jedem rekrutiertem Patienten erneut bestätigt. Außerdem wurden mit Hilfe des BDI-II¹⁰⁰ und des BRMAS¹⁰¹ aktuelle depressive bzw. manische Phasen ausgeschlossen. Hinsichtlich der Untersuchung auf aktuelle depressive Episoden lag anhand des BDI-II¹⁰⁰ bei einem Probanden eine leichte depressive Episode vor und bei sechs Probanden eine minimale depressive Episode. Bei allen anderen Teilnehmern lag aktuell keine Depression vor. Das Vorliegen einer manischen Episode konnte bei allen Teilnehmern ausgeschlossen werden. Durch Ausschluss starker Stimmungsausreißer sollte so eine möglichst homogene Gruppe untersucht werden, vor dem Hintergrund, ob sich kognitive Defizite auch bei euthymer Stimmungslage nachweisen lassen.

Nach Auswertung der Testbatterie, die die kognitive Leistungsfähigkeit der Teilnehmer erfassen sollte, konnte in vier der sieben erfassten Domänen kaum Unterschiede der Leistungsfähigkeit der Patienten im Vergleich zu den Kontrollen

gemessen werden (*Verarbeitungsgeschwindigkeit, verbales Lernen, Vernunft und Problemlösen, soziale Wahrnehmung*). Nur in der Domäne *Aufmerksamkeit und Vigilanz* lag ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen vor, im Sinne einer schlechteren Leistung der bipolaren Patienten. In den Domänen *Arbeitsgedächtnis* und *visuelles Lernen* erreichten die bipolaren Patienten tendenziell bessere Werte als die Kontrollgruppe, allerdings ohne signifikante Unterschiede.

Im MWT-B, der die kognitive Leistungsfähigkeit erfasst, haben sowohl BP als auch Kontrollen gleiche IQ-Werte erreicht. Hier unterscheiden sich die Gruppen nicht voneinander.

Sowohl die Gruppe der Patienten als auch die Kontrollgruppe umfasst 23 Teilnehmer. Es liegt dabei eine ähnliche Geschlechterverteilung der beiden Gruppen vor. Auch im Hinblick auf das Alter unterscheiden sich die beiden Gruppen nicht signifikant voneinander. Alle bipolaren Patienten erhalten eine krankheitsspezifische Medikation mit Antidepressiva, Neuroleptika, Antikonvulsiva, Benzodiazepinen und Lithium. Diese werden teilweise kombiniert angewandt. Die Dosierungen liegen bei allen Medikamenten im Rahmen der empfohlenen Dosierungsempfehlungen.

4.1.2 Arbeitsgedächtnisaufgabe

Bei Betrachtung der Reaktionsgeschwindigkeit tritt kein signifikanter Gruppenunterschied auf. Bei der Antwortrichtigkeit kann ein schwach signifikanter Gruppenunterschied gezeigt werden. Da in der Berechnung allerdings gleichzeitig auch der Levene-Test Signifikanz zeigt, liegt hier das Risiko vor den Fehler erster Art zu begehen und die Nullhypothese fälschlicherweise abzulehnen. Es kann sowohl eine schlechtere Antwortrichtigkeit als auch eine schlechtere Reaktionsgeschwindigkeit bei den bipolaren Patienten im Gegensatz zu den gesunden Kontrollen gesehen werden.

Wird die MCCB als Kovariate mit einbezogen, so können keine signifikanten Interaktionseffekte auf die Reaktionsgeschwindigkeit nachgewiesen werden. Auf die Antwortrichtigkeit zeigt die Domäne *soziale Wahrnehmung* einen signifikanten Innersubjekteffekt. Auch die Medikation zeigt keinen signifikanten Effekt

auf die Reaktionsgeschwindigkeit, aber einen signifikanten Innersubjekteffekt auf die Antwortrichtigkeit.

4.1.3 Haupteffekte der fMRT-Aufgabe

Zunächst erfolgte eine Untersuchung der Haupteffekte der einzelnen Phasen. Dabei wurden nur die Aktivierungen der Kontrollen dargestellt. Damit sollte das allgemeine Aktivierungsniveau während der einzelnen Aufgaben aufgezeigt werden. Es wurden in die Rechnung nur die Durchgänge mit einbezogen, in denen der Proband eine richtige Antwort gegeben hat. Die Durchgänge der Probanden wurden gemeinsam gegen das Interstimulus-Interval (ITI) als Baseline verrechnet (Encoding-SOA100-800_KON > ITI_KON; Delay-II-SOA100-800_KON > ITI_KON; Rehearsal-SOA100-800_KON > ITI_BP + ITI_KON), um sich zunächst einen allgemeinen Überblick über die Aktivierungen und Deaktivierungen zu verschaffen.

Zur Zuordnung der Funktionen der einzelnen Hirnareale wurde unter anderem die Software *BrainTutor 3D*,¹²⁹ entwickelt von Rainer Goebel, verwendet (<http://www.brainvoyager.com/products/braintutor.html>).

4.1.3.1 Haupteffekte in der Enkodierphase

In diesem Durchgang konnten bei der gemeinsamen Darstellung aller SOA-Bedingungen der gesunden Kontrollen ausschließlich Areale mit Aktivierungen dargestellt werden.

Vor allem am Okzipitallappen zeigt sich auf beiden Hemisphären ein Aktivierungsmuster (BA 17 - 19). Die Funktion des Okzipitallappens liegt vornehmlich in der Verarbeitung visueller Stimuli.⁷³ Daher ist es auch nicht verwunderlich, dass sich in dieser Phase der Arbeitsgedächtnisaufgabe eine starke Aktivierung finden lässt, da zu Beginn der Aufgabe die Stimuli über die Sehrinde und ihre assoziierten Strukturen, wie zum Beispiel primäres und sekundäres Sehzentrum (auf BA 17-19 zu finden¹²⁹), laufen müssen. Parallel dazu zeigen sich außerdem Aktivierungsmuster an rechtem und linkem Parietallappen (BA 39). Diese Areale werden dem räumlichen Denken und der räumlichen Aufmerk-

samkeit zugeordnet.¹³⁰ Außerdem gehören sie dem somatosensorischen Kortex an.¹²⁹

Ein Teil der Aktivierungen liegt am rechten und linken Gyrus cinguli (BA 24). Dieser ist Teil des limbischen Systems. Einige der Funktionen des Gyrus cinguli werden, neben Entstehung und Verarbeitung von Emotionen, auch Lern- und Gedächtnisprozessen zugeordnet.¹³¹ Außerdem wird diesem Areal ein Anteil am Prozess der Entscheidungsfindung zugesprochen.¹²⁹

Bei der Darstellung der einzelnen SAO-Bedingungen konnten bei SAO 100 Aktivierungen an den okzipitalen Gyri, sowie Gyrus fusiformis, Precuneus und Lobulus parietalis dargestellt werden.

Daneben finden sich außerdem mehrere Bereiche mit Deaktivierungen. Diese beinhalten zum einen die linken temporalen Gyri (BA 37), deren Aufgabe mit in der Verarbeitung visueller Informationen liegt, vor allem Objekt- und Gesichtserkennung,¹²⁹ aber auch generell Gedächtnis und Lernen.^{73,132} Zum anderen projizieren sich Deaktivierungen auf das linke posteriore Cingulum und dem limbischen Lappen (BA 23, BA 31). Mit diesem Ort wird die Wiedererkennung von Objekten und Orten assoziiert.¹³¹

4.1.3.2 Haupteffekte in der Haltephase

Bei der Betrachtung der Haltephase in der Untersuchung der Haupteffekte, sind drei in etwa gleich große Areale zu finden. Dabei handelt es sich ausschließlich um Bereiche mit Aktivierungen, die auf der rechten Hemisphäre lokalisiert sind. Ein Aktivierungscluster liegt auf primärer und sekundärer Sehrinde (BA 18). Die Sehrinde ist zum einen die Eingangsstelle der sensorischen Information, hat aber zudem Aufgaben in genereller Wahrnehmung, sowie Wahrnehmung von Formen und dem Stereosehen.⁷³ An Gyrus lingualis liegt eine weitere Aktivierung. In diesem Areal werden visuelle Gedächtnisinformationen weiterverarbeitet.¹²⁹

In der Darstellung der einzelnen SAO-Bedingungen kann bei SOA 100 neben Aktivierung an der Sehrinde, auch eine Aktivierung an rechtem Thalamus mit seinen einzelnen Kernen, sowie den Basalganglien dargestellt werden. Deren Aufgabe liegt in unterschiedlichsten Reizweiterleitungen der eingehenden In-

formationen an den Cortex,⁷³ so auch in der Reizweiterleitung bei der Gedächtniskonsolidierung.⁷³

Bei SAO 200 kann eine Deaktivierung des Gyrus parahippocampalis beider Hemisphären gezeigt werden. Dessen Aufgabe, als Teil des limbischen Systems, ist das Erkennen von visuellen Reizen¹³³ und die räumliche Anordnung von Gegenständen.¹³⁴

4.1.3.3 Haupteffekte in der Abrufphase

In der Abrufphase können Aktivierungen auf beiden Hemisphären gesehen werden. Diese beinhalten diverse Strukturen, welche in unterschiedlichen Dimensionen einen Anteil an Gedächtnis- und Lernprozessen haben. So sieht man zum Beispiel Aktivierungen an mehreren Thalamuskernen der rechten Hemisphäre. Wie bereits erwähnt, liegt deren Aufgabe in der Reizweiterleitung der eingehenden Informationen. Hier können beispielhaft die Nuclei anteriores und mediales genannt werden. Diese haben Verbindung zum limbischen System,⁷³ hier vor allem zum Gyrus cinguli (BA23 und BA 24) und Hippocampus, welche beide auch von der Aktivierung mit erfasst werden. Eine der Aufgaben des Hippocampus liegt in der Gedächtniskonsolidierung.¹³² Die Nuclei mediales haben Verbindung zum PFC.⁷³ Wie bereits zuvor erwähnt, hat auch dieser einen Anteil in den Gedächtnisabläufen. Daneben finden sich Aktivierungen im Pulvinar. Dieser Thalamuskern hat vor allem eine funktionelle Beziehung zum visuellen System. Er hat also mehr mit der Reizweiterleitung der visuellen Stimuli zu tun.⁷³ Auch der rechte und linke dorsolaterale PFC (BA 8, BA 9, BA 46) findet sich mit in dieser Aktivierung. Er ist maßgeblich beteiligt an Aufmerksamkeitsprozessen und Konzentration.¹³⁵

Weitere Aktivierungsmuster liegen auf rechtem und linkem Corpus callosum, Nucleus caudatus, aber auch Teile des Hippocampus auf beiden Hemisphären. Auch die temporalen Gyri (BA 20, 21, 22, 30), Gyrus fusiformis (BA 37), Gyrus supramarginalis (BA 40), die occipitalen Gyri (BA 18) und Gyrus postcentralis (BA 3) und precentralis finden sich in den Aktivierungen.

Des Weiteren ist auch der präfrontale Kortex (PFC) mit involviert. Dieser Kortex kann in mehrere Bereiche unterteilt werden (siehe Abschnitt 1.3.5.). Während der Abrufphase fanden sich in kleinen Bereichen Aktivierungen. So zeigen zum

Beispiel auch der rechte und linke laterale präfrontale Kortex (LPFC, BA 32) und Teile des dorsolateralen PFC (BA 8 und BA 9) Aktivierungen. Die Funktion des PFC liegt in der kontextabhängigen Kodierung von Stimuli.¹³⁶ Auch der dorsolaterale PFC, welcher beim räumlichen Arbeitsgedächtnis mit involviert ist,^{137,138} wurde mit aktiviert.

4.1.4 Gruppenkontraste der fMRT-Aufgabe

Nun sollen die Gruppenkontraste näher betrachtet werden. Hier zeigen sich nur Aktivierungen oder Deaktivierungen, wenn es sich um signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen handelt. Dabei soll nicht vergessen werden, dass nicht nur in den nun beschriebenen Bereichen Aktivierungen vorliegen, sondern, dass eben in diesen Arealen ein signifikant unterschiedliches BOLD-Signal gemessen werden konnte. Dabei dient das Aktivierungsniveau der Kontrollgruppe als Baseline. Beschriebene Deaktivierungen bedeuten also, dass ein schwächeres BOLD-Signal bei den bipolaren Patienten vorlag im Vergleich zur Kontrollgruppe. Umgekehrt bedeutet daher ein Cluster mit Aktivierung, dass hier ein stärkeres BOLD-Signal bei den bipolaren Patienten vorlag als bei den gesunden Kontrollen.

4.1.4.1 Gruppenkontraste in der Enkodierphase

Es erfolgte wieder eine Unterscheidung zwischen den einzelnen Bedingungen (SOA100, SOA 200, SOA 400, SOA 800). Bei SOA 100 finden sich eine signifikante Aktivierung und zwei Deaktivierungen der bipolare Patienten. Die Höheraktivierung befindet sich auf der linken Hemisphäre am Gyrus occipitalis medius (BA 18), Cuneus und posteriorem Cingulum (BA 30). Die occipitale Aktivierung liegt im Bereich der sekundären Sehrinde. Der Cuneus ist auch ein Teil der sekundären Sehrinde¹²⁹ und spielt eine Rolle bei visueller und räumlicher Aufmerksamkeit. Dem posteriorem Cingulum wird ein Anteil an Wiedererkennung von Objekten und Orten zugeschrieben.¹³¹ Die zwei signifikanten Deaktivierungen finden sich auf dem linken Gyrus frontalis medius und superior (BA 10) und linken Gyrus temporalis medius (BA 19). BA 19 wird der extrastriatalen Sehrinde zugeordnet.¹²⁹ BA 10 hat einen Anteil bei der Entscheidungsfindung und ist

Teil des PFC,¹²⁹ genauer gesagt hat es Anteile an orbitofrontalem PFC und anteriorem PFC.⁶⁸

Bei SOA 200 finden sich mehrere signifikante Aktivierungen und Deaktivierungen vor allem auf der rechten Hemisphäre. Die Aktivierungen liegen an linkem Cuneus und rechtem Precuneus. Außerdem an den linken Gyri occipitalis medius und temporalis medius. Mehrere Deaktivierungen finden sich am rechten Gyrus precentralis und am rechten Gyrus frontalis superior.

In der Bedingung SOA 400 finden sich zwei Aktivierungsmuster. Diese liegen auf der linken primären Sehrinde (BA 17), an linkem Cuneus und Gyrus lingualis, außerdem am rechten Gyrus temporalis medius.

Schließlich finden sich auch bei SOA 800 nur noch Aktivierungen, welche nur auf der rechten Hemisphäre zu finden sind. Diese liegen zum einen an sekundärer und tertiärer Sehrinde (BA 18 und BA 19), aber auch an Gyrus fusiformis (BA37), welcher hauptsächlich für die Gesichtserkennung verantwortlich ist.¹³⁹

Gleichzeitig an der Verarbeitung von Gedächtnisinhalten, um auszuschließen, dass es sich bei den eingehenden Informationen um ein Gesicht handelt.¹³⁹

Weitere Aktivierungen liegen am Gyrus lingualis und Precuneus. Dem Gyrus lingualis wird eine Aufgabe bei der Enkodierung von visuellen Gedächtnisinformationen zugeschrieben. Der Precuneus hat Anteil an der Verarbeitung von räumlichen visuellen Informationen.¹⁴⁰

4.1.4.2 Gruppenkontraste in der Haltephase

Während des Delay-II-Intervalls im Vergleich der beiden Gruppen wurde erneut jede Bedingung separat untersucht.

Bei SOA 100 konnte eine signifikante Deaktivierung gesehen werden, die sich über beide Hemisphären erstreckt. Hier zeigen die bipolaren Patienten eine verstärkte neuronale Aktivität in einem relativ großen Cluster. Hier mit eingeschlossen sind der PFC mit DLPFC (BA 9 und 46), anteriores Cingulum und Gyrus cinguli (BA 23, 24, 25 und 32) und posteriores Cingulum (BA 30). Und auch Thalamus und Basalganglien liegen in der Aktivierung; außerdem Amygdala und Hippocampus. Eine weitere Aktivierung befindet sich am Tractus opticus, einschließlich tertiärer Sehrinde.

In der Bedingung SOA 200 können drei signifikante Deaktivierungen auf der linken Hemisphäre und eine Aktivierung auf der rechten Hemisphäre dargestellt werden. Werden zunächst die Deaktivierungen betrachtet, so finden sich diese an Corpus callosum, anteriorem und posteriorem Cingulum (BA 30 und BA 31), außerdem an Amygdala, Hippocampus und Gyrus parahippocampalis. Dem Gyrus parahippocampalis wird eine Aufgabe bei der räumlichen Zuordnung von Gegenständen¹⁴¹ und deren räumlicher Orientierung¹³⁴ zugeschrieben. Auch hier stellt sich am linken DLPFC (BA46) eine signifikante Deaktivierung dar. Die Aktivierung auf der rechten Hemisphäre beinhaltet neben den Gyri temporalis transversus und superior, auch das Putamen. Außerdem sind hier mehrere Areale, die vor allem zum auditorischen System gehören (BA 44, BA 43, BA 22).

Bei SOA 400 finden sich zwei Areale mit signifikanter stärkerer Aktivierung, sowohl auf rechter als auch auf linker Hemisphäre. Hier findet sich eine Aktivierung an der linken sekundären Sehrinde (BA 18). Daneben auch an den Gyri post- und precentralis, sowie Gyrus cinguli, Gyrus supramarginalis, Gyrus lingualis, Corpus callosum und Thalamus. Auf der rechten Hemisphäre liegt die Aktivierung an Gyrus cinguli (BA 24), Precuneus, Lobulus paracentralis, Lobulus parietalis inferior und superior und Gyrus frontalis medius.

Schließlich findet sich in der Bedingung SOA 800 eine signifikant stärkere Aktivierung auf der linken Hemisphäre im Bereich des Thalamus, Gyrus parahippocampalis (BA 27), Nucleus lentiformis und Substantia nigra.

4.1.4.3 Gruppenkontraste in der Abrufphase

Zuletzt wird nun die Abrufphase betrachtet. Hier zeigen sich in den ersten drei Durchgängen nur einige wenige signifikante Aktivierungsveränderungen. Erst bei SOA 800 treten viele kleine Cluster auf, welche überwiegend auf der linken Hemisphäre zu finden sind.

Zunächst lassen sich bei SOA 100 zwei signifikante Deaktivierungen je auf rechter und linker Hemisphäre sehen. Sie umfassen den Gyrus frontalis (BA8, 9 und 10) auf der rechten Hemisphäre und die linken Gyri post- und precentralis inklusive primärmotorischem Kortex (BA 2, 3, und 4) und prämotorischem Kor-

tex (BA 6). Außerdem beinhaltet diese Deaktivierung auch den linken Gyrus supramarginalis (BA 40).

Bei SOA 200 findet sich ein Cluster mit signifikant stärkerer Aktivierung der Patientengruppe auf der linken Hemisphäre in Höhe von Thalamus, genauer gesagt auf Höhe des Pulvinars. Das Pulvinar ist, wie bereits in Abschnitt 4.1.3.3 erwähnt, vor allem an der Reizweiterleitung der visuellen Informationen beteiligt.⁷³

Auch bei SOA 400 kann nur eine signifikante Aktivierung auf der linken Hemisphäre an Gyrus postcentralis, Precuneus und Lobulus parietalis superior gesehen werden.

Im Vergleich dazu treten bei SOA 800 viele Cluster auf. Diese liegen vorwiegend auf der linken Hemisphäre. Dabei handelt es sich überwiegend um Deaktivierungen. Vor allem auf den frontalen und parietalen Gyri sind viele kleine Cluster zu sehen. Die Deaktivierungen liegen somit am linken PFC, linkem prämotorischen Kortex (BA 8), aber auch an Precuneus und Cuneus, sowie Gyrus lingualis.

4.2 Direkte Beantwortung der Hypothesen

1. Die Patienten mit bipolarer Störung zeigen während der Enkodierungsphase einer Arbeitsgedächtnisaufgabe veränderte zerebrale Aktivität im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Im Sinne von stärkerer Aktivierung bzw. auch verminderter Aktivierung in definierten Hirnarealen. Diese können unterschiedlichen Funktionen zugeordnet werden. Sie gehören unter anderem Systemen an, die bei der Verarbeitung von visuell-sensorischen Informationen, einen Anteil haben. Es wurden dabei vorwiegend stärkere Aktivierungen der bipolaren Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen gefunden. Diese Hypothese kann bestätigt werden.
2. Patienten mit bipolarer Störung zeigen während der Haltephase einer Gedächtnisinformation eine veränderte zerebrale Aktivierung im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Es handelt sich dabei vor allem um Areale mit verminderter Aktivierung der bipolaren Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen. In dieser Phase zeigen sich Signale in vielen

Strukturen, die dem Gedächtnis zugeordnet werden. Diese Hypothese kann bestätigt werden.

3. Patienten mit bipolarer Störung zeigen im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden ein verändertes zerebrales Aktivierungsmuster während der Abrufphase einer Gedächtnisinformation. Dabei handelt sich vor allem um verminderte Aktivierungen bei den bipolaren Patienten im Vergleich zu den gesunden Kontrollen. Die Signale sind vor allem im PFC zu finden, einem wichtigen Element des Arbeitsgedächtnisses. Die Hypothese kann somit bestätigt werden.
4. Patienten mit bipolarer Störung zeigen keine signifikant schlechtere Antwortrichtigkeit bei einer Gedächtnisaufgabe im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Wobei sie in allen Aufgaben eine schlechtere Antwortrate aufweisen, ist diese nicht signifikant. Die Hypothese kann nicht bestätigt werden.
5. Patienten mit bipolarer Störung weisen keine signifikant verminderte Reaktionsgeschwindigkeit bei Beantwortung einer Gedächtnisaufgabe im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden auf. Auch wenn die Reaktionszeit der bipolaren Patienten durchweg langsamer war, als die der gesunden Kontrollen, konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Die Hypothese kann nicht bestätigt werden.

4.3 Diskussion der Ergebnisse

4.3.1 Psychopathologie und Verhaltensdaten

Bereits durch mehrere Studien konnten Defizite in kognitiven Bereichen von an Bipolarer Störung Erkrankten gesehen werden. Dass also bei der bipolaren Erkrankung nicht nur eine Beeinträchtigung des Stimmungsbildes vorliegt, sondern sich gleichzeitig auch kognitive Beeinträchtigungen manifestieren, ist mittlerweile durch viele Autoren postuliert.^{8,28-30,32,33}

Die hier erhobenen Ergebnisse korrelieren zum Teil mit Ergebnissen anderer Studien. Adler und Kollegen konnten ein Defizit der kognitiven Funktion und Aktivierung bei bipolaren Patienten nachweisen.⁸⁴ Auch Dittmann und Kollegen konnten Defizite in unterschiedlichen kognitiven Domänen nachweisen.³³ Hier zeigten sich unter anderem Defizite in *Arbeitsgedächtnis*, *verbales Lernen* und *exekutiven Funktionen*.³³ Es wurde außerdem eine Unterscheidung zwischen Bipolar-I und Bipolar-II durchgeführt. Allerdings kam die Arbeitsgruppe hier zu ähnlichen Ergebnissen in den beiden Gruppen und konnte auch keinen signifikanten Gruppenunterschied zwischen den beiden Patientengruppen nachweisen. Auch Nenadic und Kollegen konnten kognitive Defizite bei bipolaren Patienten in den Domänen *Verarbeitungsgeschwindigkeit* und *Arbeitsgedächtnis* zeigen.¹⁴² Allerdings wurden hier Patienten untersucht, welche in der Vergangenheit zusätzlich psychotische Symptome aufwiesen. Die Untersuchung erfolgte an den Patienten in aktuell euthymer Stimmungslage.¹⁴²

Häufig wird zudem diskutiert, dass die bipolaren Patienten vor allem in einer akuten Phase ihrer Erkrankung die größten kognitiven Defizite aufweisen. So wird von Henseler und Kollegen postuliert, dass in der Manie die kognitiven Defizite ausgeprägter sind als in der Depression.¹⁴³ Gleichzeitig wird auch wieder darauf hingewiesen, dass Patienten mit psychotischen Symptomen meist ein stärkeres Defizit aufweisen.¹⁴³ Henseler und Kollegen gehen davon aus, dass diese Ergebnisse auf eine fehlerhafte oder gestörte Interaktion zwischen einzelnen Hirnregionen zurückzuführen sind. Dabei kann auch ein beeinflussender Faktor die gestörte Interaktion zwischen emotionalen Verarbeitungsdomänen der bipolaren Patienten und deren Arbeitsgedächtnis sein.¹⁴³

In der MCCB konnten keine signifikanten Unterschiede in den Domänen *verbales Lernen* oder *Verarbeitungsgeschwindigkeit* gefunden werden. Außerdem zeigten die bipolaren Patienten sogar ein besseres Ergebnis in den Domänen *Arbeitsgedächtnis* und *visuelles Lernen*. Es konnte dabei allerdings kein signifikanter Unterschied zu den Kontrollen nachgewiesen werden. Im Gegensatz zu den oben erwähnten Studien konnte außerdem kein Defizit bei der *Verarbeitungsgeschwindigkeit* gemessen werden.

Die Domäne *Aufmerksamkeit* zeigte als einzige ein signifikant schlechteres Ergebnis der bipolaren Patienten im Vergleich zu den gesunden Kontrollen. Dies konnte von Robinson und Kollegen in einer Übersichtsarbeit, die mehrere Stu-

dien zusammenfasst bestätigt werden.²⁸ Hier wurde ein eher moderater Effekt bezüglich der *Aufmerksamkeit* beschrieben.

Die hier gezeigten Ergebnisse zeigen ein eher homogenes Bild und kaum Unterschiede zwischen den Patienten und Kontrollen. Lediglich in einer kognitiven Domäne konnte ein signifikanter Unterschied gefunden werden. Da bei der Stichprobenauswahl auch Ausbildungsjahre und die kristalline Intelligenz ein Kriterium waren, verwundert es eventuell auch nicht, dass die Patienten nur wenige Unterschiede aufweisen. Denn sowohl in der Dauer der Ausbildung, als auch im MWT-B weisen die beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede auf. Ob diese Ähnlichkeit der beiden Gruppen das Ergebnis der kognitiven Beeinträchtigung nun verfälscht bleibt zu diskutieren, kann allerdings einer der Gründe sein.

Überlegt wurde außerdem, ob die Medikamenteneinnahme der Patienten ein beeinflussender Faktor sein könnte. Es gibt Studien, die die Effekte von Lithium oder Chlorpromazin oder Amitriptylin auf die Gedächtnisleistung untersucht haben. Hier konnte kein negativer oder positiver Einfluss auf die Leistung festgestellt werden.¹⁴⁴ Auch in dieser Untersuchung erhielten nahezu alle Patienten eine antidepressive bzw. stimmungsstabilisierende Medikation. In der Berechnung der Medikation als Kovariate konnte in dieser Untersuchung ein signifikanter Effekt der Medikation auf die Antwortrichtigkeit nachgewiesen werden.

4.3.2 Ergebnisse der Arbeitsgedächtnisaufgabe

Betrachtet man nun die Arbeitsgedächtnisaufgabe, so können auch hier keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden untersuchten Gruppen gefunden werden. Zwar kann in beiden Punkten, also sowohl Antwortrichtigkeit als auch Reaktionsgeschwindigkeit, gezeigt werden, dass die bipolaren Patienten tendenziell schlechtere Ergebnisse erzielten. Allerdings konnte in keiner Untersuchung ein signifikanter Gruppenunterschied nachgewiesen werden. Da in der Berechnung der Antwortrichtigkeit der Levene-Test signifikant wurde, und der Gruppenunterschied nur schwach signifikant, liegt hier ein hohes Risiko vor,

den Fehler erster Art zu begehen und die Nullhypothese irrtümlicherweise abzulehnen.

Das Ziel des gewählten Aufgabenparadigmas war die Erfassung der Leistung des visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisses der Probanden. Es stellt sich also die Frage, ob eine Störung des visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisses als Störung der Konsolidierung oder als Störung des Abrufes betrachtet werden soll. Gleichzeitig kann es natürlich auch sein, dass sowohl der eine als auch der andere Weg Fehler aufweist und so zu einer falschen Antwort führt.

Der gelegentlich zwischengeschaltete Distraktor sollte den Konsolidierungsprozess des zu merkenden Gedächtnisinhaltes stören. So kann davon ausgegangen werden, dass korrekt erinnerte Balkenkonstellationen auch korrekt im Arbeitsgedächtnis abgespeichert wurden. Der Faktor Antwortrichtigkeit diene zur Überprüfung, ob der richtigen Konsolidierung der Gedächtnisinhalte.

Dabei wurden zusätzlich vier Zeitintervalle eingeführt, die das Maß der Konsolidierung mit beeinflussten. So lässt sich in den Ergebnissen zeigen, dass die Antwortrichtigkeit der Kontrollgruppe entlang der Zeitintervalle von kurz zu lang zunimmt. Der höchste Wert wird hier bei 800ms erreicht. Woodman und Vogel postulierten dabei in einer Studie eine durchschnittliche Konsolidierungszeit von 240-300 ms.^{145,146} Damit wäre zu erwarten, dass nach 400ms keine wesentliche Verbesserung der Antwortrichtigkeit erfolgt. In dieser Stichprobe lässt sich dies allerdings nicht bestätigen. Hier zeigt sich eine stete Verbesserung von 100ms bis hin zu 800ms. Wobei die geringste Steigerung der Antwortrichtigkeit zwischen 200ms und 400ms lag. Daher wird hier auf die Studie von Stäblein und Knöchel unserer Arbeitsgruppe verwiesen.⁹⁰ In dieser konnte gut dargestellt werden, dass es zu keiner wesentlichen Zunahme der Antwortrichtigkeit nach 400ms kam.⁹⁰ In dieser Studie fand das gleiche Paradigma Anwendung wie auch in dieser Arbeit. Aus diesem Grund wird angenommen, dass der Konsolidierungsprozess nach etwa 400ms abgeschlossen ist.

Bei Betrachtung der Antwortrichtigkeit der Patientengruppe sind die Werte bei 400ms und 800ms gleich. Dies bestätigt die von Woodman und Vogel postulierten Annahmen zu Konsolidierungszeit. Gleichzeitig zeigt sich damit aber auch, dass die Patientengruppe keine Verzögerung in der Konsolidierungszeit aufweist und an dieser Stelle nicht von ausschlaggebenden Defiziten ausgegangen werden kann.

Dies deckt sich des Weiteren gut mit den Ergebnissen dieser Studie, da auch kein signifikanter Unterschied in der Antwortrichtigkeit zwischen den beiden Gruppen gefunden werden konnte. Es ist also eher nicht von einer gestörten Konsolidierung auszugehen. Eine Erklärung der Ergebnisse kann eventuell das Intelligenzniveau der bipolaren Patienten sein. Wie bereits in Kapitel 4.3.1 angesprochen, unterscheiden sich die hier untersuchten Patienten in ihrer kognitiven Leistungsfähigkeit nicht wesentlich von den Kontrollprobanden, sodass auch fehlende zu messende Defizite nicht verwunderlich sind.

Bleibt noch die Frage, ob auch eine Störung im Ablauf des Abrufs der Gedächtnisinhalte vorliegt. Als ein Faktor zur Beurteilung des Abrufprozesses, kann die Reaktionsgeschwindigkeit angesehen werden. Hier zeigt sich erneut, dass die bipolaren Patienten zwar tendenziell schlechtere Zeiten aufweisen als die gesunden Kontrollen, allerdings konnte wieder kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen gezeigt werden. Es zeigt sich allerdings in beiden Gruppen eine Zunahme der Reaktionsgeschwindigkeit von SOA100 zu SOA 800 hin. Beide Gruppen haben also bei längerem Intervall eine längere Zeit benötigt, um zu antworten.

Nun soll noch Augenmerk auf die Kovariaten gelegt werden. In der ANCOVA der Antwortrichtigkeit mit der MCCB als Kovariate, wird der Gruppenunterschied signifikant. Allerdings ist gleichzeitig auch der Levene-Test bei SOA 200 und SOA 800 signifikant. Somit ist das Risiko erhöht den Fehler erster Art zu begehen und die Nullhypothese fälschlicherweise abzulehnen. Da sich allerdings kein signifikanter Gruppenunterschied in der ANOVA der Reaktionsgeschwindigkeit zeigen lässt (sowohl vor als auch nach Korrektur der Ausreißer), ist eher davon auszugehen, dass keine Signifikanz vorliegt. Es zeigt aber gleichzeitig, wie fragil die Untersuchung ist. Dies ist am ehestens auf die kleine Gruppengröße zurück zu führen. Anzumerken ist hierbei noch, dass die dritte Nachkommastelle über die fehlende Signifikanz entscheidet. Wahrscheinlich ist auch dieser Punkt am ehesten durch die kleine Gruppengröße zu erklären. Anzunehmen wäre also, dass bei einem größeren Datensatz schließlich auch signifikante Gruppenunterschiede auftreten würden. Hierzu müssten die Messungen und Rekrutierungen allerdings ausgeweitet werden.

4.3.3 Ergebnisse der funktionellen Magnetresonanztomographie

In der Recherche zu dieser Promotionsarbeit sind bereits ein paar Studien gefunden worden, die sich mit dem Arbeitsgedächtnis bipolarer Patienten beschäftigen. Dabei wurde zum einen das verbale Arbeitsgedächtnis von McKenna und Kollegen⁸⁷ und Lagopoulos und Kollegen⁸⁸ untersucht. Aber auch das visuelle Arbeitsgedächtnis wurde von verschiedenen Wissenschaftlern untersucht. Sowohl Monks, Thompson und Kollegen, als auch Frangou und Kollegen oder auch Drapier und Kollegen, nutzten dabei das n-back-Task als Aufgabenparadigma.^{75,77,79} Sie alle konnten unterschiedliche Hirnareale mit unterschiedlichen Aktivierungsmustern detektieren. Hierzu soll im Verlauf noch weiter eingegangen werden. In den bisher durchgeführten Studien wurde häufig ein Vergleich zwischen bipolaren Patienten und gesunden Kontrollen oder auch schizophrenen Patienten angestellt. Bisher ist allerdings nur eine Studie gefunden worden, die sich mit dem Arbeitsgedächtnis von bipolaren Patienten befasst und dabei zwischen Enkodierung, Konsolidierung und Abrufphase unterscheidet und die gleichzeitig eine fMRT-Untersuchung anstellt.⁸⁸ Lagopoulos und Kollegen haben dabei eine Arbeitsgedächtnisaufgabe entwickelt, welche sich am Sternbergparadigma orientiert. Es wurden hier unterschiedliche Listen mit Wörtern präsentiert. Es erfolgte also vor allem eine Untersuchung des verbalen Arbeitsgedächtnisses.⁸⁸

Um das visuelle Arbeitsgedächtnis zu untersuchen, musste ein völlig anderes Aufgabenparadigma gewählt werden, als es bisher der Fall war. In den Studien wurde bisher entweder das n-back-Task angewendet oder das Sternberg-Paradigma. Wie bereits in vorherigen Kapiteln erläutert, lag der Fokus auf der Untersuchung des visuellen Arbeitsgedächtnisses. Ziel ist die Aktivierungsgrade während aller drei Phasen mit Hilfe des fMRTs voneinander getrennt darzustellen und die jeweils involvierten Hirnareale abzubilden.

Um die einzelnen Vorgänge während der drei Phasen näher zu betrachten, soll nun eine weitere Unterscheidung vorgenommen werden. Es wird zum einen die Phase von SOA 100 und SOA 200 gemeinsam betrachtet. Also der Zeit in der der Distraktor noch relativ zeitnah, nach der eigentlichen Aufgabe erschien. Außerdem werden SOA 400 und SOA 800 zusammengefasst, da bereits in den

Ergebnissen der Arbeitsgedächtnisaufgabe zu sehen ist, dass die bipolaren Patienten keine Verbesserung ihrer Antwortrate ab SOA 400 zeigen.

In der Enkodierungsphase von SOA 100 und SOA 200 lassen sich schwächere BOLD-Signale der bipolaren Patienten am PFC (BA10, anteriorer PFC) und Gyrus frontalis superior mit frontalem Augenfeld, Gyrus occipitalis medius (BA18, sekundärer visueller Kortex), Cuneus und posteriorem Cingulum nachweisen. Wie bereits durch viele Studien postuliert, wird der PFC als wichtiger Bestandteil des Arbeitsgedächtnisses angesehen.^{71,72,138} Diese Ergebnisse stehen im Kontrast zu den Ergebnissen von Dell'Osso, Hamilton und auch Drapier. Dell'Osso konnte eine erhöhte Aktivierung der bipolaren Patienten im PFC und auch im Gyrus frontalis medialis zeigen.⁶³ Hamilton und Kollegen konnten eine erhöhte Aktivierung im DLPFC und eine verminderte Aktivierung in Teilen des visuellen Kortex nachweisen.⁸⁵

Während SOA 400 und SOA 800 können schließlich nur noch stärkere BOLD-Signale der bipolaren Patienten vor allem auf der rechten Hemisphäre gemessen werden. Diese liegen an der primären Sehrinde (BA 17), Precuneus, Cuneus, Gyrus lingualis, Gyrus temporalis medius und inferior und Gyrus occipitalis medius und inferior. Es zeigt sich dabei kein verändertes Aktivierungsmuster am PFC bei den bipolaren Patienten. Diese Aktivierungsmuster können auf eine veränderte Verarbeitung der eingehenden räumlich-visuellen Informationen hinweisen. Bereits von Hamilton wurden Defizite der bipolaren Patienten im visuellen Arbeitsgedächtnis postuliert.⁸⁵

Bei der Untersuchung der Haupteffekte der Aufgabe konnte in der Abrufphase auch eine Aktivierung am PFC gefunden werden. Diese liegt unter anderem am DLPFC. Die Aktivierung des DLPFC in dieser Arbeitsgedächtnisaufgabe geht mit den Ergebnissen von Barbey, Koenig und Kollegen¹⁴⁷ einher. Diese schreiben dem DLPFC Kernkompetenzen in Arbeitsgedächtnisprozessen zu.¹⁴⁷ So differenzieren sie sogar explizit zwischen den Aufgaben des rechten und linken DLPFC. Beide Kortices haben dabei einen Anteil an der Verarbeitung und Manipulation von räumlichen Gedächtnisinhalten.¹⁴⁷ Analog zu den beschriebenen Ergebnissen ist auch bei der in dieser Studie gemessenen Stichprobe davon auszugehen, dass während des Abrufs der Gedächtnisinformationen eine Aktivierung des visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisses erfolgt, um die gestellte

Aufgabe lösen zu können. Allerdings kann bei den Gruppenkontrasten kein Aktivierungsunterschied nachgewiesen werden. Daher ist nicht davon auszugehen, dass während der Abrufphase Defizite bei den BP am DLPFC vorliegen.

Bei näherer Betrachtung der Haltephase zeigen sich in den ersten beiden Durchgängen vor allem Deaktivierungen; viele wieder am PFC gelegen. Die Deaktivierungen bei den bipolaren Patienten betreffen dabei mehrere Areale des bilateralen PFC. Unter anderem DLPFC, OFPFC, das anteriore Cingulum und Broca-Areal. Auch diese Deaktivierungen stehen in Kontrast zu den bisher genannten Studien. Lediglich McKenna und Kollegen erhielten ähnliche Ergebnisse.⁸⁷ Auch Lagopoulos und Kollegen konnten am PFC während der Delay-Phase Aktivierungsmuster darstellen. Sie beschreiben dabei eine stärkere Aktivierung der Kontrollgruppe in den frontalen Gyrus inferior und medialis. Dagegen zeigten deren Patienten vor allem am Gyrus frontalis superior stärkere Aktivierungen.⁸⁸ Die dort erhobenen Ergebnisse konnten in dieser Studie also nur teilweise bestätigt werden.

Bei Betrachtung von SOA 400 und 800 lassen sich schließlich nur noch stärkere BOLD-Signale der BP nachweisen. Diese liegen auf linker und rechter Hemisphäre und betreffen neben dem limbischen System auch Gyrus frontalis medialis, Precuneus, den Thalamus, Gyrus parahippocampalis und Lobulus parietalis inferior und superior. Auch Adler und Kollegen und Drapier und Kollegen konnten an ähnlichen Arealen stärkere Aktivierungen der BP nachweisen.^{63,84}

Laut Mars wird dem DLPFC außerdem eine wichtige Rolle in Beibehalten und Manipulation von Informationen für das Arbeitsgedächtnis zugeschrieben.¹³⁷ Im Gruppenvergleich konnte hier eine Deaktivierung der bipolaren Patienten in der Abrufphase gefunden werden. Sowohl in PFC, als auch spezifischer im DLPFC. Diese Deaktivierung lässt sich in den frühen Intervallen in der Abrufphase auf der rechten Hemisphäre am DLPFC wieder finden; außerdem auch bei SOA 800 auf rechter und linker Hemisphäre. Dies weist darauf hin, dass bei den bipolaren Patienten eine Störung am DLPFC während der Abrufphase vorliegt. Lagopoulos und Kollegen bezogen sich unter anderem auf den Gyrus parahippocampalis, der in ihrer Studie ein fehlendes BOLD-Signal bei den bipolaren Patienten zeigte. Dem Gyrus parahippocampalis wird eine wichtige Rolle in der

Langzeitgedächtnisbildung zugeschrieben, gleichzeitig hat er eine entscheidende Aufgabe beim Abruf von temporären Gedächtnisinhalten.⁸⁸ Während der Haltephase konnten in den kurzen Intervallen schwächere BOLD-Signale der bipolaren Patienten auf dem Hippocampus und ihm assoziierter Strukturen gesehen werden. Mit zunehmender Intervalllänge trat nun eher ein stärkeres BOLD-Signal auf. Im Gegensatz zu Lagopoulos konnten in der hier durchgeführten Studie also sehr wohl auch neuronale Aktivität nachgewiesen werden.

Während der Abrufphase lassen sich bei den bipolaren Patienten vor allem Deaktivierungsmuster im Vergleich zu den gesunden Kontrollen erkennen. Hierbei handelt es sich vor allem um Bereiche die mit dem PFC und somit mit dem Arbeitsgedächtnis in Verbindung gebracht werden.

Gleichzeitig auch vor allem während des längsten Intervalls (SOA 800) sind viele Deaktivierungen auf der linken Hemisphäre lokalisiert. Diese können zum Teil Arealen zugeordnet werden, die mit der visuell-räumlichen Stimuliverarbeitung assoziiert sind.

Je näher also der Distraktor nach der eigentlichen Aufgabe präsentiert wird (also je kürzer das SOA) desto eher werden Störungen in Enkodierungsphase, Haltephase und Abrufphase der Aufgabe erwartet. Betrachtet man die Aktivierungsmuster während dieser Phasen, so zeigen sich vor allem in den kurzen Intervallen Deaktivierungsmuster bei den bipolaren Patienten. Diese projizieren sich auf Strukturen denen eine Rolle in der Verarbeitung von Gedächtnisinformationen zugesprochen wird. Mit betroffen sind dabei nicht nur verarbeitende Strukturen, sondern auch Gehirnanteile, die eher als Schaltstelle zwischen den einzelnen Hirnstrukturen dienen.

Zusammenfassend kann lässt sich sagen, dass vor allem in den kurzen SOA-Bedingungen eine deutliche Störung bei den bipolaren Patienten zu sehen ist. Diese Störung zieht sich durch alle drei Phasen der Gedächtnisbildung hindurch. Die Gedächtnisstrukturen und neuronalen Netzwerke der bipolaren Patienten werden durch Störfaktoren stärker beeinflusst, als die der gesunden Kontrollen. Ein Ausgleich wird vermutlich dadurch unternommen, dass in späteren Phasen der Aufgabe, die Hirnstrukturen stärker in Anspruch genommen wer-

den, um dieselbe Leistung zu erreichen, wie sie auch bei Gesunden zu sehen ist.

Dell'Osso postuliert die Theorie, dass durch eine verstärkte Aktivierung neuronaler Strukturen die bipolaren Patienten gleiche Ergebnisse erzielen können, wie gesunde Kontrollen.⁶³ In seiner Arbeit konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienteilnehmern (bipolare Patienten und gesunde Kontrollen) in einer Arbeitsgedächtnisaufgabe gefunden werden.

Ähnliche Ergebnisse konnten in dieser Studie erzielt werden. Auch hier konnten Beeinträchtigungen bei den bipolaren Patienten nachgewiesen werden. Verwunderlich ist dabei, dass sich die Ergebnisse der Arbeitsgedächtnisaufgabe der beiden Gruppen auch nicht in den kurzen Intervallen von SOA100 und SOA 200 signifikant voneinander unterscheiden. Dabei ist in diesen Intervallen vor allem von Veränderungen der neuronalen Aktivität zu berichten. Aber allem Anschein nach scheinen diese neuronalen Veränderungen noch keine praktische Relevanz in der Leistung der bipolaren Patienten zu haben.

Drapier und Kollegen wollen die Hyperaktivierung in PFC zu einem Endophänotyp für die bipolare Erkrankung machen.⁷⁷ Auch in dieser Untersuchung kann eindeutig eine Beteiligung des PFCs nachgewiesen werden. Allerdings kann hier nicht alleine von einer Hyperaktivierung ausgegangen werden. Vielmehr scheint es sich um einen komplexen Prozess zu handeln. Das Arbeitsgedächtnis der bipolaren Patienten wirkt in den ersten Millisekunden der Arbeitsgedächtnisaufgabe fragiler gegenüber äußeren Einflüssen, sodass bereits eine kleine Störung der eingehenden Information Aktivierungsunterschiede im visuellen Arbeitsgedächtnis bedingen.

4.4 Limitierungen und Ausblicke

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die bipolaren Patienten auch in euthymer Stimmungslage eine gestörte neuronale Aktivität in diversen Hirnarealen aufweisen, welche mit dem Arbeitsgedächtnis und der Gedächtniskonsolidierung assoziiert sind.

Aus der Sicht der Gruppengröße betrachtet, handelt sich bei dieser Studie um eine eher kleine Stichprobe. Häufig war keine Normalverteilung der Daten ge-

geben. In der ANOVA der Reaktionsgeschwindigkeit gab es viele Ausreißer. Nach Löschung aller Ausreißer wäre die Stichprobengröße halbiert worden. Das schließlich angewendete Korrekturverfahren wurde bei circa 1/3 der Teilnehmer angewandt. Zwar wurde die Stichprobe nur bei einer Variable verändert, trotz allem fand eine Modifizierung der Daten statt. Eine Möglichkeit dieses Problem zu beheben, wäre die Rekrutierung weiterer Probanden, um die Stichprobe zu vergrößern. So würden eventuelle Ausreißer nicht so stark ins Gewicht fallen. Es träten vermutlich auch deutlich weniger Ausreißer auf. Um den zeitlichen Rahmen dieser Arbeit nicht zu sprengen, wurde darauf verzichtet weitere Probanden zu rekrutieren.

Vergleicht man die Stichprobengröße mit vergleichbaren Studien, so kann festgehalten werden, dass es sich allerdings um eine vergleichsmäßig große Gruppe handelt, mit zum Teil doppelt so vielen Teilnehmern. Um weitere Schlüsse ziehen zu können, wären trotz allem noch weitere Messungen von Vorteil. Durch die eher kleine Stichprobengröße ist außerdem keine realistische Darstellung der normalen Bevölkerung gelungen. Ein limitierender Faktor liegt hier an der Rekrutierung der Patienten. Neben der Rekrutierung der bipolaren Patienten in der Klinik, gelang dies vor allem durch Zeitungsartikel und die sozialen Medien. Die in der Klinik rekrutierten Probanden konnten zum Zeitpunkt der Rekrutierung noch nicht an der Studie teilnehmen. Denn zu diesem Zeitpunkt befanden sie sich entweder in einer manischen oder depressiven Phase und aus diesem Grund in stationärer Behandlung. Eine Messung konnte erst nach Normalisierung der Stimmungslage erfolgen. Dies bedeutet zugleich aber auch, dass sich die meisten teilnehmenden Patienten eher auf Eigeninitiative gemeldet oder schließlich erneut gemeldet haben. Dies setzt ein grundlegendes Interesse am Erkrankungsbild voraus. Häufig ist dies in den bildungsfernen Gesellschaftsschichten nicht zu finden. Was sich auch in den soziodemographischen Daten der Patientenstichprobe widerspiegelt. Hier wurden ein relativ hohes kristallines Intelligenzniveau und ein hoher Ausbildungsgrad erreicht. Da die Auswahl der gesunden Kontrollen an die Patientenstichprobe angepasst wurde, konnte auch hier keine Randomisierung erfolgen. Zur besseren Abbildung der Gesellschaftsschichten müssten andere Rekrutierungs- und Auswahlverfahren angewendet werden. Was zugegebenermaßen bei der Maßgabe vor allem Patienten in euthymer Stimmungslage zu erfassen, eine Herausforderung darstellt.

Der hohe Ausbildungsgrad und das hohe Intelligenzniveau können weitere Gründe für die doch recht guten Ergebnisse der bipolaren Patienten in dieser Studie sein. Weder in der MCCB noch in der fMRT-Aufgabe konnten deutliche Unterschiede bzw. Leistungsschwächen bei den Patienten gezeigt werden. Wenn von einem guten Leistungsniveau als Ausgangsniveau gemessen wird, kann eben dieses Leistungsniveau ein limitierender Faktor sein. Eine Rekrutierung der bipolaren Patienten durch alle Gesellschaftsschichten hätte eventuell deutlichere Unterschiede zutage gebracht, wie sie bereits von anderen Stellen postuliert wurden. So kann spekuliert werden, dass die bipolaren Patienten sich weiterer Ressourcen bei der Beantwortung der Arbeitsgedächtnisaufgabe bedienen konnten, um diese so gut zu beantworten. Denn, dass neuronale Unterschiede vorliegen, konnte in dieser Studie gezeigt werden.

Vor allem bei der Darstellung der Gruppenkontraste mussten sehr kleine Voxelgrößen als Schwelle gewählt werden, um überhaupt Aktivitätsveränderungen darstellen zu können. Vor allem in der Abrufphase konnten Cluster dargestellt werden, deren Größe < 50 Voxels liegt. Solch kleine Cluster, könnten teils auch als Artefakt angesehen werden. Ob also wirklich diese Verteilungsmuster der kleinen Cluster vorliegen, müsste in einer erneuten Messung mit deutlich mehr Teilnehmern und strengeren Begrenzungen erneut geprüft werden.

Hierzu muss gesagt werden, dass die anatomische Lage der gefundenen Cluster zumindest mit Strukturen des Arbeitsgedächtnisses korrespondiert und nicht einfach wie zufällig ausgewählt wirkt.

Ein weiterer limitierender Faktor ist die Komplexität des untersuchten Themas an sich. Bis heute sind nicht alle Funktionen der einzelnen Strukturen des menschlichen Gehirns vollständig geklärt. Viele Studien an Affen, oder auch postmortem, sind zwar hilfreich und liefern wertvolle Schlüsse, doch die gesamte Komplexität des menschlichen Gehirns wurde bei weitem noch nicht erfasst. Es wird vermutlich noch viele Jahre dauern bis auch nur Ansatzweise eine ausreichende Vorstellung über die Leistungsfähigkeit des menschlichen Gehirns erreicht ist. Allein die Untersuchung des Arbeitsgedächtnisses an gesunden Probanden, ohne jegliche psychiatrische oder neurologische Einschränkungen, stellt eine Herausforderung dar. Auch hier sind noch lange nicht alle Fragen

eindeutig und abschließend geklärt. Wie weit entfernt mag man dann von der Klärung der Leistungsfähigkeit des Arbeitsgedächtnisses bei den diversen möglichen psychiatrischen oder neurologischen Erkrankungen sein? Die Forschung hat in den letzten Jahrzehnten enorme Fortschritte verzeichnen können; nicht zuletzt dank der neuen Untersuchungsmethoden; doch sind noch viele Schritte zu gehen.

Viele in dieser Studie beschriebenen Aktivitätsveränderungen und deren Bedeutung können nicht abschließend interpretiert werden, da teilweise die Bezugsstudien fehlen.

Von Vorteil kann die gute mediale Vernetzung gesehen werden. Es steht heutzutage eine deutlich größere Fülle an Informationen zur Verfügung, als noch vor einigen Jahren, ohne Digitalisierung und omnipräsentes Internet.

In Bezug auf die hier angewandte Untersuchungsmethode, dem MRT, kann zwar gesagt werden, dass die räumliche Zuordnung hohen Qualitätsanforderungen entspricht. Allerdings liegt bis zum gegenwärtigen Zeitpunkt das Problem vor, dass die zeitliche Auflösung eher kritisch zu betrachten ist. Gerade bei der Untersuchung von sehr kurzen Zeitabständen, die sich im Millisekundenbereich befinden. Hier liegt ab einer gewissen Zeit eine Limitierung vor, die sich auch nicht weiter verbessern lässt. Als Beispiel kann hier die gleichzeitige Aktivierung von visuell-sensorischen Arealen und schon weiter verarbeitenden Strukturen wie visuelles Arbeitsgedächtnis genannt werden. Davon, dass hier eigentlich eine zeitliche Reihenfolge vorliegt und dass das eine Areal vor dem anderen seinen Input erhält, ist auszugehen. Um dieses darzustellen, müsste sich anderer Methoden bedient werden, denen eine höhere zeitliche Auflösung gelingt, wie zum Beispiel dem EEG. Allerdings liegt beim EEG das Problem vor, dass hier nur eine Abbildung kortexnaher Strukturen erfolgt. So wäre zu überlegen, ob eine Kombination der beiden Untersuchungsmethoden eine sinnvolle Alternative wäre.

In dieser Untersuchung wurde vor allem nach der Reaktion des Arbeitsgedächtnisses auf einen Distraktor geachtet, welcher in bestimmten Zeitintervallen dargeboten wurde. Welche Prozesse hingegen bei der ungestörten Verarbeitung der visuellen Gedächtnisinformation ablaufen würden, wurde hier nicht

hinreichend untersucht. Vor allem die unterschiedlichen Aktivierungsmuster der bipolaren Patienten je nach SOA lassen darauf schließen, dass ganz andere Beeinträchtigungen nachgewiesen werden könnten. Daher gilt es, vor allem den ungestörten Ablauf der Informationsverarbeitung des visuellen Arbeitsgedächtnisses bei bipolaren Patienten zu untersuchen. Dass bereits veränderte neuronale Aktivitäten im verbalen Arbeitsgedächtnis vorliegen, konnte von Lagopoulos und Kollegen gezeigt werden.⁸⁸ Daher ist davon auszugehen, dass diese auch in der ungestörten Gedächtniskonsolidierung visueller Informationen vorliegen werden. Von welcher Ausprägung diese sind, kann nur anhand dieser Arbeit vermutet werden.

Mit Hilfe dieser Untersuchung ist es gelungen, bereits zuvor postulierte Ergebnisse anderer Arbeitsgruppen zu belegen, bzw. zu widerlegen. In welchem Sinne welche Ergebnisse als richtiger angesehen werden können, muss vor allem immer im Kontext der Studie gesehen werden. Allerdings sind sich alle Studien einig, dass es zu neuronalen Veränderung im Arbeitsgedächtnis der bipolaren Patienten kommt. Ob es sich schließlich um stärkere oder schwächere Aktivierungen handelt, bleibt dabei weiter zu untersuchen.

5 Literaturverzeichnis

1. Marneros A, Angst J, eds. *Bipolar disorders: 100 years after manic-depressive insanity*. Dordrecht: Kluwer; 2000.
<http://www.loc.gov/catdir/enhancements/fy0821/00062185-d.html>.
2. Wiesbeck GA, ed. *Bipolare Störungen: Psychopathologie, Diagnose und Therapie*. Neu-Isenburg: LinguaMed; 2003.
3. Falret M. *Leçons cliniques de médecine mentale: Faites a l'Hospice de la Salpêtrière*. Paris: Baillière; 1854.
4. Baillarger JGF. *De la folie à double forme*. Paris: impr. Donnaud; 1880.
5. Kraepelin E. *Psychiatrie: Ein Lehrbuch*. 6. vollst. umgearb. Auflage. Leipzig; 1899.
6. Kahlbaum K. *Gruppierung der psychischen Krankheiten und die Eintheilung der Seelenstörungen*. Danzig: A.W. Kafemann; 1863.
7. World Health Organization. *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: Clinical descriptions and diagnostic guidelines*. Geneva: World Health Organization; 1992.
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/37958/8/9241544228_eng.pdf. Accessed March 15, 2016.
8. Hautzinger M, Meyer TD. *Bipolar affektive Störungen*. Göttingen: Hogrefe; 2011. Fortschritte der Psychotherapie; 43.
9. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. *ICD-10-GM: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme*. Köln; 2014.
<http://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/index.htm>.
10. Mühlbacher M, Egger C. *Bipolare Erkrankungen*. 1. Aufl. Bremen: UNI-MED Verl; 2009. UNI-MED Science.
11. Goodwin FK, Jamison KR. *Manic-depressive illness*. New York: Oxford University Press; 1990.
12. Lish JD, Dime-Meenan S, Whybrow PC, Price RA, Hirschfeld RM. The National Depressive and Manic-depressive Association (DMDA) survey of bipolar members. *J Affect Disord*. 1994;31(4):281-294.

13. Akiskal HS. Developmental pathways to bipolarity: are juvenile-onset depressions pre-bipolar? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1995;34(6):754-763. doi:10.1097/00004583-199506000-00016.
14. Wittchen H-U, Zaudig M, Fydrich T. *Strukturiertes klinisches Interview für DSM-IV (SKID) ; Achse I und II: SKID-I. Achse I: psychische Störungen*. Göttingen u.a.: Hogrefe; 1997.
15. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV-TR*. 4. ed., text revision, 13. print. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2009.
16. Deutsche Gesellschaft für bipolare Störungen, Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik, und Nervenheilkunde. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie bipolarer Störungen. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/038-019.html>. Updated November 26, 2019.
17. Voderholzer U, Arolt V, eds. *Therapie psychischer Erkrankungen: State of the Art 2010/2011 ; [State of the Art-Symposien des Kongresses 2010 der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN)]*. 6. Aufl. München: Elsevier Urban & Fischer; 2011.
18. Bauer M, Berghöfer A. Leitlinien und praktische Durchführung der Pharmakotherapie mit Antidepressiva. In: *Therapieresistente Depressionen*: Springer; 1997:170-184.
19. Bowden CL. Efficacy of lithium in mania and maintenance therapy of bipolar disorder. *The Journal of clinical psychiatry*. 2000.
20. Crossley NA, Bauer M. Acceleration and augmentation of antidepressants with lithium for depressive disorders: Two meta-analyses of randomized, placebo-controlled trials. *The Journal of clinical psychiatry*. 2007.
21. Alda M. Lithium in the treatment of bipolar disorder: Pharmacology and pharmacogenetics. *Mol Psychiatry*. 2015;20(6):661-670. doi:10.1038/mp.2015.4.
22. Baumann B. Neuroanatomical studies on bipolar disorder. *The British Journal of Psychiatry*. 2001;178(41):142s-147. doi:10.1192/bjp.178.41.s142.
23. Haack S, Pfennig A, Bauer M. Bipolar depression. Epidemiology, etiopathogenesis, and course. *Nervenarzt*. 2010;81(5):525-530. doi:10.1007/s00115-009-2849-3.

24. Ellicott A, Hammen C, Gitlin M, Brown G, Jamison K. Life events and the course of bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 1990;147(9):1194-1198. doi:10.1176/ajp.147.9.1194.
25. Brieger P. Komorbidität bei bipolar affektiven Störungen. *Nervenheilkunde*. 2011;30(5):309-312.
26. Biela H, Baumann B, Normann C. Neurobiologische Grundlagen bipolarer affektiver Erkrankungen. *Nervenarzt*. 2003;74(7):607-625. doi:10.1007/s00115-003-1556-8.
27. Hammen C, Gitlin M. Stress reactivity in bipolar patients and its relation to prior history of disorder. *Am J Psychiatry*. 1997;154(6):856-857. doi:10.1176/ajp.154.6.856.
28. Robinson LJ, Thompson JM, Gallagher P, et al. A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2006;93(1-3):105-115. doi:10.1016/j.jad.2006.02.016.
29. Sánchez-Morla EM, Barabash A, Martínez-Vizcaíno V, et al. Comparative study of neurocognitive function in euthymic bipolar patients and stabilized schizophrenic patients. *Psychiatry Res*. 2009;169(3):220-228. doi:10.1016/j.psychres.2008.06.032.
30. Martínez-Arán A, Vieta E, Reinares M, et al. Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2004;161(2):262-270. doi:10.1176/appi.ajp.161.2.262.
31. Martínez-Arán A, Vieta E, Colom F, et al. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients: implications for clinical and functional outcome. *Bipolar Disorder*:224-232.
https://s3.amazonaws.com/objects.readcube.com/articles/downloaded/wiley/4f439f1f980f291701c7241ea2e90ee411578ca792c06106941e3132ec9cf225.pdf?X-Amz-Algorithm=AWS4-HMAC-SHA256&X-Amz-Credential=AKIAIS5LBPCM5JPOCDGQ%2F20170718%2Fus-east-1%2Fs3%2Faws4_request&X-Amz-Date=20170718T102708Z&X-Amz-Expires=135171&X-Amz-SignedHeaders=host&X-Amz-Signature=fe54f75742db57c37e7ce71e6127e3a89e9729786f263e4394781177cdd3f9de. Accessed July 18, 2017.

32. Martínez-Arán A, Vieta E, Colom F, et al. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients: implications for clinical and functional outcome. *Bipolar Disord.* 2004;6(3):224-232. doi:10.1111/j.1399-5618.2004.00111.x.
33. Dittmann S, Hennig-Fast K, Gerber S, et al. Cognitive functioning in euthymic bipolar I and bipolar II patients. *Bipolar Disord.* 2008;10(8):877-887. doi:10.1111/j.1399-5618.2008.00640.x.
34. Gruber T. *Gedächtnis*. 1. Aufl. Wiesbaden: VS Verlag für Sozialwissenschaften / Springer Fachmedien Wiesbaden GmbH Wiesbaden; 2011. Basiswissen Psychologie. <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-531-92096-2>.
35. Baddeley A. *Human memory: Theory and practice*. Rev. ed., reprinted. Hove: Psychology Press; 2005.
36. Baddeley AD. *Essentials of human memory*. Repr. Hove: Psychology Press; 2004. Cognitive psychology.
37. Atkinson RC, Shiffrin RM. *Human memory: A proposed system and its control processes*. New York, London: Academic Press; 1968.
38. Miller GA. The magical number seven plus or minus two: some limits on our capacity for processing information. *Psychol Rev.* 1956;63(2):81-97.
39. Waugh NC, Norman DA. Primary memory. *Psychol Rev.* 1965;72(2):89-104. doi:10.1037/h0021797.
40. Hitch GJ, Logie RH, eds. *Working memory*. Hove: Psychology Press; 1996. The quarterly journal of experimental psychology Section A, Human experimental psychology; special issue.
41. Tulving E. Organization of Memory: Quo vadis? *The Cognitive Neurosciences*. 1995:839-847. <http://cognitn.psych.indiana.edu/busey/P435Spring02/pdfs/TulvingMemory.pdf>. Accessed February 4, 2016.
42. Craik FIM, Watkins MJ. The role of rehearsal in short-term memory. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior.* 1973;12(6):599-607. doi:10.1016/S0022-5371(73)80039-8.
43. Shallice T, Warrington EK. Independent functioning of verbal memory stores: a neuropsychological study. *Q J Exp Psychol.* 1970;22(2):261-273. doi:10.1080/00335557043000203.

44. Sacks OW. *Musicophilia: Tales of music and the brain*. Rev. and expanded. London: Picador; 2008. <http://www.gbv.de/dms/faz-rez/FD1200803121619843.pdf>.
45. Cowan N. The magical number 4 in short-term memory: a reconsideration of mental storage capacity. *Behav Brain Sci*. 2001;24(1):87-114; discussion 114-85.
46. Cowan N. George Miller's magical number of immediate memory in retrospect: Observations on the faltering progression of science. *Psychol Rev*. 2015;122(3):536-541. doi:10.1037/a0039035.
47. Cowan N. *Working memory capacity*. New York: Psychology Press; 2005. Essays in cognitive psychology. <http://site.ebrary.com/lib/alltitles/docDetail.action?docID=10163471>.
48. Murdock, Bennet B., Jr. The retention of individual items. *Journal of Experimental Psychology*. 1961;62(6):618-625. doi:10.1037/h0043657.
49. Sternberg S. High-speed scanning in human memory. *Science*. 1966;153(3736):652-654.
50. Keppel G., Underwood B. Proactive inhibition in short-term retention of single items. *Journal of Verbal Learning and Behavior*. 1962;1:153-161. http://ac.els-cdn.com.proxy.ub.uni-frankfurt.de/S0022537162800231/1-s2.0-S0022537162800231-main.pdf?_tid=f1573614-d6f4-11e5-ae3a-00000aacb360&acdnat=1455878501_63e8819849e6ba74f13497ecf61bae93. Accessed February 19, 2016.
51. Baddeley AD, Hitch G. Working Memory. In: Vol. 8: Elsevier; 1974:47-89. *Psychology of Learning and Motivation*.
52. Cowan N. *Attention and memory: An integrated framework*. New York, Oxford: Oxford University Press; 1997. Oxford psychology series; no. 26. <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&scope=site&db=nlebk&db=nlabk&AN=169099>.
53. Baddeley AD. *Working memory*. Oxford: Clarendon Press; 1986. Oxford science publications; 11. <http://www.loc.gov/catdir/enhancements/fy0636/86000846-d.html>.
54. Baddeley AD. *Working memory, thought, and action*. Oxford: Oxford Univ. Press; 2007. Oxford psychology series; 45. <http://www.loc.gov/catdir/enhancements/fy0723/2006037291-b.html>.

55. Luck SJ, Vogel EK. The capacity of visual working memory for features and conjunctions. *Nature*. 1997;390(6657):279-281. doi:10.1038/36846.
56. Alvarez GA, Cavanagh P. The capacity of visual short-term memory is set both by visual information load and by number of objects. *Psychological Science*. 2004;15(2):106-111. doi:10.1111/j.0963-7214.2004.01502006.x.
57. Brandimonte MA, Hitch GJ, Bishop DV. Influence of short-term memory codes on visual image processing: Evidence from image transformation tasks. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*. 1992;18(1):157-165. doi:10.1037/0278-7393.18.1.157.
58. Gruber O. Effects of Domain-specific Interference on Brain Activation Associated with Verbal Working Memory Task Performance. *Cerebral Cortex*. 2001;11(11):1047-1055. doi:10.1093/cercor/11.11.1047.
59. Baddeley A. The episodic buffer: A new component of working memory? *Trends in Cognitive Sciences*. 2000;4(11):417-423. doi:10.1016/S1364-6613(00)01538-2.
60. Baddeley AD, Allen RJ, Hitch GJ. Binding in visual working memory: The role of the episodic buffer. *Neuropsychologia*. 2011;49(6):1393-1400. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2010.12.042.
61. Gruber O, Goschke T. Executive control emerging from dynamic interactions between brain systems mediating language, working memory and attentional processes. *Acta Psychol (Amst)*. 2004;115(2-3):105-121. doi:10.1016/j.actpsy.2003.12.003.
62. Smith EE, Jonides J, Marshuetz C, Koeppe RA. Components of verbal working memory: Evidence from neuroimaging. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(3):876-882.
63. Dell'Osso B, Cinnante C, Di Giorgio A, et al. Altered prefrontal cortex activity during working memory task in Bipolar Disorder: A functional Magnetic Resonance Imaging study in euthymic bipolar I and II patients. *J Affect Disord*. 2015;184:116-122. doi:10.1016/j.jad.2015.05.026.
64. Wang Y, Markram H, Goodman PH, Berger TK, Ma J, Goldman-Rakic PS. Heterogeneity in the pyramidal network of the medial prefrontal cortex. *Nat Neurosci*. 2006;9(4):534-542. doi:10.1038/nn1670.
65. Blumenfeld RS, Ranganath C. Prefrontal Cortex and Human Memory: An Integrated Account From the Cognitive Neuroscience of Working and Long-

- Term Memory ☆. In: *Learning and Memory: A Comprehensive Reference*: Elsevier; 2017:275-293.
66. Cohen JD, Perlstein WM, Braver TS, et al. Temporal dynamics of brain activation during a working memory task. *Nature*. 1997;386(6625):604-608. doi:10.1038/386604a0.
67. Veltman DJ, Rombouts SARB, Dolan RJ. Maintenance versus manipulation in verbal working memory revisited: An fMRI study. *Neuroimage*. 2003;18(2):247-256. doi:10.1016/S1053-8119(02)00049-6.
68. Goebel S. *Klinische und experimentelle Neuropsychologie der strategischen Fähigkeiten*: Dissertation. Universität Halle; 2007.
69. Paulesu E, Frith CD, Frackowiak RS. The neural correlates of the verbal component of working memory. *Nature*. 1993;362(6418):342-345. doi:10.1038/362342a0.
70. Awh E, Jonides J. Overlapping mechanisms of attention and spatial working memory. *Trends in Cognitive Sciences*. 2001;5(3):119-126. doi:10.1016/S1364-6613(00)01593-X.
71. Courtney SM, Petit L, Maisog JM, Ungerleider LG, Haxby JV. An Area Specialized for Spatial Working Memory in Human Frontal Cortex. *Science*. 1998;279(5355):1347-1351.
72. Chun MM. Visual working memory as visual attention sustained internally over time. *Neuropsychologia*. 2011;49(6):1407-1409. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2011.01.029.
73. Trepel M. *Neuroanatomie: Struktur und Funktion ; [mit dem Plus im Web]*. 4., neu bearb. Aufl., [Nachdr.]. München: Elsevier Urban & Fischer; 2009.
74. Brandt CL, Eichele T, Melle I, et al. Working memory networks and activation patterns in schizophrenia and bipolar disorder: comparison with healthy controls. *Br J Psychiatry*. 2014;204:290-298. doi:10.1192/bjp.bp.113.129254.
75. Monks PJ, Thompson JM, Bullmore ET, et al. A functional MRI study of working memory task in euthymic bipolar disorder: evidence for task-specific dysfunction. *Bipolar Disord*. 2004;6(6):550-564. doi:10.1111/j.1399-5618.2004.00147.x.
76. Thermenos HW, Goldstein JM, Milanovic SM, et al. An fMRI study of working memory in persons with bipolar disorder or at genetic risk for bipolar disorder.

- der. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2010;153B(1):120-131. doi:10.1002/ajmg.b.30964.
77. Drapier D, Surguladze S, Marshall N, et al. Genetic liability for bipolar disorder is characterized by excess frontal activation in response to a working memory task. *Biological Psychiatry.* 2008;64(6):513-520. doi:10.1016/j.biopsych.2008.04.038.
78. Jogia J, Dima D, Kumari V, Frangou S. Frontopolar cortical inefficiency may underpin reward and working memory dysfunction in bipolar disorder. *World J Biol Psychiatry.* 2012;13(8):605-615. doi:10.3109/15622975.2011.585662.
79. Frangou S, Kington J, Raymont V, Shergill SS. Examining ventral and dorsal prefrontal function in bipolar disorder: A functional magnetic resonance imaging study. *Eur Psychiatry.* 2008;23(4):300-308. doi:10.1016/j.eurpsy.2007.05.002.
80. Quraishi S, Frangou S. Neuropsychology of bipolar disorder: A review. *J Affect Disord.* 2002;72(3):209-226. doi:10.1016/S0165-0327(02)00091-5.
81. Bearden CE, Glahn DC, Monkul ES, et al. Sources of declarative memory impairment in bipolar disorder: Mnemonic processes and clinical features. *J Psychiatr Res.* 2006;40(1):47-58. doi:10.1016/j.jpsychires.2005.08.006.
82. Bearden CE, Glahn DC, Monkul ES, et al. Patterns of memory impairment in bipolar disorder and unipolar major depression. *Psychiatry Res.* 2006;142(2-3):139-150. doi:10.1016/j.psychres.2005.08.010.
83. Savitz JB, Price JL, Drevets WC. Neuropathological and neuromorphometric abnormalities in bipolar disorder: View from the medial prefrontal cortical network. *Neurosci Biobehav Rev.* 2014;42:132-147. doi:10.1016/j.neubiorev.2014.02.008.
84. Adler CM, Holland SK, Schmithorst V, Tuchfarber MJ, Strakowski SM. Changes in neuronal activation in patients with bipolar disorder during performance of a working memory task. *Bipolar Disord.* 2004;6(6):540-549. doi:10.1111/j.1399-5618.2004.00117.x.
85. Hamilton LS, Altshuler LL, Townsend J, et al. Alterations in functional activation in euthymic bipolar disorder and schizophrenia during a working memory task. *Hum Brain Mapp.* 2009;30(12):3958-3969. doi:10.1002/hbm.20820.
86. Townsend J, Bookheimer SY, Foland-Ross LC, Sugar CA, Altshuler LL. fMRI abnormalities in dorsolateral prefrontal cortex during a working memory

- task in manic, euthymic and depressed bipolar subjects. *Psychiatry Res.* 2010;182(1):22-29. doi:10.1016/j.psychresns.2009.11.010.
87. McKenna BS, Sutherland AN, Legenkaya AP, Eyster LT. Abnormalities of brain response during encoding into verbal working memory among euthymic patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2014;16(3):289-299. doi:10.1111/bdi.12126.
88. Lagopoulos J, Ivanovski B, Malhi GS. An event-related functional MRI study of working memory in euthymic bipolar disorder. *J Psychiatry Neurosci.* 2007;32(3):174-184.
89. Vogel EK, Woodman GF, Luck SJ. The time course of consolidation in visual working memory. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance.* 2006;32(6):1436-1451. doi:10.1037/0096-1523.32.6.1436.
90. Stäblein M. *Visual working memory and its relevance in schizophrenia.* [Dissertation]. Frankfurt am Main; 2017.
91. Stöcker T, Shah NJ. *Grundlagen der MR-Bildgebung:* Springer Berlin Heidelberg. 2007.
92. Detre JA, Wang J. Technical aspects and utility of fMRI using BOLD and ASL. *Clinical Neurophysiology.* 2002;113(5):621-634. doi:10.1016/S1388-2457(02)00038-X.
93. Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B, Fröhlich JM. *Wie funktioniert MRI?: Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung ; mit 9 Tabellen.* 7., überarb. und erg. Aufl. Berlin: Springer; 2014. <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-41616-3>.
94. Brix G, Kolem H, Nitz WR, et al. *Basics of Magnetic Resonance Imaging and Magnetic Resonance Spectroscopy:* Springer Berlin Heidelberg. 2008:3-167.
95. LAUTERBUR PC. Image Formation by Induced Local Interactions: Examples Employing Nuclear Magnetic Resonance. 1973;242(5394):190-191. doi:10.1038/242190a0.
96. Fullerton GD. Basic concepts for nuclear magnetic resonance imaging. *Magn Reson Imaging.* 1982;1(1):39-53. doi:10.1016/0730-725X(82)90272-7.
97. Heinrichs MA. *Magnete, Spins und Resonanzen: Eine Einführung in die Grundlagen der Kernspintomographie.* Erlangen: Siemens AG; 2003.
98. Thulborn KR, Waterton JC, Matthews PM, Radda GK. Oxygenation dependence of the transverse relaxation time of water protons in whole blood at

- high field. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*. 1982;714(2):265-270. doi:10.1016/0304-4165(82)90333-6.
99. Ogawa S, Menon RS, Tank DW, et al. Functional brain mapping by blood oxygenation level-dependent contrast magnetic resonance imaging. A comparison of signal characteristics with a biophysical model. *Biophysical Journal*. 1993;64(3):803-812. doi:10.1016/S0006-3495(93)81441-3.
100. Hautzinger M, Keller F, Kühner C. *Beck Depressions-Inventar: BDI II*. Revision, 2. Aufl. Frankfurt am Main: Pearson Assessment; 2009.
101. Bech P., Rafaelsen O. J., Kramp P, Bolwig TG. The Mania Rating Scale: Scale Construction und Inter-Observer agreement. *Neuropharmacology*. 1978;(17):430-431.
102. Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*. 1971;9(1):97-113. doi:10.1016/0028-3932(71)90067-4.
103. Bech P, Bolwig TG, Kramp P, Rafaelsen OJ. The Bech-Rafaelsen Mania Scale and the Hamilton Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1979;59(4):420-430.
104. Kühner C, Bürger C, Keller F, Hautzinger M. Reliability and validity of the Revised Beck Depression Inventory (BDI-II). Results from German samples. *Nervenarzt*. 2007;78(6):651-656. doi:10.1007/s00115-006-2098-7.
105. BECK AT, WARD CH, MENDELSON M, MOCK J, ERBAUGH J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961;4:561-571.
106. Lehrl S. *Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest: MWT-B*. 4., überarb. Aufl. Balingen: Spitta; 1999.
107. Lehrl S, Daun H, Schmidt R. Eine Abwandlung des HAWIE-Wortschatztests als Kurztest zur Messung der Intelligenz Erwachsener. *Arch. Psychiat. Nervenkr*. 1971;214(4):353-364. doi:10.1007/BF00342670.
108. Wiessner B., Felber W. Untersuchung zur Übereinstimmung zweier intelligenzdiagnostischer Testverfahren (HAWIE und MWT-B) an einer Stichprobe psychopathologisch auffälliger Patienten. *Psychiatrie, Neurologie und Medizinische Psychologie*. 1981;33(12):744-748.
109. Nuechterlein KH, Green MF, Kern RS, et al. The MATRICS Consensus Cognitive Battery, part 1: Test selection, reliability, and validity. *Am J Psychiatry*. 2008;165(2):203-213. doi:10.1176/appi.ajp.2007.07010042.

110. Green MF, Nuechterlein KH, Gold JM, et al. Approaching a consensus cognitive battery for clinical trials in schizophrenia: The NIMH-MATRICES conference to select cognitive domains and test criteria. *Biological Psychiatry*. 2004;56(5):301-307. doi:10.1016/j.biopsych.2004.06.023.
111. Keefe RSE, Goldberg TE, Harvey PD, Gold JM, Poe MP, Coughenour L. The Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia: Reliability, sensitivity, and comparison with a standard neurocognitive battery. *Schizophr Res*. 2004;68(2-3):283-297. doi:10.1016/j.schres.2003.09.011.
112. Tombaugh T. Trail Making Test A and B: Normative data stratified by age and education. *Archives of Clinical Neuropsychology*. 2004;19(2):203-214. doi:10.1016/S0887-6177(03)00039-8.
113. Cornblatt BA, Risch NJ, Faris G, Friedman D, Erlenmeyer-Kimling L. The continuous performance test, identical pairs version (CPT-IP): I. new findings about sustained attention in normal families. *Psychiatry Res*. 1988;26(2):223-238. doi:10.1016/0165-1781(88)90076-5.
114. Wechsler D, Edition WMS-T. The Psychological Corporation: San Antonio. TX, USA. 1997.
115. Gold JM, Carpenter C, Randolph C, Goldberg TE, Weinberger DR. Auditory Working Memory and Wisconsin Card Sorting Test Performance in Schizophrenia. *JAMA Psychiatry*. 1997;54(2):159-165. doi:10.1001/archpsyc.1997.01830140071013.
116. Brandt J, Benedict RHB. *Hopkins verbal learning test--revised: Professional manual*: Psychological Assessment Resources; 2001.
117. Benedict RHB, Schretlen D, Groninger L, Dobraski M, Shpritz B. Revision of the Brief Visuospatial Memory Test: Studies of normal performance, reliability, and validity. *Psychological Assessment*. 1996;8(2):145.
118. Stern RA, White T. *NAB, Neuropsychological Assessment Battery: Administration, scoring, and interpretation manual*: Psychological Assessment Resources Lutz (FL); 2003.
119. Mayer JD, Salovey P, Caruso DR. Mayer-Salovey-Caruso emotional intelligence test (MSCEIT) item booklet. 2002.
120. Hayasaka Y, Purgato M, Magni LR, et al. Dose equivalents of antidepressants: Evidence-based recommendations from randomized controlled trials. *J Affect Disord*. 2015;180:179-184. doi:10.1016/j.jad.2015.03.021.

121. Atkins M, Burgess A, Bottomley C, Riccio M. Chlorpromazine equivalents: A consensus of opinion for both clinical and research applications. *Psychiatr. bull.* 1997;21(4):224-226. doi:10.1192/pb.21.4.224.
122. Deichmann R, Schwarzbauer C, Turner R. Optimisation of the 3D MDEFT sequence for anatomical brain imaging: Technical implications at 1.5 and 3 T. *Neuroimage.* 2004;21(2):757-767. doi:10.1016/j.neuroimage.2003.09.062.
123. Knöchel C, Oertel-Knöchel V, Bittner R, et al. Consolidation time affects performance and neural activity during visual working memory. *Psychiatry Research: Neuroimaging.* 2015;231(1):33-41. doi:10.1016/j.pscychresns.2014.10.025.
124. Cohen J. Multiple regression as a general data-analytic system. *Psychol Bull.* 1968;70(6, Pt.1):426-443. doi:10.1037/h0026714.
125. Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological).* 1995;57(1):289-300. doi:10.1111/j.2517-6161.1995.tb02031.x.
126. Weisstein EW. Bonferroni correction. 2004.
127. Genovese CR, Lazar NA, Nichols T. Thresholding of Statistical Maps in Functional Neuroimaging Using the False Discovery Rate. *Neuroimage.* 2002;15(4):870-878. doi:10.1006/nimg.2001.1037.
128. Forman SD, Cohen JD, Fitzgerald M, Eddy WF, Mintun MA, Noll DC. Improved Assessment of Significant Activation in Functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI): Use of a Cluster-Size Threshold. *Magn. Reson. Med.* 1995;33(5):636-647. doi:10.1002/mrm.1910330508.
129. Goebel R. Brain Tutor 3D. <http://www.brainvoyager.com/products/braintutor.html>.
130. Becke A, Müller N, Vellage A, Schoenfeld MA, Hopf J-M. Neural sources of visual working memory maintenance in human parietal and ventral extrastriate visual cortex. *Neuroimage.* 2015;110:78-86. doi:10.1016/j.neuroimage.2015.01.059.
131. Sutherland RJ, Whishaw IQ, Kolb B. Contributions of cingulate cortex to two forms of spatial learning and memory. *Journal of Neuroscience.* 1988;8(6):1863-1872. doi:10.1523/JNEUROSCI.08-06-01863.1988.

132. Preston AR, Gabrieli JDE. Dissociation between explicit memory and configural memory in the human medial temporal lobe. *Cereb Cortex*. 2008;18(9):2192-2207. doi:10.1093/cercor/bhm245.
133. Ishai A, Ungerleider LG, Martin A, Schouten JL, Haxby JV. Distributed representation of objects in the human ventral visual pathway. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1999;96(16):9379-9384. doi:10.1073/pnas.96.16.9379.
134. Epstein R, Kanwisher N. A cortical representation of the local visual environment. *Nature*. 1998;392(6676):598-601. doi:10.1038/33402.
135. MacDonald AW, Cohen JD, Stenger VA, Carter CS. Dissociating the role of the dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex in cognitive control. *Science*. 2000;288(5472):1835-1838. doi:10.1126/science.288.5472.1835.
136. Watanabe M, Sakagami M. Integration of cognitive and motivational context information in the primate prefrontal cortex. *Cereb Cortex*. 2007;17 Suppl 1:i101-9. doi:10.1093/cercor/bhm067.
137. Mars RB, Grol MJ. Dorsolateral Prefrontal Cortex, Working Memory, and Prospective Coding for Action. *Journal of Neuroscience*. 2007;27(8):1801-1802. doi:10.1523/JNEUROSCI.5344-06.2007.
138. Ranganath C. Working memory for visual objects: Complementary roles of inferior temporal, medial temporal, and prefrontal cortex. *Neuroscience*. 2006;139(1):277-289. doi:10.1016/j.neuroscience.2005.06.092.
139. Shehzad Z, McCarthy G. Category representations in the brain are both discretely localized and widely distributed. *J Neurophysiol*. 2018;119(6):2256-2264. doi:10.1152/jn.00912.2017.
140. Brodt S, Pöhlchen D, Flanagin VL, Glasauer S, Gais S, Schönauer M. Rapid and independent memory formation in the parietal cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113(46):13251-13256. doi:10.1073/pnas.1605719113.
141. Peelen MV, Downing PE. Within-subject reproducibility of category-specific visual activation with functional MRI. *Hum Brain Mapp*. 2005;25(4):402-408. doi:10.1002/hbm.20116.
142. Nenadic I, Langbein K, Dietzek M, Forberg A, Smesny S, Sauer H. Cognitive function in euthymic bipolar disorder (BP I) patients with a history of

- psychotic symptoms vs. schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2015;230(1):65-69. doi:10.1016/j.psychres.2015.08.012.
143. Henseler I, Gruber O. Working memory dysfunctions in psychiatric disorders. *Nervenarzt.* 2007;78(9):991-996. doi:10.1007/s00115-007-2256-6.
144. JOFFE RT, MacDONALD C, KUTCHER SP. Lack of Differential Cognitive Effects of Lithium and Carbamazepine in Bipolar Affective Disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology.* 1988;8(6):425-427. doi:10.1097/00004714-198812000-00008.
145. Woodman GF, Vogel EK. Fractionating working memory: Consolidation and maintenance are independent processes. *Psychological Science.* 2005;16(2):106-113.
146. Woodman GF, Vogel EK. Selective storage and maintenance of an object's features in visual working memory. *Psychon Bull Rev.* 2008;15(1):223-229. doi:10.3758/PBR.15.1.223.
147. Barbey AK, Koenigs M, Grafman J. Dorsolateral prefrontal contributions to human working memory. *Cortex.* 2013;49(5):1195-1205. doi:10.1016/j.cortex.2012.05.022.

6 Schriftliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

Untersuchung des visuellen Arbeitsgedächtnisses von bipolaren Patienten - neuronale Korrelate von Enkodierungs-, Halte- und Abrufphase

in der Klinik für Neurologie unter Betreuung und Anleitung von Prof. Dr. med. Helmuth Steinmetz mit Unterstützung durch PD Dr. phil. nat. Viola Oertel-Knöchel, Dipl. Psych. ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Darüber hinaus versichere ich, nicht die Hilfe einer kommerziellen Promotionsvermittlung in Anspruch genommen zu haben.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht. Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

(Ort, Datum)

(Unterschrift)

7 Anhang

Areale	Seite (R/L)	Koordinaten			Clustergröße (Voxel)	F-Wert (Min; Max)	Signifi- kantz- wert p
		x	y	z			
SOA 100							
BA 19, BA 20, BA 37 Gyrus occipitalis inferior, Gy-	L	-42	-66	-6	1029	5,30 (4,93; 6,55)	< 0,05
rus occipitalis medius, Gyrus temporalis inferior, Gyrus fusiformis	R	45	-59	-9	815	5,31 (4,92; 6,42)	< 0,05
BA 7 <i>Lobulus parietalis superior,</i>	R	26	-59	46	1665	5,46 (4,92; 6,98)	< 0,05
<i>Precuneus, Lobulus parietalis inferior</i>	L	-24	-60	-49	496	5,27 (4,92; 6,21)	< 0,05
SOA 200							
BA 19, BA 37 Gyrus occipitalis medius, Gyrus fusiformis	L	-43	-62	-8	438	5,56 (4,92; 6,03)	< 0,05
BA 7 <i>Lobulus parietalis superior,</i>	R	25	-59	47	1198	5,29 (4,92; 6,41)	< 0,05
<i>Precuneus,</i>	L	-25	-59	48	523	5,27 (4,92; 6,21)	< 0,05
SOA 400							
BA 19, BA 37, BA 20 Gyrus occipitalis medius, Gyrus fusiformis	L	-43	-63	-8	960	5,29 (4,92; 6,37)	< 0,05
	R	45	-58	-9	614	5,28 (4,92; 6,28)	< 0,05
BA 7 <i>Lobulus parietalis superior,</i> <i>Lobulus parietals inferior,</i> <i>Precuneus</i>	L	26	-58	49	672	5,25 (4,92; 6,04)	< 0,05
BA 7 <i>Lobulus parietalis inferior</i>	R	24	-61	46	1889	5,38 (4,92; 6,61)	< 0,05
BA 19 <i>Precuneus</i>	R	26	-70	31	316	5,24 (4,93; 6,19)	< 0,05
SOA 800							
BA 19, BA 37 Gyrus fusiformis, Gyrus occi- pitalis medius	L	-43	-62	-8	370	5,15 (4,93; 6,03)	< 0,05
	R	45	-59	-8	280	5,18	< 0,05

						(4,93; 6,11)	
BA 7	L	-24	-61	49	249	5,13	< 0,05
<i>Lobulus parietalis superior,</i>						(4,92; 6,03)	
<i>Precuneus</i>	R	26	-60	46	621	5,18	< 0,05
						(4,93; 6,01)	

Tabelle 26 Übersicht Enkodung SOA 100 - 800 Haupteffekte

Signifikanzschwelle wurde mit $p < 0,05$ festgelegt. Die Clusterschwelle liegt bei 200 mm^3 (Voxels). BA= Brodmann-Areal, L=Links, R=Rechts, Die Talairach-Koordinaten geben die Stelle der höchsten Aktivierung/Deaktivierung an (Peak-Voxel). Die F-Werte geben den Grad der Veränderung der neuronalen Aktivität des jeweiligen Areals an. Negative Werte geben Deaktivierungen, positive Werte geben Aktivierungen an.

Tabelle 27: Gruppenkontraste während Enkodierphase

Areale	Seite (R/L)	Koordinaten			Clustergröße (Voxelanzahl)	F-Wert (Min; Max)	Signifikanzwert p
		x	y	z			
SOA 100							
BA 18, BA 30	L	-27	-67	15	51	2,79	<0,01
<i>Gyrus occipitalis medius,</i>						(2,58; 3,22)	
<i>Cuneus, posteriores Cingulum</i>							
BA 10	L	-22	52	3	29	-2,71	<0,01
<i>Gyrus frontalis superior und medius</i>						(-2,60; -2,87)	
BA 19	L	-39	-79	21	43	-2,74	<0,01
<i>Gyrus temporalis medius</i>						(-2,59; -2,95)	
SOA 200							
BA 6	R	31	-18	57	64	-2,73	<0,01
<i>Gyrus precentralis</i>						(-2,58; -3,09)	
Kein BA	R	13	25	50	86	-2,74	<0,01
<i>Gyrus frontalis superior</i>						(-2,58; -3,16)	
Subgyral, kein BA	R	-26	-67	18	176	2,82	<0,01
<i>Precuneus, Parietallappen</i>						(2,58; 3,45)	
Subgyral, Kein BA	R	25	-65	24	35	2,67	<0,01
<i>Temporallappen</i>						(2,58; 2,87)	

BA 30	L	27	-53	33	60	2,96	<0,01
<i>Cuneus, Gyrus temporalis medius, Gyrus occipitalis medius, posteriores Cingulum</i>						(2,60; 3,84)	
SOA 400							
Kein BA	R	49	-54	4	65	3,82	<0,01
<i>Gyrus temporalis medius</i>						(2,58; 3,31)	
BA 17	L	-16	-91	1	31	2,78	<0,01
<i>Cuneus, Gyrus lingualis</i>						(2,58;3,10)	
SOA 800							
BA 19, BA 37	R	48	-61	0	535	2,84	<0,01
<i>Gyrus temporalis medius und inferior, Gyrus occipitalis medius und inferior</i>						(2,58; 3,62)	
BA 18	R	6	-76	-6	512	2,80	<0,01
<i>Gyrus lingualis, Declive</i>						(2,58; 3,71)	
BA 7	R	8	-71	41	280	2,94	<0,01
<i>Precuneus</i>						(2,58; 3,70)	
Kein BA	R	26	-56	35	289	2,78	<0,01
<i>Precuneus, Gyrus angularis</i>						(2,58; 3,45)	

Tabelle 27 Übersicht Enkodierungsphase SAO 100-800 Gruppenkontraste

Signifikanzschwelle wurde mit $p < 0,01$ festgelegt. Die Clusterschwelle liegt bei 10 mm^3 (Voxels) . BA= Brodmann-Areal, L=Links, R=Rechts, Die Talairach-Koordinaten geben die Stelle der höchsten Aktivierung/Deaktivierung an (Peak-Voxel). Die F-Werte geben den Grad der Veränderung der neuronalen Aktivität des jeweiligen Areals an. Negative Werte geben Deaktivierungen, positive Werte geben Aktivierungen an.

Tabelle 28: Gruppenkontraste während Haltephase

Areale	Seite (R/L)	Koordinaten			Clustergröße (Voxel)	F-Wert (Min; Max)	Signifikanzwert p
		x	y	z			
SOA 100							
BA 4, BA 6, BA 8 , BA 9, BA 10, BA 11, BA 13, BA 19, BA 20, BA 21, BA 22, BA 23, BA 24, BA 25, BA 27, BA 29, BA 30, BA 32, BA 36, BA 37, BA 38, BA	R & L	-13	8	21	56495	-3,18 (-2,58; 6,76)	<0,01

41, BA 42, BA 44, BA 46

Corpus callosum, Hippocampus, Amygdala, Thalamus (Ncl. dorsolateralis, Corpora mamillaria, Ncl. Posterolateralis, Pulvinar, Ncl ventralis posterolateralis, Ncl. ventralis posteromedialis, Ncl anterioris,) Ncl Caudatus, anteriores Cingulum, posteriores Cingulum, Gyrus frontalis superior, medius und inferior, Ncl lentiformis, Tractus opticus, Substantia nigra, Gyrus cingularis, Claustrum, Lobulus parietalis inferior, Gyrus temporalis inferior, transversus und superior, Gyrus lingualis, Insula, Gyrus postcentralis, Gyrus precentralis,

SOA 200

BA 6, BA 8, BA 9, BA 10,	L	-20	43	33	5534	-3,23	<0,01
--------------------------	---	-----	----	----	------	-------	-------

BA 32, BA 46

(-2,58;

Corpus callosum, anteriores Cingulum, Gyrus frontalis medius und superior

6,04)

BA 23, BA 24

R & L

-1

-22

23

3697

-3,24

<0,01

Corpus callosum, Ncl caudatus, posteriores Cingulum, anteriores Cingulum, Gyrus cingularis

(-2,58;

-6,22)

BA 13, BA 22, BA 41, BA 43, BA 44

R

43

-8

8

1674

3,09

<0,01

Insula, Claustrum, Ncl lentiformis, Gyrus postcentralis, Gyrus precentralis, Putamen, Gyrus temporalis transversus und superior

(2,58; 5,34)

BA 6, BA 13, BA 21, BA 25, BA 28, BA 34, BA 38, BA 44, BA 47	L	-29	7	-5	6227	-3,21 (-2,58; -6,09)	<0,01
<i>Globus pallidus, Amygdala, Putamen, Hippocampus, Caudatum, Ncl. Lentiformis, Gyrus frontalis inferior und medius, Gyrus precentralis, Gyrus temporalis superior, Claustrum, Insula, Gyrus parahippocampalis,</i>							
SOA 400							
BA 2, BA 3, BA 4, BA 18, BA 23, BA 29, BA 30, BA 31, BA 40	L	-17	-29	31	11524	3,15 (2,58; 6,18)	<0,01
<i>Corpus callosum, Thalamus (Ncl. Ventralis posterolateralis, Ncl. ventralis posteromedialis, Ncl dorsolateralis, Ncl. Posterolateralis, Ncl medius) Gyrus cinguli, Ncl lentiformis, Gyrus lingualis, Gyrus postcentralis, Gyrus precentralis, Gyrus supramarginalis, Precuneus</i>							
BA 2, BA 3, BA 4, BA 5, BA 6, BA 7, BA 24, BA 31, BA 40	R	15	-37	53	3840	3,20 (2,58; 5,24)	<0,01
<i>Gyrus cinguli, Gyrus postcentralis, Gyrus precentralis, Lobulus paracentralis, Lobulus parietalis inferior und superior, Gyrus frontalis medius, Precuneus</i>							
SOA 800							
BA 27, BA 30	L	-18	-20	4	2000	3,24 (2,58; 5,38)	<0,01
<i>Thalamus (Corpora mammillaria, Ncl dorsomedialis, Pulvinar, Ncl ventralis anterior, Ncl dorsoventralis, Ncl ventralis posterol-</i>							

ateralis, Ncl ventralis
 posteromedialis, Corpus
 geniculatum mediale),
 Gyrus parahippocampalis,
 Ncl lentiformis, Substantia
 nigra

Tabelle 28 Übersicht Haltephase SOA 100-800 Gruppenkontraste

Signifikanzschwelle wurde mit $p < 0,01$ festgelegt. Die Clusterschwelle liegt bei 50 mm^3 (Voxels) . BA= Brodmann-Areal, L=Links, R=Rechts, Die Talairach-Koordinaten geben die Stelle der höchsten Aktivierung/Deaktivierung an (Peak-Voxel). Die F-Werte geben den Grad der Veränderung der neuronalen Aktivität des jeweiligen Areals an. Negative Werte geben Deaktivierungen, positive Werte geben Aktivierungen an.

Tabelle 29 Gruppenkontraste während Abrufphase

Areale	Seite (R/L)	Koordinaten			Clustergröße (Voxel)	F-Wert (Min; Max)	Signifi- kantz- wert <i>p</i>
		x	y	z			
SOA 100							
BA 8, BA 9, BA 10 <i>Gyrus frontalis medius und superior</i>	R	31	48	30	777	-2,35 (-2,06; -2,96)	<0,05
BA 1, BA 2, BA 3, BA 4, BA 6, BA 40 <i>Gyrus postcentralis, Gyrus precentralis, Lobulus parietalis inferi- or</i>	L	-53	-21	42	527	-2,25 (-2,06; -2,84)	<0,05
SOA 200							
Keine BA <i>Thalamus (Pulvinar) Caudatum</i>	L	20	-27	15	41	2,49 (2,33; 2,88)	<0,05
SOA 400							
BA 7 <i>Gyrus postcentralis, Precuneus, Lobulus parietalis superior</i>	L	-10	-53	64	54	2,72 (2,58; 3,05)	<0,05
SOA 800							

Kein BA	L	-46	-37	-4	42	-2,31	<0,05
Subgyral an Temporal- lappen						(-2,06; -2,84)	
BA 19	L	-5	-60	0	47	2,24	<0,05
<i>Gyrus lingualis, Culmen</i>						(2,06; 2,53)	
BA 9, BA 10,	L	-5	54	21	132	-2,36	<0,05
<i>Gyrus frontalis superior und medialis</i>						(-2,06; -3,27)	
BA 7, BA 19, BA 31	L	-21	-80	31	59	-2,22	<0,05
<i>Cuneus, Precuneus</i>						(-2,06; -2,63)	
BA 9	R	26	41	32	27	-2,23	<0,05
<i>Gyrus frontalis superior</i>						(-2,06; -2,47)	
BA 3, BA 4,	L	-55	19	40	125	-2,24	<0,05
<i>Gyrus postcentralis, Gyrus precentralis</i>						(-2,06; -2,69)	
	L	-35	-25	61	191	-2,35	<0,05
						(-2,06; -3,08)	
BA 8	L	1	41	46	276	-2,37	<0,05
<i>Gyrus frontalis superior</i>						(-2,06; -3,37)	
	L	-3	32	48	76	-2,17	<0,05
						(-2,06; -2,46)	
BA 2, BA 40	L	-42	-31	55	37	-2,29	<0,05
<i>Gyrus postcentralis, Lobulus parietalis inferi- or</i>						(-2,06; -2,73)	
BA 6	L	-33	5	61	30	2,35	<0,05
<i>Gyrus frontalis medius</i>						(2,07; 2,83)	
BA 6	L	-22	-13	65	40	-2,19	<0,05
<i>Gyrus precentralis, Gy- rus frontalis superior</i>						(-2,06; -2,47)	
BA 6	R	13	-5	63	50	-2,16	<0,05
<i>Gyrus frontalis medius</i>						(-2,06;	

<i>und superior</i>						-2,55)	
BA 5, BA 6,	L	-4	-28	53	209	-2,39	<0,05
<i>Lobulus paracentralis,</i>						(-2,06;	
<i>Gyrus frontalis medius</i>						-3,29)	

Tabelle 29 Übersicht Abrufphase SOA 100-800 Gruppenkontraste

Signifikanzschwelle wurde mit $p < 0,05$ festgelegt. Die Clusterschwelle liegt bei 10 mm^3 (Voxels) . BA= Brodmann-Areal, L=Links, R=Rechts, Die Talairach-Koordinaten geben die Stelle der höchsten Aktivierung/Deaktivierung an (Peak-Voxel). Die F-Werte geben den Grad der Veränderung der neuronalen Aktivität des jeweiligen Areals an. Negative Werte geben Deaktivierungen, positive Werte geben Aktivierungen an.