

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

betreut am
Zentrum der Psychischen Gesundheit
Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie
Direktor: Prof. Dr. Andreas Reif

**Die Arbeitsgedächtniskapazität bei Patienten mit bipolarer
affektiver Störung**

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

vorgelegt von
Tobias Lehmann

aus Darmstadt

Frankfurt am Main, 2023

Dekan:	Prof. Dr. Stefan Zeuzem
Referent:	Prof. Dr. Andreas Reif
Korreferent/in:	Prof. Dr. Johannes Pantel
Tag der mündlichen Prüfung:	24.04.2024

Meiner Familie

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2: Ablauf der Arbeitsgedächtnisaufgabe	36
Abbildung 3: Vergleichstabelle der Patienten- und Kontrollgruppe.....	45
Abbildung 4: Gruppenvergleich - Alter.....	46
Abbildung 5: Gruppenvergleich - Geschlecht	47
Abbildung 6: Gruppenvergleich - Schulbildung.....	48
Abbildung 7: Gruppenvergleich - Intelligenzquotient	49
Abbildung 8: Gruppenvergleich - Lateralitätsquotient.....	50
Abbildung 9: Gruppenvergleich – Schulbildung paternal.....	51
Abbildung 10: Gruppenvergleich – Schulbildung maternal.....	52
Abbildung 11: Gruppenvergleich – Schulbildung der Eltern	53
Abbildung 12: Gruppenvergleich - Rauchverhalten	54
Abbildung 13: Gruppenvergleich – Arbeitsgedächtniskapazität nach Pashler..	55
Abbildung 14: Korrelation – Alter – Arbeitsgedächtniskapazität (Patientengruppe)	56
Abbildung 15: Korrelation – Alter – Arbeitsgedächtniskapazität (Kontrollgruppe)	57
Abbildung 16: Korrelation – Intelligenzquotient –Arbeitsgedächtniskapazität (Patientengruppe)	58
Abbildung 17: Korrelation – Intelligenzquotient – Arbeitsgedächtniskapazität (Kontrollgruppe)	58
Abbildung 18: Korrelation – Ausbildungsjahre – Arbeitsgedächtniskapazität (Patientengruppe)	59
Abbildung 19: Korrelation – Ausbildungsjahre – Arbeitsgedächtniskapazität (Kontrollgruppe)	60
Abbildung 20: Korrelation – Schulbildung der Eltern – Schulbildung Patient (Patientengruppe)	61
Abbildung 21: Korrelation – Schulbildung der Eltern – Schulbildung Proband (Kontrollgruppe)	62
Abbildung 22: Korrelation – Schulbildung der Eltern – Arbeitsgedächtniskapazität (Patientengruppe)	62
Abbildung 23: Korrelation – Schulbildung der Eltern – Arbeitsgedächtniskapazität (Kontrollgruppe)	63
Abbildung 24: Korrelation – Händigkeit – Arbeitsgedächtniskapazität (Patientengruppe)	64

Abbildung 25: Korrelation – Schulbildung der Eltern – Arbeitsgedächtniskapazität (Kontrollgruppe)	65
Abbildung 26: Korrelation – Erkrankungsjahre – Arbeitsgedächtniskapazität (Patientengruppe)	66
Abbildung 27: Korrelation – Lithiumdosierung – Arbeitsgedächtniskapazität (Patientengruppe)	68
Abbildung 28: Korrelation – Valproinsäuredosierung – Arbeitsgedächtniskapazität (Patientengruppe)	69
Abbildung 29: Korrelation – Lamotrigindosierung – Arbeitsgedächtniskapazität (Patientengruppe)	69
Abbildung 30: Korrelation – Olanzapinäquivalenzdosis – Arbeitsgedächtniskapazität (Patientengruppe)	70
Abbildung 31: Korrelation – Fluoxetinäquivalenzdosis – Arbeitsgedächtniskapazität (Patientengruppe)	71

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	4
Inhaltsverzeichnis	6
Allgemeine Definition	9
Epidemiologie	10
Komorbidität und Multimorbidität	10
Suizid	11
Ätiologie	11
Neurobiologische Ursachen bei der bipolaren affektiven Störung	11
Therapie	13
Die Bedeutung kognitiver Defizite bei der bipolaren affektiven Störung	13
Neurobiologische Ursachen kognitiver Defizite bei der bipolaren affektiven Störung	14
Kognitive Beeinträchtigungen bei der bipolaren affektiven Störung während manischer Episoden	16
Kognitive Beeinträchtigungen bei der bipolaren affektiven Störung und der unipolaren Depression im Vergleich	16
Kognitive Defizite als Endophänotyp der bipolaren affektiven Störung?	18
Folgen kognitiver Defizite bei der bipolaren affektiven Störung	20
Behandlungsansätze bei kognitiven Defiziten	20
Arbeitsgedächtnis	21
Arbeitsgedächtniskapazität	25
Arbeitsgedächtniskapazität bei der bipolaren affektiven Störung- Zielsetzung der Studie	29
Hypothesen	30
Methoden	30
Stichprobengewinnung	30
Ein- und Ausschlusskriterien	31
Stichprobendaten	31
Drop-Outs	34
Messinstrumente	34
Datenerhebung	39
Untersuchungsdurchführung	39
Statistische Auswertung	40

Analyse der Daten zur Arbeitsgedächtniskapazität	42
Ergebnisse	43
Soziodemographische Daten und Kontrollvariablen der Patienten- und Kontrollgruppe im Vergleich	46
Alter	46
Geschlecht	47
Schulbildung	48
Intelligenzquotient	49
Händigkeit	50
Schulbildung der Eltern	51
Rauchverhalten	54
Arbeitsgedächtniskapazität	54
Korrelationen mit der Arbeitsgedächtniskapazität	56
Alter	56
Intelligenzquotient	58
Schulbildung	59
Schulbildung der Eltern	61
Händigkeit	64
Patientenspezifische Korrelationen mit der Arbeitsgedächtniskapazität	65
Erkrankungsdauer	65
Stattgehabte Krankheitsepisode mit psychotischen Symptomen	66
Fremdbeurteilungsskalen (MADRS, YMRS)	66
Medikation	68
Stimmungsstabilisierer: Lithium	68
Weitere Stimmungsstabilisierer	68
Antipsychotika	70
Antidepressiva	71
Diskussion	72
Gruppenunterschied	73
Alter	75
Intelligenzquotient	76
Zwei-Faktoren-Theorie von Spearman	76
Zwei-Faktoren-Modell von Cattell	76

Schulbildung	77
Schulbildung der Eltern	78
Händigkeit	79
Erkrankungsdauer	81
Stattgehabte Krankheitsepisode mit psychotischen Symptomen	82
Fremdbeurteilungsskalen MADRS und YMRS	83
Medikation	84
Stimmungsstabilisierer: Lithium	84
Weitere Stimmungsstabilisierer	85
Antipsychotika	87
Antidepressiva	88
Vergleichsbefunde mit den Erkrankungen ADHS, Schizophrenie und unipolare Depression	90
Zusammenfassung und Ausblick	95
Summary	97
Literaturverzeichnis	99
Schriftliche Erklärung	117
Lebenslauf	118

Allgemeine Definition

Die bipolare affektive Störung ist eine chronische psychiatrische Erkrankung mit einer Prävalenz von ca. 2 – 5%.¹ Sie zählt zu den Stimmungsstörungen mit charakteristischem Wechsel zwischen zwei gegensätzlichen Stimmungslagen – der Depression und der (Hypo-)Manie.² Während depressiver Episoden leiden die Patienten vorwiegend unter gedrückter Stimmung, Antriebslosigkeit, sowie Freud- und Interessensverlust. Typischerweise finden sich darüber hinaus Schlafstörungen, Appetitlosigkeit, Libidoverlust sowie Gefühle von Minderwertigkeit. Manische Episoden hingegen charakterisieren sich durch eine ungewöhnlich gehobene Stimmung oder Gereiztheit, die mit Antriebssteigerung, überhöhter Selbsteinschätzung, Verlust sozialer Hemmungen, Ruhelosigkeit, Rededrang und vermindertem Schlafbedürfnis einhergeht. Eine genauere Spezifikation der bipolaren affektiven Störung erfolgt nach Vorhandensein oder Fehlen manischer Episoden. Hierbei spricht man von einer Bipolar-I-Störung, sobald mindestens eine manische Episode während der gesamten Erkrankungsphase auftritt. Eine Bipolar-II-Störung hingegen charakterisiert sich durch das hauptsächliche Vorhandensein einer Depression mit zwischenzeitlichen hypomanischen Phasen sowie dem gänzlichen Fehlen einer Manie und findet sich gehäuft bei Frauen.³ Zwei weitere Subtypen sind zum einen das Rapid Cycling, das durch vier Episoden einer Manie, Depression, Hypomanie oder gemischtem Auftreten in einem Jahr charakterisiert ist und zum anderen die Zykllothomie, die sich durch hypomanische und subdepressive Symptome innerhalb von 2 Jahren definiert.⁴ Während der gemischten Episode („Mischzustand“) treten manische und depressive Phasen im Wechsel oder gleichzeitig auf.

Epidemiologie

Die Erkrankung beginnt meist im Jugend- oder dem frühen Erwachsenenalter und kann sich lebenslang auf Bildung und Beruf sowie zwischenmenschliche Beziehungen auswirken. Prinzipiell ist ein Krankheitsbeginn jedoch in jedem Alter möglich.⁵ Die bipolar affektive Störung ist geschlechtsunspezifisch.^{6,7} Frauen neigen allerdings eher zum Rapid Cycling und weisen eine höhere Anzahl von Krankenhausaufenthalten während manischer Episoden auf, als Männer.^{7,8} Über den gesamten Krankheitsverlauf gesehen leiden Frauen hingegen überwiegend an depressiven Episoden.⁹

Komorbidität und Multimorbidität

Die bipolare affektive Störung wird in der Literatur oft als Multisystemerkrankung bezeichnet. Sie geht mit Begleiterkrankungen einher, die, insofern sie unbehandelt bleiben, die Rate an Hospitalisationen oder Rückfällen erhöhen.¹⁰ Die Erkrankung wird unterteilt in Faktoren, die den Lebensstil, die physische sowie die psychische Gesundheit der Patienten betreffen. Bewegungsarmut und Tabakkonsum prägen den Lebensstil bipolarer Patienten und führen zu einem Krankheitsprogress sowie zu funktioneller Beeinträchtigung. Kardiovaskuläre und metabolische Erkrankungen sind geläufige somatische Nebendiagnosen bipolarer Patienten, jedoch sind auch pulmonale und neurologische Erkrankungen nicht selten. Im Vergleich zur Durchschnittsbevölkerung der USA haben Patienten, die unter einer bipolaren affektiven Störung leiden, ein 1,5- bis 2-fach erhöhtes Risiko, an arterieller Hypertonie oder Adipositas zu erkranken und sogar ein 3-fach höheres Risiko, einen Diabetes mellitus zu entwickeln.¹¹ In der psychiatrischen Anamnese bipolarer Patienten findet sich zusätzlich bei 40-70% der Patienten schädlicher Substanzgebrauch,¹² der, im Vergleich zu Patienten ohne Substanzgebrauch, zu höheren funktionellen Einbußen sowie zu einem höheren Suizidrisiko führt.¹³ Weitere häufige, die Gesamtprognose verschlechternde psychiatrische Nebendiagnosen sind vor allem Angststörungen und ADHS.¹⁴

Suizid

Das Risiko, einen Suizid zu begehen, ist bei Patienten, die an einer bipolaren affektiven Störung, insbesondere der Bipolar-I-Störung leiden, deutlich erhöht. Die Rate, Tod durch Suizid zu erleiden, ist gegenüber der Allgemeinbevölkerung um das 20- bis 30-fache erhöht. Damit weist kein anderes psychiatrisches oder somatisches Krankheitsbild eine höhere Suizidrate auf.^{15,16}

Während Suizidgedanken bzw. Suizidversuche bei 35% bis 50% der bipolaren Patienten vorkommen, liegt die Rate an vollendeten Suiziden bei etwa 20%.¹⁷

Ätiologie

Die bipolare affektive Störung ist eine multifaktoriell verursachte psychiatrische Erkrankung. Zum einen spielen psychosoziale Belastungsfaktoren (Umweltfaktoren), wie Stress, einschneidende Veränderungen von Lebenssituationen, zwischenmenschliche Konflikte, sowie belastende Lebensereignisse, wie frühkindliche Traumata oder Substanzmissbrauch, eine wichtige Rolle. Zum anderen ist auch eine familiäre genetische Vorbelastung entscheidend. Durch genomweite Assoziationsstudien konnten für die Entwicklung einer bipolaren affektiven Störung assoziierte Gene detektiert werden.¹⁸ Für einen Krankheitsausbruch ist jedoch die Interaktion aus Umweltfaktoren und Genetik entscheidend.¹⁹

Neurobiologische Ursachen der bipolaren affektiven Störung

Als Ursachen für die bipolare affektive Störung werden verschiedene klinische (z.B. Anzahl an akuten Episoden oder Auftreten psychotischer Syndrome) und soziodemographische Faktoren (z.B. Bildung, prämorbid Intelligenzgrad) angenommen. Daneben gibt es eine Reihe an neurobiologischen Ursachen, die hauptsächlich im Rahmen der Entdeckung wirksamer medikamentöser Therapien zur Behandlung der bipolaren affektiven Störung untersucht wurden. Im Speziellen ist hier ein Ungleichgewicht von Neurotransmittersystemen zu

nennen. Allen voran sind das noradrenerge, serotonerge und das dopaminerge System betroffen.

Bezüglich des noradrenergen Transmittersystems konnte nachgewiesen werden, dass der Noradrenalin Spiegel im Gehirn höher bei Patienten in manischen Phasen ist, während bei Patienten mit depressiven Phasen ein Mangel an Noradrenalin im Gehirn vorliegt.²⁰ Störungen im serotonergen Transmittersystem sind vorrangig für die Depression bzw. für depressive Phasen im Rahmen der bipolar affektiven Störung beschrieben. Unter anderem scheint eine reduzierte Transmitterbindung am Serotoninrezeptor 5-HT_{1A} in der Amygdala vorzuliegen.²¹ Dopamin ist für Motivation und das Belohnungssystem relevant, insbesondere spielt hier der Nucleus accumbens eine zentrale Rolle.²² Es erscheint daher konsequent, dass insbesondere für die Pathogenese der Depression, die durch Motivations- und Freudverlust gekennzeichnet ist, eine Störung des dopaminergen Transmittersystems ursächlich ist. Passend hierzu wurde in Studien eine reduzierte Konzentration an Homovanillinmandelsäure, einem Abbauprodukt von Dopamin, im Liquor von depressiven Patienten nachgewiesen.²³ Gleichzeitig legen Studien zu Parkinsonpatienten, die aufgrund des Dopaminmangels vorrangig an motorischen Einschränkungen leiden, aber auch als eine häufige Komorbidität Depressionen aufweisen, nahe, dass während manischer Phasen die typischen Parkinsonsymptome rückläufig waren, somit also ein Überschuss an Dopamin während manischer Phasen vorliegen müsse.²⁴ Somit erscheint kein Transmittersystem alleinig im Rahmen der bipolaren affektiven Störung verändert zu sein, sondern eine gesamte Imbalance der genannten Neurotransmittersysteme zu bestehen. Zur Detektion neurophysiologischer Ursachen bei der bipolaren affektiven Störung werden bildgebende Studien angewandt, die wiederholt eine Störung der Vernetzung zwischen dorsolateralen präfrontalen Kortex und dem limbischen System, insbesondere der Amygdala gezeigt haben.²⁵

Somit scheinen sowohl funktionelle als auch strukturelle Ursachen bei der bipolaren affektiven Störung auf neurophysiologischer und neurobiologischer Ebene zu bestehen.

Therapie

Die Therapie der bipolaren affektiven Störung unterscheidet zwischen Akuttherapie und Langzeittherapie. Die Akuttherapie einer manischen Episode kann nicht-medikamentös (z.B. durch Abschirmung vor äußeren Reizen, Regelung klarer Begrenzungen, Psychotherapie bei Hypomanie) oder medikamentös erfolgen. Hierbei ist u.a. der Einsatz von Antipsychotika (z.B. Risperidon, Haloperidol) oder Antikonvulsiva bzw. Stimmungsstabilisierern (z.B. Valproat) gerechtfertigt. Die Akuttherapie einer depressiven Episode gestaltet sich ähnlich, jedoch besteht bei medikamentöser Therapie mittels Antidepressiva (z.B. SSRI) die Gefahr eines Umschlagens der Stimmung bis hin zur manischen Episode, das sogenannte Switch-Risiko.

Die Langzeittherapie der bipolaren affektiven Störung hat das Ziel der Phasenprophylaxe, also der Konservierung des euthymen Zustands. Medikamentös kommen vor allem Lithium und andere Stimmungsstabilisierer (z.B. Valproat, Carbamazepin, Lamotrigin) in Betracht. Darüber hinaus sind supportive Psychotherapien sinnvoll.²⁶ Die bereits erwähnten Komorbiditäten werden gesondert therapiert.

Die Bedeutung kognitiver Defizite bei der bipolaren affektiven Störung

Der Begriff „Kognition“ beschreibt alle neuronalen Operationen, in denen Umweltinformationen über die Sinne aufgenommen, verarbeitet, behalten und für die Entscheidungsfindung verwendet werden. Er umfasst verschiedene Aspekte hochrangiger intellektueller Funktionen wie Aufmerksamkeit, Gedächtnis, Wissen, Planung, Argumentation, Urteilsvermögen, Wahrnehmungsverständnis, Sprache und visuell-räumliche Funktion, sodass ein zielgerichtetes und angemessenes Verhalten ermöglicht wird.²⁷

Mehrere Studien zeigten bereits, dass gehäuft Defizite in der Kognition bei Patienten mit bipolarer affektiver Störung vorkommen, auch während euthymer Phasen.²⁸⁻³⁰ Besonders häufig auftretende Defizite in der Kognition betreffen die psychomotorische Geschwindigkeit, Aufmerksamkeit, das Langzeitgedächtnis, die exekutiven Funktionen und insbesondere das Arbeitsgedächtnis.³¹ Darüber

hinaus scheinen die Defizite auch den Bereich der sozialen Kognition zu betreffen, was sich auch bei remittierten Patienten zeigt.³² Interessanterweise scheinen diese Defizite sowohl bereits im frühen Verlauf der Erkrankung^{33,34} als auch vor Krankheitsausbruch³⁵ aufzutreten. Selbst erstgradige Verwandte und unmittelbare Nachkommen von Patienten, die an der bipolaren affektiven Störung leiden, zeigten in Studien ebenfalls milde kognitive Defizite.³⁶ Die Defizite scheinen deshalb mit der Erkrankung assoziiert und nicht durch Motivationsprobleme in einer akuten Erkrankungsphase erklärbar zu sein. Daher erscheint es sinnvoll, neben der Stimmungsvariabilität auch kognitive Defizite als klinisches Behandlungsziel zu definieren, um die Lebensqualität der Patienten mit bipolarer affektiver Störung zu verbessern. Dennoch sind Einschränkungen der Kognition bei Patienten mit bipolarer affektiver Störung weder in der von der WHO herausgegebenen „Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme“ (ICD-10), noch im in den USA dominierenden psychiatrischen Klassifikationssystem DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) der Amerikanischen Psychiatrischen Gesellschaft Gegenstand der Diagnostik zur bipolaren affektiven Störung.³⁷ Es besteht daher weiterer Forschungs- und Aufklärungsbedarf.

Neurobiologische Ursachen kognitiver Defizite bei der bipolaren affektiven Störung

Einige neurobiologische Ursachen kognitiver Defizite bei der bipolaren affektiven Störung lassen sich mittels funktioneller bildgebender Verfahren nachweisen. Insbesondere finden hierzu die funktionelle Nahinfrarotspektometrie (fNIRS), die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) sowie die Positronenemissionstomographie (PET) Anwendung. Während Aufgaben zur Testung der kognitiven Funktionen, beispielsweise des Arbeitsgedächtnisses, lassen sich durch die Bildgebung Stoffwechselprozesse im Gehirn darstellen und mit den Befunden gesunder Kontrollprobanden in Bezug auf funktionelle und strukturelle Unterschiede vergleichen. Insbesondere ist die gestörte Aktivität neuronaler Prozesse im dorsolateralen präfrontalen Kortex während Arbeitsgedächtnisaufgaben zu nennen. Die gestörte Aktivität beinhaltet einerseits eine gesteigerte, andererseits aber und am häufigsten in der Literatur

erwähnte, Hypoaktivität. Eine Hypoaktivität spricht zumeist für eine Minderperformance des dorsolateralen präfrontalen Kortex während des Lösen von Aufgaben, die das Arbeitsgedächtnis beanspruchen. Daher wird eine Hypoaktivität meist mit einer reduzierten Arbeitsgedächtniskapazität gleichgesetzt. Eine Hyperaktivität hingegen kann als Möglichkeit verstanden werden, mehrere neuronale Ressourcen zu generieren bei am ehesten bestehender reduzierter neuronaler Effizienz. Die kognitive Leistungsfähigkeit insgesamt scheint aber in Bezug auf das Arbeitsgedächtnis und seine Kapazität nicht beeinträchtigt zu sein.³⁸

Eine weitere Erkenntnis in Hinblick auf neurobiologische Ursachen kognitiver Defizite bei der bipolaren affektiven Störung ist die reduzierte Deaktivierung des „Default Mode Network“ (DMN) während der Bearbeitung von Arbeitsgedächtnisaufgaben. Das „Default Mode Network“ ist ein Netzwerk im Gehirn, das ausschließlich im Ruhezustand aktiviert ist. Kommt es zur Bearbeitung von Aufgaben, die kognitiv fordernd sind, wird das „Default Mode Network“ vollständig deaktiviert.³⁹ Durch eine fehlerhafte Deaktivierung des DMN bleibt somit eine Unterdrückung aufgabenunspezifischer Reize aus, sodass kognitive Beeinträchtigungen entstehen.³⁸

Ein weiterer wichtiger Aspekt ist die Emotionsdysregulation bei der bipolaren affektiven Störung. Hierbei kommt es aufgrund einer Störung neuronaler Netzwerke zu einer erhöhten Aktivität in limbischen Regionen, die an der Emotionsregulation beteiligt sind. Parallel dazu besteht jedoch eine reduzierte Kontrolle emotionaler Reaktionen durch präfrontal gelegene Netzwerke.⁴⁰ Da der präfrontale Kortex jedoch auch höhere Aufgaben besitzt als die Emotionsregulation, könnte der Mangel an Hemmung auf limbische Strukturen ebenfalls zu kognitiven Beeinträchtigungen führen, insbesondere während kognitiver Belastung durch beispielsweise eine Aufgabe zum Arbeitsgedächtnis. Darüber hinaus existieren Studien zum Einfluss von Entzündungen auf die Entstehung kognitiver Defizite bei der bipolaren affektiven Störung. Insbesondere wurden Entzündungsmediatoren extrahiert, deren erhöhtes Vorkommen mit kognitiven Einschränkungen verbunden sind. Insbesondere spielen die Marker YKL40, IL-6, sCD40L, IL-1Ra, hsCRP und TNF- α eine entscheidene Rolle. Ursächlich könnte hierbei sein, dass Entzündungsmediatoren einerseits in der Lage sind, den Monoaminhaushalt zu verändern, sodass kognitive

Dysfunktionen entstehen. Weiterhin könnte eine neuronale Inflammation in Form von hirneigener Gewebsmakrophagen, der Mikroglia, zu erhöhtem oxidativem Stress führen, der über unterschiedliche Kaskaden, die Neuroplastizität im Gehirn, z.B. im präfrontalen Kortex verändern könnte. Zusätzlich führt eine Dysfunktion des Immunsystems zur Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse, was in einer gesteigerten Kortisolausschüttung die neuronale Dysfunktion weiter fördert.⁴¹ Zusammenfassend sind die neurobiologischen Ursachen kognitiver Defizite nicht abschließend geklärt und Gegenstand der aktuellen Forschung. Jedoch ist es wichtig, hervorzuheben, dass sie Ansatzpunkt wichtiger therapeutischer Zielsetzungen und damit von hoher klinischer Relevanz sind.

Kognitive Beeinträchtigungen bei der bipolaren affektiven Störung während manischer Episoden

Manische Episoden charakterisieren sich klinisch u.a. durch Logorrhoe, Impulsivität, Ideenflucht und Denkbeschleunigung. In Bezug auf die kognitive Leistung im Rahmen einer Manie gibt es daher wenige Studien. In diesen konnte jedoch belegt werden, dass im Rahmen von Aufgaben, die die Reaktionszeit messen, eine hohe Anzahl von Fehlreaktionen sowie eine erhöhte Anzahl an Auslassungen der Aufgaben auftraten.⁴² Vergleichende Studien zeigten sogar, dass Patienten mit bipolarer affektiver Störung während akut manischer Phasen die gleichen, auf Einschränkungen in der Kognition hinweisende Testergebnisse erzielen, wie schizophrene Patienten.⁴³

Kognitive Beeinträchtigungen bei der bipolaren affektiven Störung und der unipolaren Depression im Vergleich

Kognitive Beeinträchtigungen sind mit schlechten funktionellen Ergebnissen verbunden und somit wichtige therapeutische Ansatzpunkte. Zahlreiche Querschnittstudien belegten bereits, dass akut erkrankte Patienten, die an der bipolaren affektiven Störung leiden, schlechtere neuropsychologische Leistungen erbringen als gesunde Kontrollprobanden. Dass Studien darüber hinaus zeigen, dass Patienten, die an der bipolaren affektiven Störung leiden, vor allem während depressiver Episoden, ähnlich in der Kognition beeinträchtigt sind

wie Patienten mit unipolarer Depression, wird im Folgenden aufgezeigt werden. Patienten mit unipolarer Depression leiden lange Zeit an gedrückter Stimmung, Niedergeschlagenheit, niedrigem Selbstvertrauen und Mangel an Interessen. Auch hier finden sich, wie bei der bipolaren affektiven Störung, kognitive Einschränkungen. Besonders betroffen sind unter anderem die Aufmerksamkeit und auch das Arbeitsgedächtnis.^{44,45}

Während sich kognitive Defizite bei der bipolaren affektiven Störung selbst während euthymer Phasen nachweisen lassen, demaskieren sie sich jedoch am häufigsten während akuter Krankheitsphasen (manische oder depressive Episoden), erkennbar vor allem an Einschränkungen im verbalen Arbeitsgedächtnis.⁴⁶

Es gibt bislang nur wenige Studien, die kognitive Einschränkungen bei bipolarer affektiver Störung und unipolarer Depression miteinander vergleichen. Wenn man jedoch Studienergebnisse zur Kognition bei der bipolaren affektiven Störung und zur Kognition bei der unipolaren Depression gleichzeitig betrachtet, erscheint der Schweregrad der Dysfunktion bei Patienten mit bipolarer affektiver Störung etwas höher zu sein. Als bald beide Patientengruppen innerhalb einer Studie miteinander verglichen werden, finden sich unterschiedliche Ergebnisse bezüglich der Kognition zwischen beiden Patientengruppen.

Eine alte Studie aus dem Jahr 1997 zeigte, dass remittierte Patienten, die an einer unipolaren Depression leiden, in ihrer Kognition beeinträchtigt sind, als Patienten mit bipolarer affektiver Störung.⁴⁷

In neueren, longitudinalen Studien, die Patienten mit Bipolar I- und II-Störung sowie Patienten mit unipolarer Depression in ihren kognitiven Leistungen miteinander während akuter Episoden sowie in Phasen der Remission verglichen, hatte jede Patientengruppe im remittierten Zustand weiterhin kognitive Einschränkungen, wenn auch leichter ausgeprägt als in der akuten Erkrankungsphase. Insgesamt waren Patienten mit Bipolar I- bzw. II-Störung jedoch nicht eingeschränkter als Patienten mit unipolarer Depression. Im Rahmen einer Studie von Xu und Kollegen aus dem Jahr 2012 zeigten alle drei Patientengruppen (Patienten mit Bipolar I-, Bipolar II-Störung und unipolarer Depression) während einer akuten depressiven Phase Beeinträchtigungen der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit, der Wortflüssigkeit sowie der exekutiven Funktionen. Die Aufmerksamkeit war im Vergleich zu gesunden

Kontrollprobanden nicht betroffen. Die drei Patientengruppen verglichen, zeigten die depressiven Patienten mit Bipolar I-Störung signifikant schlechtere Ergebnisse in der Wortflüssigkeit und in den exekutiven Funktionen als die anderen beiden Patientengruppen. Nach sechswöchiger Behandlung wurden die drei Patientengruppen in remittiertem Zustand erneut in ihrer Kognition verglichen. Hiernach zeigten die Patienten mit bipolarer affektiver Störung (sowohl Patienten mit Bipolar I- als auch Bipolar II-Störung) weiterhin Beeinträchtigungen in Verarbeitungsgeschwindigkeit und visuellem Gedächtnis, während die Patienten mit unipolarer Depression zusätzlich Einschränkungen in exekutiven Funktionen hatten.⁴⁸ Zusammenfassend bestehen sowohl bei Patienten mit bipolarer affektiver Störung als auch bei Patienten mit unipolarer Depression ähnliche kognitive Einschränkungen, sowohl während einer akuten depressiven Episode, als auch während Phasen der Remission, wobei insbesondere die exekutiven Funktionen ein wichtiges Unterscheidungsmerkmal zwischen der bipolaren affektiven Störung und der unipolaren Depression sein könnten.

Eine andere longitudinale Studie hingegen zeigte, dass die Verarbeitungsgeschwindigkeit bei einer kleinen Gruppe junger an der bipolaren affektiven Störung leidender Patienten über ein Follow-up von 2 Jahren im remittierten Zustand nicht mehr eingeschränkt war, während es weiterhin Einschränkungen der exekutiven Funktionen gab.⁴⁹ Es scheint also Subgruppen zu geben, bei denen sich unterschiedliche Ergebnisse in Bezug auf die kognitive Leistungsfähigkeit ergeben.

Kognitive Defizite als Endophänotyp der bipolaren affektiven Störung?

Der Begriff Endophänotyp beschreibt neurobiologische Krankheitskorrelate, die zeitlich stabil und genetisch beeinflussbar sind. Psychische Erkrankungen sind der Definition nach somit neurobiologisch verursacht.

Um als Endophänotyp einer bestimmten Erkrankung in Frage zu kommen, müssen insgesamt fünf verschiedene Kriterien erfüllt sein.⁵⁰ Demnach muss ein Endophänotyp mit der entsprechenden Erkrankung assoziiert und vererbbar

sein. Darüber hinaus sollte ein Endophänotyp stabil sein, auf die bipolare affektive Störung bezogen phasenunabhängig (also sowohl in Remission als auch in akuten Krankheitsphasen vorhanden sein) bestehen, sowie bei nicht von der Erkrankung betroffenen Verwandten nachweisbar sein.

Das Endophänotypkonzept kommt zur Anwendung, um Gene, die eine erbliche erhöhte Erkrankungswahrscheinlichkeit bedingen, sogenannte Suszeptibilitätsgene, im Rahmen psychiatrischer Krankheiten zu identifizieren. Somit liegt der Vorteil der Erforschung von Endophänotypen in der Möglichkeit, die genetische Komplexität psychiatrischer Störungen besser zu erfassen, da in Form des Gens für eine gewisse Merkmalsausprägung die kleinste Einheit erforscht wird und diese einer weniger komplexen genetischen Determination unterliegen als der Krankheitsphänotyp.⁵¹

Auf den vorangegangenen Seiten der vorliegenden Arbeit wurde bereits erwähnt, dass kognitive Defizite bei Patienten mit bipolarer affektiver Störung phasenunabhängig auftreten.²⁸⁻³⁰ Darüber hinaus zeigten Studien selbst bei erstgradig Verwandten, die nicht von der bipolaren affektiven Störung betroffen sind, milde kognitive Defizite.³⁶ In der Vergangenheit haben zudem Zwillingsstudien gezeigt, dass Kognition (bei Gesunden) vererbbar ist.⁵² Kognitive Defizite, allen voran exekutive Funktionen und verbales Gedächtnis betreffend, sind demnach mögliche Endophänotypen bei der bipolaren affektiven Störung.⁵³ Die Suche nach kognitiven Endophänotypen bei der bipolaren affektiven Störung ist jedoch längst nicht abgeschlossen und von überaus hoher Wichtigkeit, um die Krankheitsätiologie und die der Krankheitsausprägung zugrunde liegenden Mechanismen zu erforschen. Zusätzlich wäre hiermit die präventive Untersuchung erstgradig Verwandter von bipolaren Patienten gezielt durchführbar. Darüber hinaus ermöglichen Endophänotypen die Detektion von symptomlosen High-Risk-Patienten oder Patienten mit bipolarem Prodrom. Unter dem Begriff High Risk-Patienten versteht man Patienten, die letztlich ein erhöhtes Risiko besitzen, zu erkranken, während „Prodrom“ Anzeichen bedeutet, dass sich eine spezifische Erkrankung unaufhaltsam entwickeln wird.⁵⁴ Daher ist es notwendig, spezielle Endophänotypen aufzudecken, um bei Vorliegen von Prodromalsymptomen frühzeitig intervenieren zu können, um das Funktionsniveau der Patienten zu erhöhen und gegebenenfalls einen Ausbruch der Erkrankung zu verhindern (bei High Risk-Patienten) oder den

Erkrankungsverlauf abzuschwächen, in dem z.B. bei bipolarem Prodrom psychotische Episoden reduziert werden.⁵⁵

Ebenso sind Endophänotypen wichtig, um Rückschlüsse auf die Krankheitsätiologie sowie die genauen Krankheitsmechanismen zu ziehen, mit Hilfe derer man sich eine bessere Behandlung der bipolaren affektiven Störung erwartet.

Folgen kognitiver Defizite bei der bipolaren affektiven Störung

Kognitive Defizite definieren das psychosoziale Funktionsniveau sowie den beruflichen Status von Patienten mit bipolarer affektiver Störung.⁵⁶ Ausgeprägte Defizite führen über niedriges Bildungsniveau und schlechterem sozioökonomischen Status zu erhöhtem Rezidivrisiko und reduzierter Lebensqualität. Neben der Behandlung der Stimmungsvariabilität erscheint somit auch die Therapie der kognitiven Defizite relevant, da kognitive Defizite in allen Phasen der Erkrankung auftreten.

Behandlungsansätze bei kognitiven Defiziten

Zur Behandlung und Prävention kognitiver Defizite bei Patienten mit bipolarer affektiver Störung gibt es sowohl pharmakologische als auch nicht-pharmakologische Ansätze.

Es wurden mehrere Medikamente mit potentiellen Effekten auf eine Verbesserung kognitiver Defizite untersucht (z.B. Cholinesteraseinhibitoren, Dopaminagonisten, Erythropoetin, intranasales Insulin), jedoch konnte sich bislang keine ausreichend wirksame Medikation zur Behandlung herauskristallisieren. Ursächlich war, dass Fallzahlen bislang zu klein oder Studien nicht kontrolliert waren. Aufgrund dessen sind nicht-pharmakologische Therapieansätze deutlich relevanter zur Behandlung und Prävention kognitiver Defizite.⁵⁷

Am Wichtigsten hat sich hierbei die kognitive Remediation etabliert, eine psychologische Behandlungsform, die eine Verbesserung der Kognition in ihren Hauptpunkten (Aufmerksamkeit, Gedächtnis und exekutive Funktionen) durch neurokognitive Strategien und Techniken anstrebt und bereits erfolgreich bei

schizophrenen Patienten angewendet wird. Der theoretische Hintergrund dessen ist die neuronale Plastizität, die die Fähigkeit des Gehirns beschreibt, sich in Abhängigkeit seiner Verwendung strukturell, z.B. durch Um- und Neubau von Synapsen und damit einhergehend auch funktionell zu verändern.⁵⁸

Eine weitere nicht-pharmakologische Behandlungsform ist die transkranielle Magnetstimulation. Hierbei werden durch die Magnetstimulation im Gehirn Aktionspotentiale ausgelöst, die bei in depressiver Phase befindlichen Patienten mit bipolarer affektiver Störung nach 20 Anwendungen einen positiven Effekt auf das Arbeitsgedächtnis und die Verarbeitungsgeschwindigkeit zeigte.⁵⁹

Arbeitsgedächtnis

Unter allen erwähnten funktionell-kognitiven Beeinträchtigungen bei der bipolaren affektiven Störung scheint die Beeinträchtigung des Arbeitsgedächtnisses eine besonders führende Rolle einzunehmen.⁶⁰ Ein gehäuftes Auftreten von generellen Defiziten in exekutiven Funktionen, wobei der Schweregrad des Defizits von weiteren Faktoren, wie z.B. aufgetretene psychotische Episoden, Dauer der Erkrankung und Ausprägung der akuten Episoden abhängig ist, wurde ebenso nachgewiesen.^{61,62}

Das Arbeitsgedächtnis zeichnet sich durch eine vorübergehende Speicherung einer begrenzten Menge an Informationen aus, die zur Weiterverarbeitung genutzt werden können.⁶³ Es ist jedoch vom allgemein bekannten Kurzzeitgedächtnis abzugrenzen, da Informationen im Arbeitsgedächtnis prospektiv genutzt werden.⁶⁴

Initial beschrieben Baddeley und Hitch ein Dreikomponentenmodell aus visuell-räumlichen Notizblock (visuospatial sketchpad), phonologischer Schleife (phonological loop) und zentraler Exekutive (central executive).

Hierbei ist der *visuell-räumliche Notizblock* für die vorübergehende Speicherung von räumlichen und visuellen Informationen verantwortlich. Das System ist in seiner Kapazität begrenzt, sodass nur eine bestimmte Anzahl an Information verarbeitet werden kann. Laut Baddeley bestehen jeweils gesonderte Untersysteme für die Verarbeitung räumlicher und visueller Informationen. Räumliche und visuelle Wahrnehmung funktionieren also parallel, es werden somit Funktionen verschiedener Hirnregionen vereinigt.

Die Aufgabe der *phonologischen Schleife* ist es, sprachliche Informationen zu verändern und zu speichern. Ihre Kapazität ist, wie die des visuell-räumlichen Notizblocks, begrenzt und beträgt ein bis zwei Sekunden. Analog zum Notizblock bestehen auch hier Untersysteme: der passive phonologische Speicher und der artikulatorische Kontrollprozess. Der passive phonologische Speicher speichert Sprache in Form von Lauten ab, während der Kontrollprozess sprachliche Informationen auffrischt und ein Verblässen durch aktives, inneres Sprechen („Rehearsal“) verhindert. Somit ist ein Auffrischen von Informationen möglich, die, insofern kein Rehearsal erfolgt, durch neue Informationen ersetzt werden. Zur phonologischen Schleife gehören des Weiteren drei wesentliche Effekte. Der Effekt der phonologischen Ähnlichkeit beschreibt, dass ähnlich klingende Buchstaben und Wörter schlechter zu merken sind und somit ein Rehearsal schwieriger ist, als bei weniger ähnlich klingenden. Wortlängeneffekt bedeutet, dass kürzere Wörter einprägsamer sind als lange Wörter. Dies beruht auf der begrenzten Kapazität der phonologischen Schleife. Je mehr Wörter innerhalb von 1-2 Sekunden gelesen werden können, desto mehr können auch gespeichert und mittels Rehearsal wiederholt werden. Der dritte wichtige Effekt, der irrelevant-speech-Effekt, beschreibt, dass die kognitive Leistung bei verbalen Gedächtnisaufgaben sinkt, wenn im Hintergrund zusätzlich Sprache zu hören ist. Die zentrale Exekutive fungiert sowohl als Kontrollorgan als auch als Regulationssystem kognitiver Prozesse. Sie ist als eine Art Filter zu verstehen, der nur relevante Informationen in das Arbeitsgedächtnis übernimmt.^{63,65}

Das Dreikomponentenmodell wurde 26 Jahre nach seiner Erstveröffentlichung durch Baddeley um eine weitere Komponente ergänzt – den episodischen Puffer („episodic buffer“). Die Aufgabe des episodischen Puffers ist es, Informationen aus den unterschiedlichen Modalitäten zu rekodieren, zu integrieren und in Form von Episoden zu speichern. Er bereitet weitere Speicherprozesse vor und ist eng mit zentraler Exekutive und Langzeitgedächtnis verbunden.⁶⁶

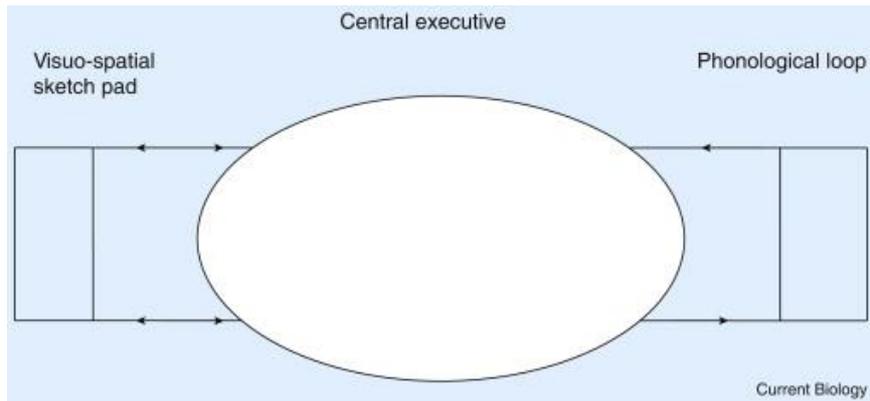


Abbildung 1: Arbeitsgedächtnismodell (aus: Baddeley und Hitch, 1974)

Neben dem Arbeitsgedächtnismodell von Baddeley und Hitch existieren noch weitere Erklärungsmodelle. Nelson Cowan beschrieb in seinem „Embedded Processing Model Of Working Memory“ das Arbeitsgedächtnis als einen Teil des Langzeitgedächtnisses, das alle aktivierten Daten und die Informationen, die im Fokus der Aufmerksamkeit stehen, beinhaltet. Der Aufmerksamkeit kommt in diesem Modell also eine wichtige Rolle zu, denn Informationen führen demnach immer dann zur Aktivierung, wenn sie beachtet werden. Den Aufmerksamkeitsfokus beschreibt Cowan in seiner Kapazität jedoch auf 4 ± 1 Items begrenzt. Dabei führe jeder Reiz zu einer Aktivierung von Gedächtnisinhalten, es sei allerdings von den Eigenschaften des Reizes abhängig, ob er in den Fokus der Aufmerksamkeit rücke. Im Vergleich zum Arbeitsgedächtnismodell von Baddeley und Hitch, die sich in Ihrem Modell auf visuelle, räumliche und sprachliche Reize beziehen, beschreibt Cowan in seinem Modell Mechanismen, die für alle Informationsarten gültig sind.^{67,68}

Ein weiteres Modell zum Arbeitsgedächtnis stammt von Randall W. Engle. Das Hauptaugenmerk von Engles Modell liegt auf der Arbeitsgedächtnisleistung. Analog zum Mehrkomponentenmodell von Baddeley und Hitch geht auch Engle davon aus, dass Informationen in Speichersystemen verarbeitet werden, allerdings nicht in auf an den Reiz angepassten Speichersystemen (phonologische Schleife oder visuell-räumlicher Notizblock), sondern in multiplen, uncharakteristischen Systemen. Im Gegensatz zu Cowans Arbeitsgedächtnismodell ist nach Engle die Arbeitsgedächtniskapazität primär

nicht begrenzt, sondern davon abhängig, wie gut die Aufmerksamkeit trotz Störfaktoren kontrolliert werden kann.⁶⁹

Aufmerksamkeit scheint die Grundlage von Arbeitsgedächtnisprozessen darzustellen.^{63,70} Da Prozesse im Arbeitsgedächtnis durch Ablenkung störanfällig sind, erscheint eine Aufrechterhaltung der Informationen im Arbeitsgedächtnis durch nachhaltige Aufmerksamkeit und inneres Sprechen („Rehearsal“) essentiell.

Der präfrontale Kortex ist ursächlich an der Funktion des Arbeitsgedächtnisses beteiligt. Multiple bildgebende Studien konnten dem präfrontalen Kortex bei Informationsverarbeitungen während Arbeitsgedächtnisaufgaben eine wichtige Rolle zuweisen.⁷¹ Arbeitsgedächtnisstudien mit Patienten, die Läsionen im präfrontalen Kortex aufweisen, konnten bestätigen, dass ein intakter präfrontaler Kortex für die Aufgabenbewältigung unabdingbar ist.⁷² Ebenso konnten mittels nicht-invasiver elektronischer und magnetischer Stimulation des präfrontalen Kortex Verbesserungen der Arbeitsgedächtnisleistung veranschaulicht werden.⁷³ Bisher bestehen keine detaillierten Kenntnisse über die exakte funktionelle Organisation des präfrontalen Kortex. Mehrere Metaanalysen konnten jedoch bereits nachweisen, dass eine regionale Spezifität bezüglich der Reizverarbeitung im präfrontalen Kortex zu bestehen scheint. Während der linke, meist ventrolaterale Kortex in die Verarbeitung von verbalen Arbeitsgedächtnisaufgaben involviert ist, ist der rechte, meist dorsolaterale Kortex eher für die Verarbeitung räumlicher Arbeitsgedächtnisaufgaben zuständig.^{74,75} Eine kontrollierende Funktion bezüglich Aufrechterhaltung oder Erneuerung von Information im Arbeitsgedächtnis und somit im präfrontalen Kortex geht vom Striatum aus.⁷⁶ Der Neurotransmitter Dopamin spielt hierbei eine entscheidende Rolle.⁷⁷

Eine weitere, an der Funktion des Arbeitsgedächtnisses beteiligte Struktur ist der parietale Kortex.⁷⁸ Analog zur regionalen Spezifität im präfrontalen Kortex wird bei räumlichen Arbeitsgedächtnisaufgaben vorrangig die rechte Hemisphäre aktiviert, während bei verbalen Arbeitsgedächtnisaufgaben die linke Hemisphäre dominiert.⁷⁴ Darüber hinaus korreliert die Hirnaktivität im parietalen Kortex mit der Arbeitsgedächtniskapazität⁷⁹, die als Hauptthema dieser Arbeit im nachfolgenden noch ausführlicher beschrieben wird.

Eine in der Literatur weniger erwähnte, jedoch auch häufig während Arbeitsgedächtnisaufgaben aktivierte Hirnstruktur ist das Kleinhirn⁷⁴, das initial als unterstützendes System während des inneren Sprechens („rehearsal“) verstanden wurde, jedoch einen generellen, mehrere Aspekte des Arbeitsgedächtnisses unterstützenden Faktor ausmacht.⁸⁰ Weiterhin können dem Arbeitsgedächtnis mehrere untergeordnete, auf neuronaler Ebene bestehende Prozesse zugeordnet werden. Diese Prozesse sind für die Bildung von Gedächtnisinhalten essentiell und werden in Enkodierungsphase, Konsolidierungs- bzw. Haltephase und Abrufphase unterteilt. In der Enkodierungsphase werden Eindrücke aus der Umwelt in neuronale, für das Gehirn lesbare und als Information im Arbeitsgedächtnis speicherbare Codes umgewandelt, die in der Konsolidierungs- bzw. Haltephase letztlich gespeichert und in der Abrufphase bewusst aus dem Speicher heraus genutzt werden können.⁸¹

Das Arbeitsgedächtnis funktioniert also durch ein Zusammenspiel vieler Hirnregionen, deren Beteiligung von vielen Faktoren, wie z.B. der Spezifität der Information (verbal, räumlich) oder der Art der zu verarbeitenden Aufgabe abhängig sind. Dadurch ermöglicht uns das Arbeitsgedächtnis, Informationen zu speichern, abzurufen und zu manipulieren. Ein suffizient funktionierendes Arbeitsgedächtnis stellt somit die Grundlage für Lesen, Schreiben und Rechnen dar. Darüber hinaus wird es zur Handlungsplanung und zum Schlussfolgern benötigt.

Defizite im Arbeitsgedächtnis, wie sie bei der bipolaren affektiven Störung auftreten, stellen daher für Betroffene einen großen Einschnitt im alltäglichen Leben dar und sind somit von hoher klinischer Relevanz.

Arbeitsgedächtniskapazität

Zur besseren Darstellung von Einschränkungen im Arbeitsgedächtnis lässt sich dessen Kapazität heranziehen. Unter der Arbeitsgedächtniskapazität versteht man die maximale Anzahl an Informationen, die im Arbeitsgedächtnis gleichzeitig aktiv gehalten werden kann und ist, hervorgehend aus einigen Quellen, auf 3 bis 4 einfache Informationen begrenzt.⁸²

Allerdings ist es schwierig, eine allgemeingültige Aussage bezüglich eines exakten, in Zahlen ausgedrückten Kapazitätslimits des Arbeitsgedächtnisses zu formulieren. Einerseits sind die Eigenschaften der im Arbeitsgedächtnis aktiv zu haltenden Informationen wichtig, denn es besteht die Möglichkeit, dass Informationen ähnlicher Eigenschaften in Gruppen („chunks“) zusammengefasst werden können, mit dem Hintergrund, kleinere Informationseinheiten in größere Einheiten umzucodieren. Beispielsweise lässt sich die Buchstabenfolge „I, B, M, F, B, I, C, I, A“ sehr gut in die Gruppen „IBM, FBI, CIA“ zusammenfassen. Diese Art der Zusammenfassung ermöglicht eine Einsparung an Kapazitäten, sodass weitere Informationen im Arbeitsgedächtnis gehalten werden können.⁸³ Andererseits benötigen Objekte mit hohem, komplexem Informationsgehalt zusätzliche Ressourcen zur Verarbeitung. Somit besteht bei Informationen mit ähnlichen Eigenschaften, die zusammengefasst werden können, die Tendenz zur Arbeitsgedächtniskapazitätserhöhung, während detaillierte Informationen die Arbeitsgedächtniskapazität aufgrund ihrer Komplexität reduzieren.⁸⁴

Ein weiterer wichtiger Aspekt zur Differenzierung zwischen hoher und niedriger Arbeitsgedächtniskapazität ist die Fähigkeit, Aufmerksamkeitskontrolle in reizüberladenden Situationen anwenden zu können. Studien zeigten, dass Personen mit niedriger Arbeitsgedächtniskapazität im Vergleich zu Personen mit hoher Arbeitsgedächtniskapazität Schwierigkeiten haben, ablenkende Informationen zu ignorieren. Ursächlich dafür ist die fehlende aktive Fähigkeit, die Aufmerksamkeit frühzeitig von irrelevanten, ablenkenden Informationen zu lösen.⁸⁵ Die Aufmerksamkeitskontrolle stellt somit eine Grundvoraussetzung zum Lösen komplexer kognitiver Aufgaben dar.

Ein neurophysiologisch messbares Korrelat der Arbeitsgedächtniskapazität ist die CDA-Amplitude („contralateral delay activity“). Die CDA ist eine im EEG messbare, negativ skalierte Welle, die über der kontralateralen Hemisphäre bezogen auf die Positionen der zu merkenden Informationen bei visuellen Arbeitsgedächtnisaufgaben abgeleitet werden kann.⁸⁶ Charakteristischerweise steigt die Amplitude der CDA mit zunehmender Anzahl aktiv gehaltener Informationen im Arbeitsgedächtnis. Allerdings geschieht dies nur bis zu einer Anzahl von drei bis vier im Arbeitsgedächtnis aktiv gehaltenen Informationen, passend zu der in der gängigen Literatur beschriebenen Arbeitsgedächtniskapazität, denn dann kommt es bei der Amplitudenmessung

zur Ausbildung einer Asymptote im EEG.⁸⁶ Die CDA gibt somit Aufschluss über den aktuellen Verarbeitungsprozess im Arbeitsgedächtnis. Ein in Bezug auf im Arbeitsgedächtnis aktiv gehaltene Informationen früheres Erreichen einer Asymptote im EEG geht demnach mit einer niedrigen Arbeitsgedächtniskapazität einher, während ein späteres Erreichen einer Asymptote einer höheren Arbeitsgedächtniskapazität entspricht, sodass die CDA einen prädiktiven Marker für die individuelle Arbeitsgedächtniskapazität darstellt.⁷⁹ Die Arbeitsgedächtnisleistung und damit auch die Kapazität unterliegen einem Entwicklungsprozess. Während die Arbeitsgedächtnisleistung im Alter zwischen 15 und 22 Jahren ausgereift zu sein scheint, findet sich in longitudinalen Studien zuvor eine nennenswerte Leistungssteigerung im Alter von 6 bis 15 Jahren.⁸⁷ Diese Beobachtungen konnten durch die Studien von Nyberg und Kollegen bestätigt werden, die eine stabile Arbeitsgedächtnisleistung bei Probanden zwischen 20 und 50 Jahren nachweisen konnten. Im Vergleich dazu zeigten Probanden zwischen 55 und 80 Jahren einen konstanten Abfall der Arbeitsgedächtnisleistung.⁸⁸ Allerdings ist die Arbeitsgedächtnisleistung nicht vollständig determiniert. Spezielle Trainingsprogramme führten in Studien zu Verbesserungen des Arbeitsgedächtnisses, die auch bildmorphologisch in funktionellen MRT-Untersuchungen durch kortikale und subkortikale Aktivierung nachgewiesen werden konnten.⁸⁹

Um die Arbeitsgedächtniskapazität zu ermitteln, wurden viele unterschiedliche Testverfahren entwickelt. Am häufigsten kommen Testbatterien zur Anwendung, die die Arbeitsgedächtniskapazität auf verbaler oder auf visueller Ebene messen. Die am häufigsten verwendete und in ihrer Art erste komplexe verbale Arbeitsgedächtnisaufgabe ist der „Reading Span“.⁹⁰ Hierbei werden durch einen Probanden in der ursprünglichen Variante mehrere Sätze vorgelesen. Von jedem Satz muss sich der Vorlesende das jeweils letzte Wort merken und nach vorlesen aller Sätze diese Worte in der richtigen Reihenfolge mündlich wiedergeben. Der Schwierigkeitsgrad kann durch die Anzahl der vorzulesenden Sätze modifiziert werden. Die verbale Arbeitsgedächtniskapazität entspricht den korrekt wiedergegebenen Worten.

Eine Abwandlung des „Reading Span“ ist der „Listening Span“, der ebenfalls von Daneman und Carpenter erstbeschrieben wurde. Hierbei wird die visuelle Verarbeitungskomponente, nämlich das selbständige Lesen, durch eine auditive Verarbeitungskomponente, das Hörverstehen, ersetzt und kann beispielweise bei der Untersuchung der verbalen Arbeitsgedächtniskapazität von Kindern zur Anwendung kommen, die noch keine ausreichende Lesefähigkeit entwickelt haben.

Eine weitere Aufgabe, die zur Untersuchung der verbalen Arbeitsgedächtniskapazität herangezogen werden kann, ist der „Counting span“.⁹¹ Der „Counting span“ wurde erstmals 1982 beschrieben. In der ursprünglichen Version wurden grüne Punkte auf weißem Hintergrund durch die Probanden laut gezählt. Zusätzliche wurden gelbe Punkte dargestellt, die von den grünen Punkten ablenken sollten und den Schwierigkeitsgrad erhöhten. Insgesamt wurden drei Bilder mit einer steigenden Anzahl an grünen und gelben Punkten dargestellt. Am Ende der Darstellung aller drei Bilder musste die Summe der grünen Punkte pro Bild in der richtigen Reihenfolge wiedergegeben werden.⁹² In der Literatur sind mehrfache Modifikationen der jeweiligen Testverfahren beschrieben, die grundlegende Basis entspricht jedoch jeweils der ursprünglich publizierten Version.

Ebenfalls existieren diverse Testverfahren zur Ermittlung der visuellen Arbeitsgedächtniskapazität. Vorrangig ist der „Change detection task“ zu nennen. Hierbei handelt es sich um ein 1974 erstmalig vorgestelltes Paradigma, das durch Luck und Vogel 1997 verbreitet wurde. Prinzipiell werden in dieser Testbatterie dem Probanden spezielle Reize (z.B. Quadrate) präsentiert, die sich der Proband einprägen muss. Nach einer kurzen Verzögerungsphase werden dem Probanden die Reize erneut visuell präsentiert und der Proband muss entscheiden, ob es im Vergleich zur Erstpräsentation einen Unterschied gibt. Die Testbatterie kann in zwei Versionen ablaufen. Einerseits besteht die Möglichkeit, dass nach der Verzögerungsphase lediglich ein Reiz präsentiert wird und die Entscheidung gefällt werden muss, ob es sich um einen bereits bestehenden oder einen neuen Reiz handelt („single-probed recognition“). Andererseits kann auch ein ganzes Set an Reizen nach der Verzögerungsphase („whole-display recognition“) entsprechend dem Ausgangsbild präsentiert werden und der Proband muss entscheiden, ob sich hiervon einer der dargestellten Reize

verändert hat.^{82,93}

Wesentliche Unterschiede beider Aufgaben bestehen zunächst im Vorteil der Einzelabfrage gegenüber der gesamten Bildschirmabfrage, denn der Proband wird exakt nur einen der dargestellten Reize abgefragt, während die restlichen Reize ausgeblendet bleiben. Somit muss der Proband nur bezüglich dieses einen Reizes eine Entscheidung über die Veränderung (ja / nein) treffen. In der gesamten Bildschirmabfrage weiß der Proband nicht, welcher der dargestellten Reize sich ändern könnte und muss sich somit das komplette Bild einprägen. Im Rahmen der vorliegenden Studie wird diese Form der Testbatterie zur Bestimmung der visuellen Arbeitsgedächtniskapazität genutzt und in den weiteren Kapiteln entsprechend erörtert.

Arbeitsgedächtniskapazität bei der bipolaren affektiven Störung- Zielsetzung der Studie

Wie im Rahmen der vorliegenden Arbeit bereits erwähnt, leiden Patienten mit bipolarer affektiver Störung an deutlichen kognitiven Einschränkungen. Sowohl Patienten während akuter, als auch euthymer Erkrankungsphasen scheinen davon betroffen zu sein.⁹⁴ Allerdings sind davon auch erstgradige Verwandte betroffen, deren kognitive Einschränkungen nicht an das Ausmaß der an der bipolaren affektiven Störung erkrankten Patienten heranreicht, die Einschränkungen jedoch signifikant gegenüber gesunden Kontrollgruppen erhöht sind.⁹⁵ Diese Ergebnisse multipler Studien legen nahe, dass eine reduzierte Arbeitsgedächtniskapazität bei Verwandten und Patienten mit bipolarer affektiver Störung eine zentrale Rolle spielt, und Patienten dadurch massive Einschränkungen in ihrem alltäglichen Leben erfahren, sowohl in Ihrer Lebensqualität als auch in psychosozialer Hinsicht.⁹⁶ Das größte Ausmaß kognitiver Defizite findet sich im Arbeitsgedächtnis wieder.⁹⁷ Die zugehörige Arbeitsgedächtniskapazität ist der messbare Parameter, der es uns ermöglicht, Informationen unterschiedlicher Art zu verarbeiten und wiederzuverwenden.⁸² Patienten, die an bipolarer affektiver Störung leiden, müssten somit auch Einschränkungen in Ihrer Arbeitsgedächtniskapazität haben. Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es daher, nachzuweisen, dass Patienten, die an der

bipolaren affektiven Störung leiden, eine im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe reduzierte Arbeitsgedächtniskapazität besitzen.

Hypothesen

1. Euthyme bipolare Patienten schneiden signifikant schlechter als gesunde Kontrollprobanden in neurokognitiven Tests zur Beurteilung der Arbeitsgedächtniskapazität ab.
2. Es gibt keine signifikanten Unterschiede in der prämorbidem Intelligenz zwischen euthymen bipolaren Patienten und den gesunden Kontrollprobanden.

Methoden

Stichprobengewinnung

Die Rekrutierung bipolarer Patienten für die Studie erfolgte auf mehreren Wegen. Zum größten Teil wurden Patientenkontakte im Rahmen eines stationären Aufenthaltes an der Psychiatrischen Klinik des Universitätsklinikums Frankfurt hergestellt und die Patienten im symptomfreien Intervall Monate später der Studie zugeführt. Insofern die im Folgenden erläuterten Einschlusskriterien gegeben waren, wurden auch stationäre Patienten in die Studie miteinbezogen. Darüber hinaus konnten weitere ambulante Patienten über Spezialambulanzen der im Umkreis befindlichen Psychiatrischen Kliniken gewonnen werden. Ebenso erhielt die Studie großen Zulauf durch eigens angefertigtes Informationsmaterial im Internetauftritt der Deutschen Gesellschaft für bipolare Störungen e.V. (DGBS).

Die Rekrutierung gesunder Kontrollprobanden erfolgte einerseits auf Basis persönlicher Kontakte der Arbeitsgruppe. Es wurden Freunde, Bekannte und Verwandte der Studienleiter ausgewählt, denen die Testverfahren nicht bekannt waren.

Andererseits konnten Kontrollprobanden auch über Aushänge zur Studie in diversen Onlineplattformen und des Universitätsklinikums Frankfurt gewonnen werden.

Ein- und Ausschlusskriterien

Das Hauptkriterium für eine Studienteilnahme war die ärztlich gestellte Diagnose einer bipolaren affektiven Störung (F31) nach den Kriterien des ICD-10.⁹⁸ Es wurden Patienten im Alter von 18 bis 60 Jahren in die Studie eingeschlossen, wobei das Vorhandensein kognitiver Defizite zur Teilnahme an der Studie nicht relevant war. Die Patienten sollten in euthymer Stimmungslage sein, verifiziert durch die Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS; Ausschlusskriterium: >10 Punkte) und die Young Mania Rating Scale (YMRS; Ausschlusskriterium: >10 Punkte). Zusätzlich war ein verbaler Intelligenzquotient (IQ) von >70 und ein ausreichendes Beherrschen der deutschen Sprache zum Aufgabenverständnis notwendig.

Ausgeschlossen wurden Patienten, deren kognitive Leistungsfähigkeit durch verschiedene Faktoren hätte eingeschränkt sein können. Hierzu war eine strukturierte Anamnese erforderlich. Zu den Ausschlusskriterien zählten schädlicher Gebrauch von Drogen- oder Alkohol im vergangenen Jahr, neurologische Erkrankungen und schwerwiegende somatische Erkrankungen. Weiterhin wurden im Rahmen der vorliegenden Studie Patienten mit der Diagnose einer schizoaffektiven Störung ausgeschlossen.

Die psychische Gesundheit der Kontrollprobanden wurde mithilfe eines diagnostischen Screening-Interviews (SKID) ermittelt. Aus der Studie wurden Probanden ausgeschlossen, die psychische oder neurologische Auffälligkeiten zeigten, an entsprechenden Erkrankungen litten oder erstgradig verwandt mit psychisch erkrankten Patienten waren. Darüber hinaus dienten analog zur Patientengruppe schädlicher Substanzmissbrauch oder Substanzabhängigkeit (Alkohol, Drogen) und schwere somatische Erkrankungen als Ausschlusskriterien bei den gesunden Probanden.

Stichprobendaten

An der vorliegenden Studie nahmen über den gesamten Messungszeitraum 77 Patienten, die an einer bipolaren affektiven Störung litten, sowie 90 Kontrollprobanden teil. Unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien mussten jedoch Anpassungen zur besseren Vergleichbarkeit vorgenommen werden. Nach Matching erfolgte eine nachträgliche Reduktion der

Studienteilnehmer auf insgesamt 55 Patienten mit einer bipolaren affektiven Störung, die sich in Remission befanden, sowie einer Kontrollgruppe aus 60 gesunden Probanden.

Das durchschnittliche Patientenalter betrug $43,00 \pm 11,43$ Jahre, das der Kontrollprobanden $40,87 \pm 12,61$ Jahre. Der Anteil weiblicher Teilnehmer betrug in der Patientengruppe 70,9% und in der Kontrollgruppe 60%. Das Bildungsniveau, gemessen an den Ausbildungsjahren, die sowohl schulische, als auch berufsbedingte Ausbildung beinhaltete, lag in der Patientengruppe bei $16,06 \pm 2,53$ Jahren und in der Kontrollgruppe bei $16,23 \pm 2,14$ Jahren.

Das durchschnittliche Ersterkrankungsalter in der Patientengruppe betrug $39,25 \pm 11,23$ Jahre bei einer mittleren Erkrankungsdauer von $3,75 \pm 3,49$ Jahren. Somit liegen Daten einer Patientenstichprobe vor, die über einen relativ kurzen, bislang wenig chronifizierten Krankheitsverlauf verfügt. Jedoch gaben 25 Patienten an, im Rahmen Ihrer Erkrankung bereits eine Krankheitsphase mit psychotischen Symptomen erlebt zu haben.

Die Medikation der Studienteilnehmer aus der Patientengruppe zum Zeitpunkt der Testung bildete ein breites medikamentöses Spektrum zur Behandlung der bipolaren affektiven Störung ab: atypische Antipsychotika (z.B. Quetiapin, Olanzapin, Aripiprazol), Lithium, weitere Stimmungsstabilisierer (v.a. Lamotrigin und Valproinsäure), als auch Antidepressiva verschiedener Substanzklassen (z.B. Sertralin, Venlafaxin, Mirtazapin) konnten anamnestiziert werden.

Bis auf vier Studienteilnehmer der Patientengruppe (7%) nahmen alle anderen Patienten (93%) zum Zeitpunkt der Testung die folgenden durch den jeweils behandelnden Arzt verordneten Psychopharmaka ein.

16 Patienten (29%) standen unter medikamentöser Monotherapie, wobei neun Patienten Lithium einnahmen, drei Patienten auf einen weiteren Stimmungsstabilisierer (Lamotrigin) eingestellt waren, weitere drei Patienten ausschließlich ein atypisches Antipsychotikum (Quetiapin) einnahmen und ein Patient mit einem selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (Fluoxetin) behandelt wurde.

Weitere 24 Patienten (44%) standen zum Zeitpunkt der Testung unter medikamentöser Doppelprophylaxe: ein Patient war mit einem Stimmungsstabilisierer sowie einem Amphetaminderivat eingestellt, ein weiterer Patient wurde mit Lithium und einem Amphetaminderivat behandelt, und ein

Patient erhielt Lithium sowie ein trizyklisches Antidepressivum. Insgesamt acht Patienten wurden mit Lithium sowie einem atypischen Antipsychotikum behandelt, ein Patient mit Lithium und einem typischen Antipsychotikum und zwei Patienten mit einem Stimmungsstabilisierer und einem atypischen Antipsychotikum. Drei weitere Patienten erhielten einen Stimmungsstabilisierer in Verbindung mit einem selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer und ein Patient einen Stimmungsstabilisierer mit einem selektiven Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer. Drei Patienten wurden mit Lithium und einem selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer behandelt, ein Patient mit einem selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer und einem atypischen Antipsychotikum, ein Patient mit einem Melatoninanalogon und einem atypischen Antipsychotikum und ein weiterer Patient mit zwei Stimmungsstabilisierern.

Die übrigen 11 Patienten (20%) nahmen regelmäßig drei oder mehr Psychopharmaka ein: Ein Patient erhielt einen Stimmungsstabilisierer in Verbindung mit zwei atypischen Antipsychotika, ein Patient erhielt einen Stimmungsstabilisierer, sowie ein typisches und ein atypisches Antipsychotikum, zwei weitere Patienten wurden mit einem selektiven Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer und zwei atypischen Antipsychotika behandelt und ein Patient erhielt einen Stimmungsstabilisierer, ein atypisches Antipsychotikum sowie einen selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer. Die weiteren Patienten erhielten einmal Lithium in Verbindung mit einem Stimmungsstabilisierer und einem atypischen Antipsychotikum, sowie einmal Lithium mit einem atypischen Antipsychotikum und einem Amphetaminderivat. Ein weiterer Patient wurde mit einem Stimmungsstabilisierer, einem atypischen Antipsychotikum und einem Amphetaminderivat behandelt und ein Patient mit Lithium und zwei atypischen Antipsychotika. Die beiden übrigen Patienten erhielten zum einen Lithium in Verbindung mit einem Stimmungsstabilisierer, einem atypischen Antipsychotikum, einem Amphetaminderivat und Methylphenidat und zum anderen zwei Stimmungsstabilisierern in Verbindung mit einem selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, einem atypischen Antipsychotikum, einem Amphetaminderivat sowie Methylphenidat.

Somit nahmen insgesamt 26 Patienten (47%) zur Rezidivprohylaxe Lithium und 18 Patienten (33%) einen weiteren Stimmungsstabilisierer wie Lamotrigin oder Valproinsäure ein. Neben den vier Studienteilnehmern ohne Dauermedikation

wurden lediglich sechs Patienten (11%) weder mit Lithium noch mit einem anderen Stimmungsstabilisierer behandelt.

Drop-Outs

Ursächlich für den nachträglichen Ausschluss 30 gesunder Kontrollprobanden war der große Altersunterschied zum Patientenkollektiv und die damit einhergehende fehlende Vergleichbarkeit. Das durchschnittliche Alter in der Kontrollgruppe betrug initial $35,76 \pm 13,50$ Jahre und in der Patientengruppe $43,13 \pm 11,58$ Jahre, sodass eine deutliche Anpassung erfolgen musste und 60 Kontrollprobanden so ausgewählt wurden, dass sie anhand der deskriptiven Daten bezüglich des Geschlechts, des Alters, des Bildungsniveaus, des Intelligenzquotienten und der Händigkeit zur Patientengruppe vergleichbar waren.

Darüber hinaus wurden 19 von 22 bipolaren Patienten nachträglich ausgeschlossen, da sie auf Grundlage der Fremdbeurteilungsskalen Young Mania Rating Scale und Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale zur Stimmungslage bipolarer Patienten, die im weiteren Verlauf erläutert werden, nicht remittiert waren. Da die Fremdbeurteilungsskalen im Rahmen eines klinischen Interviews erst im Anschluss an die eigentliche Aufgabe zur Arbeitsgedächtniskapazität angewandt wurden, hätten sich die Ergebnisse eines erneuten Testversuch nach verifizierter Remission schwierig vergleichen lassen, da prinzipiell der Versuchsaufbau bekannt war. Bei weiteren zwei Patienten waren die Verhaltensdaten aufgrund zu weit unterdurchschnittlicher Werte für die errechnete Arbeitsgedächtniskapazität nicht verwertbar, bei einem weiteren Patienten konnten die Daten aufgrund eines Versuchsabbruchs nicht ausgewertet werden, sodass auch diese Patienten ausgeschlossen werden mussten.

Messinstrumente

Alle Studienteilnehmer wurden in einem ruhigen, ausreichend beleuchteten Testraum der Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main getestet.

Der wesentliche Teil der Testung fand sitzend an einem Laptop statt, dessen Bildschirm in ca. 60 cm Abstand zum jeweiligen Probanden aufgestellt war. Eine Computer-Maus war per USB an den Laptop konnektiert und kam rechts von diesem zu liegen.

Mithilfe der Präsentationssoftware „Presentation®“ von „NeuroBehavioral Systems“ (NBS, www.neurobs.com) in der Version 14.9 wurde eine Aufgabe zur Erkennung von Farbveränderungen umgesetzt, die in der englischsprachigen Literatur als „change detection task“ bekannt ist.

Hierzu wurden verschiedene Farbstimuli in Form von Kreisen auf einem grauen Hintergrund präsentiert: Zunächst wurde im Zentrum auf grauem Hintergrund ein schwarzes Fixationskreuz dargestellt, das jederzeit mit den Augen fixiert werden sollte.

Insgesamt bestand die Aufgabe aus sechs verschiedenen Phasen, die im Folgenden erläutert werden. Jeder Durchlauf begann mit der Phase des *Starthinweises*, in der das erwähnte Fixationskreuz für 500 ms in die Farbe Rot wechselte.

Die sich anschließende *Vorbereitungsphase* betrug weitere 500 ms bis zur *Encodierungsphase*, in der vier farbige Kreise über 200 ms hinweg auf einem weiteren, imaginären Kreis mit 12 möglichen Lokalisationen in zueinander gleichen Abständen um das erwähnte Fixationskreuz herum präsentiert wurden. Jeder einzelne Kreis konnte eine von insgesamt sieben möglichen, voneinander gut zu differenzierenden Farben annehmen, die im Folgenden mit den zugehörigen RGB-Werten erwähnt werden: schwarz (0, 0, 0), rot (255, 0, 0), weiß (255, 255, 255), blau (0, 0, 255), grün (0, 255, 0), gelb (255, 255, 0) und pink (255, 0, 255). Innerhalb einer Aufgabe wurde jede Farbe nur einmal genutzt.

Während der *Verzögerungsphase* verblieb das schwarze Fixationskreuz für 1800 ms auf dem Bildschirm sichtbar.

In der *Abrufphase* hatten die Studienteilnehmer 3000 ms Zeit, um zu entscheiden, ob die dargestellte Anordnung der farbigen Kreise um das schwarze Fixationskreuz herum identisch zur Darstellung in der *Encodierungsphase* war oder ob sich die Farbe eines Kreises verändert hat.

In 50% der Fälle mussten Änderungen detektiert werden (hierzu musste die rechte Maustaste betätigt werden), die andere Hälfte der Aufgaben war ohne Änderungen im Vergleich zur Darstellung der farbigen Kreise in der

Codierungsphase (hierzu musste die linke Maustaste betätigt werden).

Die Gesamtdauer einer Aufgabe betrug 6000 ms, gefolgt von einem weiteren 3000 ms –Intervall zwischen den Aufgaben.

Insgesamt wurden 60 Aufgaben pro Studienteilnehmer abgefragt, sodass der gesamte Aufgabenteil am Laptop ca. 9 Minuten in Anspruch nahm.

Alle Studienteilnehmer erhielten zu Beginn der Aufgabe dieselben Instruktionen und sollten so präzise wie möglich antworten.

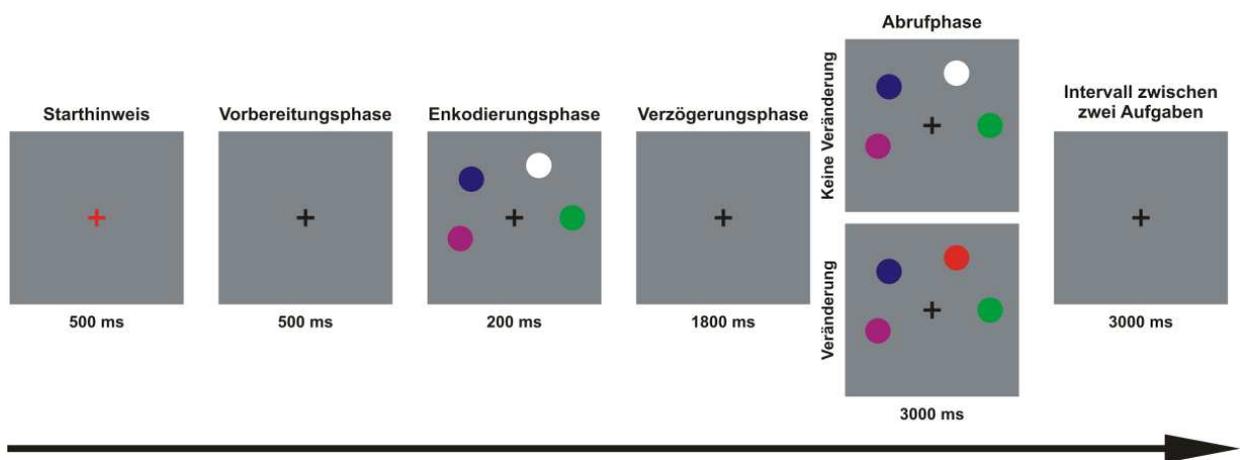


Abbildung 1: Ablauf der Arbeitsgedächtnisaufgabe

Nach Abschluss der Aufgabe zur Arbeitsgedächtniskapazität am Laptop wurden neben Alter, Geschlecht, Händigkeit und Staatsangehörigkeit die demographischen Daten der Patienten und Kontrollprobanden erhoben. Diese beinhalteten zunächst den Bildungsgrad, den Schulabschluss sowie den Beruf. Die hierzu zählenden Ausbildungsjahre definierten sich über Schul- und Berufsausbildungszeit (inklusive Studium), wobei ausschließlich abgeschlossene Ausbildungen (oder Studienabschlüsse) zählten, sodass eine gesamte Ausbildungszeit von 18 Jahren nicht überschritten wird. Als nächstes wurden Bildungsgrad, Schulabschluss und Beruf der Eltern erfragt. Weiterhin war der gesundheitliche Zustand der Patienten und Kontrollprobanden Gegenstand der Datenerhebung. Hierzu zählten u.a. der Krankheitsverlauf, die Anzahl an Krankenhausaufenthalten, Nebendiagnosen, das Vorkommen psychotischer Episoden, die aktuelle Medikation sowie die gezielte Frage nach einer Lithiumeinnahme.

Im letzten Teil wurde nach dem Konsumverhalten (Rauchen, Alkohol, Drogen) gefragt.

Die aktuelle Stimmungslage der Patienten wurde mittels klinischer Interviews und Fragebögen, die im Folgenden erläutert werden, erfasst.

Die **Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS)** ist eine Fremdbeurteilungsskala zur Einschätzung des Schweregrads einer Depression. Der Beurteilungszeitraum des Fragebogens bezieht sich auf die vergangenen 7 Tage und beinhaltet 10 Fragen, die auf einer 7-stufigen Skala mit Zahlenwerten von 0 bis 6 bewertet werden, sodass sich ein maximaler Gesamtwert von 60 Punkten ergeben kann. Die Wertung erfolgt auf Grundlage eines klinischen Interviews sowie auf Beobachtungen des erfahrenen Interviewers. Ein höherer Gesamtwert zeigt eine stärker ausgeprägte Depression an.

Die zehn Fragen erfassen die für eine Depression typischen Symptome, wie sichtbare Traurigkeit, berichtete Traurigkeit, innere Spannung, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Konzentrationsschwierigkeiten, Untätigkeit, Gefühllosigkeit, pessimistische Gedanken und Selbstmordgedanken. Bezüglich des Vorliegens einer schweren Depression sollten nach der Literatur mehr als 34 Punkte erreicht worden sein, eine leichte Depression beginnt bei mehr als 10 erzielten Punkten.⁹⁹

Eine weitere Fremdbeurteilungsskala zur Einschätzung der aktuellen Stimmungslage der Patienten ist die **Young Mania Rating Scale (YMRS)**. Der Fragebogen erfasst die Ausprägung manischer Symptome und bezieht sich auf die letzten 48 Stunden. Er umfasst insgesamt 11 von einem erfahrenen Untersucher unter Miteinbeziehung des beobachteten Patientenverhaltens zu beantwortende Fragen. Pro Frage können Werte zwischen 0 und 4 Punkten erreicht werden, wobei jedoch 4 der 11 Fragen doppelt gewertet werden, sodass eine Gesamtpunktzahl von 60 erreicht werden kann. Ein höherer Gesamtwert zeigt eine stärker ausgeprägte Manie an. Die elf Fragen erfassen die für eine Manie typischen Faktoren, wie gehobene Stimmung, gesteigerte motorische Aktivität, erhöhtes sexuelles Interesse, vermindertes Schlafbedürfnis, Reizbarkeit, veränderte Sprechweise (Geschwindigkeit und Qualität), Sprach- und Denkstörungen, neu aufgetretene Interessen, expansiv-aggressives Verhalten, äußeres Erscheinungsbild und Krankheitseinsicht. Bezüglich des Vorliegens einer Manie sollten nach der Literatur mehr als 20 Punkte erreicht worden sein, für einen ausgeglichene Stimmungslage sollten weniger als 11

Punkte erzielt werden.¹⁰⁰

Zur Evaluation der intellektuellen Leistungsfähigkeit der Patienten sowie der Kontrollprobanden wurde der **Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest Typ B (MWT-B)** angewandt. Die Aufgabe der Patienten und der Probanden hierbei war es, nach kurzer mündlicher und schriftlicher Anweisung, in jeder der vorliegenden 37 Wortreihen das Wort herauszufinden und durchzustreichen, das tatsächlich im deutschen Sprachraum existiert. In jeder Zeile stehen nach dem Mehrfachwahl-Prinzip neben dem tatsächlich existierenden Wort vier fiktive konstruierte Worte. Die insgesamt 37 Wortreihen sind nach aufsteigendem Schwierigkeitsgrad angeordnet. Nach Gesamtzahl der korrekt erfassten Worte lässt sich der Intelligenzquotient der Patienten und Probanden sowie der Prozentrang im Vergleich zu einer repräsentativen Stichprobe ermitteln.¹⁰¹ Diese Form von Intelligenztests stellt nur geringe Anforderungen an die aktuelle Leistungsfähigkeit der Testprobanden, da sie erworbenes Wissen und erworbene Fertigkeiten aktivieren. Diese bereits erworbenen Fähigkeiten werden nur in zu vernachlässigendem Maße von psychischen Störfaktoren beeinflusst.¹⁰² Daher wurde der MWT-B unsererseits zur Einschätzung des prämorbidem Intelligenzniveaus der Probanden angewandt. Unter der prämorbidem Intelligenz versteht man die intellektuelle Leistungsfähigkeit einer Person, die vor dem Beginn einer Erkrankung, die neurophysiologische Funktionseinschränkungen bedingt, bestand, also unabhängig von der aktuellen Dysfunktion ist.¹⁰³

Zur Erfassung der Handpräferenz der Patienten und der Kontrollprobanden wurde das **Edinburgher Händigkeitinventar** eingesetzt. Hierbei handelt es sich um einen Fragebogen, der insgesamt 10 Tätigkeiten umfasst, denen die bevorzugte Hand zugeordnet werden muss. Zu den Tätigkeiten zählen Schreiben, Zeichnen, Werfen, eine Schere zum Schneiden verwenden, eine Zahnbürste zu benutzen, mit einem Messer zu schneiden, einen Löffel zu benutzen, einen Besen zu verwenden, ein Streichholz anzuzünden, sowie den Deckel einer Schachtel zu öffnen. Zusätzlich enthält der Fragebogen je eine Fragestellung zur Fuß- und Augenpräferenz. Die jeweils bevorzugte Seite muss mittels eintragen von „+“ angezeigt werden. Hierbei bedeutet ein einfaches „+“ eine schwache Präferenz, während man unter „++“ für eine Seite die stärkste Präferenz versteht, sodass man die Tätigkeit mit der Gegenseite auszuführen nie in Betracht ziehen würde. Das Eintragen von „+“ für beide Seiten bedeutet, dass

keine Präferenz vorliegt. Nach Addition aller „+“ für rechts abzüglich der „+“ für links, werden diese durch die Gesamtanzahl aller „+“ dividiert und anschließend mit Faktor 100 multipliziert. Das Ergebnis ist der Lateralitätsquotient (L.Q.), der den Ausprägungsgrad der Händigkeit darstellt.¹⁰⁴

Datenerhebung

Die Studie wurde im Zentrum der Psychischen Gesundheit in der Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Universitätsklinikums Frankfurt am Main durchgeführt. Die Datenerhebung erfolgte anonymisiert in der Zeit zwischen August 2015 und Dezember 2018 und wurde vom Ethikkomitee der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt bewilligt. Die Studienteilnehmer wurden ausführlich über die Studie aufgeklärt und unterzeichneten eine schriftliche Einverständniserklärung. Darüber hinaus wurde schriftlich und mündlich über den Datenschutz und die Freiwilligkeit der Teilnahme informiert. Alle Untersuchungen wurden unter der Leitung von Prof. Dr. Andreas Reif und Unterstützung durch Dr. med. Robert Bittner standardisiert durch den Autoren und weitere Mitglieder der Arbeitsgruppe durchgeführt, um Versuchsleitereffekte vermeiden zu können. Eine Testung dauerte im Mittel 2,5 Stunden und wurde in einem speziellen, ruhigen Testraum mit den gleichen Bedingungen für alle Versuchsteilnehmer durchgeführt.

Untersuchungsdurchführung

Der folgende Ablauf wurde bei allen Patienten und Kontrollprobanden standardisiert durchgeführt. Nach Eintreffen der Patienten bzw. Kontrollprobanden erfolgte zunächst eine ausführliche Aufklärung über Datenschutz sowie Sinn und Zweck der Studie. Anschließend musste hierzu eine schriftliche Einwilligung unterzeichnet werden. Nach Bestätigung einer bestehenden bipolaren affektiven Störung nach Vorlage persönlicher Arztbriefe der Patienten, die bislang nicht im Universitätsklinikum in Frankfurt/Main behandelt wurden, wurde nach entsprechender Einführung mittels Power Point-Präsentation die Aufgabe zum Arbeitsgedächtnis am Laptop gestartet. Erst nach Abschluss der Aufgabe wurde sich den noch ausstehenden Fragebögen zu demographischen Daten, der prämorbidem Intelligenz, Händigkeit sowie zur

aktuellen Stimmungslage der Patienten gewidmet.

Im Anschluss erhielten die Patienten und Kontrollprobanden eine Aufwandsentschädigung in Höhe von 10 €, deren Erhalt dokumentiert und von den Studienteilnehmern unterzeichnet wurde. Nach Vorliegen der Daten wurden diese anonym unter einer spezifischen Probandennummer, die sich aus den letzten beiden Buchstaben des Vor- und Nachnamens, sowie des Geburtsjahres zusammensetzte, gespeichert und anschließend ausgewertet. Die Daten wurden danach der Statistiksoftware „SPSS“ zugeführt.

Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der vorliegenden Daten wurde mit der Statistik-Software „SPSS Statistics“ der Marke IBM in der Version 25 für das Betriebssystem Mac OS durchgeführt.

Für alle im Folgenden resultierenden Ergebnisse der statistischen Berechnungen wurde ein Signifikanzniveau von 5% ($p = .05$) festgelegt.

Vergleichbarkeit der Stichproben

Zunächst wurden einzelne Merkmale der Patienten- und der Kontrollstichprobe deskriptiv beschrieben. Hierzu zählten vorrangig die demographischen Daten Alter, Geschlecht und Bildungsniveau, letzteres gemessen anhand der Schul- und Berufsausbildungszeit (inklusive Studium) sowie der Intelligenzquotient, der anhand des Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest Typ B (MWT-B) bestimmt wurde und die Händigkeit, die mittels Edinburgher Händigkeitsinventar (EDI) erfasst wurde.

Anhand der ermittelten Standardabweichungen und Mittelwerte musste für die jeweiligen Gruppen im nächsten Schritt für die Variablen Alter, Geschlecht, Bildungsniveau, Intelligenzquotient und Händigkeit ein Test herangezogen werden, um die Vergleichbarkeit von Patienten- und Kontrollgruppe zu bestimmen. Hierzu kommen für die Variablen Alter, Bildungsniveau, Intelligenzquotient und Händigkeit die jeweils unabhängig und mindestens intervallskaliert sind, der t-Test für unabhängige Stichproben sowie der Mann-Whitney-U-Test infrage. Neben dem Vorliegen von Intervallskalierung müssen

zur Durchführung des t-Tests für unabhängige Stichproben Varianzhomogenität und Normalverteilung vorliegen. Zur Beurteilung des Vorliegens von Varianzhomogenität wurde für die genannten Variablen der Levene-Test angewandt. Die Nullhypothese des Levene-Tests besagt, dass Varianzhomogenität vorliegt. Somit musste zum Vorliegen von Varianzhomogenität für jede Variable ein nicht signifikantes Ergebnis zu berechnen sein. Für das Alter ($F = 1,719$, $p = .192$, $n = 115$), das Bildungsniveau ($F = 1,714$, $p = .193$, $n = 115$), den Intelligenzquotienten ($F = 0,835$, $p = .363$, $n = 115$) und die Händigkeit ($F = 1,542$, $p = .217$, $n = 115$) lagen jeweils nicht-signifikante Ergebnisse im Levene-Test und somit jeweils Varianzhomogenität vor.

Zur Bestimmung der Verteilung der einzelnen Variablen in ihrer jeweiligen Gruppe wurde sich wie zur anfänglichen Merkmalsbeschreibung der deskriptiven Statistik bedient. Per definitionem bedeutet das Vorliegen von Normalverteilung, dass die erhobenen Ergebnisse der jeweiligen Variable symmetrisch um den Mittelwert der Ergebnisse angeordnet sind. Hierzu wurden zunächst zur visuellen Darstellung Histogramme und Q-Q-Plots mit Hilfe von SPSS ausgegeben, die nur für den Intelligenzquotienten annähernd Anhalt auf Normalverteilung ergaben. Zur genauen Berechnung wurde zusätzlich der Shapiro-Wilk-Test benutzt, dessen Nullhypothese besagt, dass Normalverteilung besteht. Für die Variablen Alter (Patientengruppe: $p < .05$; Kontrollgruppe: $p < .05$), Bildungsniveau (Patientengruppe: $p < .05$; Kontrollgruppe: $p < .05$) Intelligenzquotient (Patientengruppe: $p = .08$; Kontrollgruppe: $p = .019$) und Händigkeit (Patientengruppe: $p < .05$; Kontrollgruppe: $p < .05$) lag nach Shapiro-Wilk ein signifikantes Ergebnis vor, somit waren diese Variablen *nicht* normalverteilt, und somit konnte formal der t-Test für unabhängige Stichproben aufgrund fehlender Voraussetzungen nicht angewandt werden.

Zur Bestimmung der Vergleichbarkeit der Patienten- und Kontrollgruppe anhand der genannten Variablen musste also ein verteilungsfreier Test, in diesem Fall das nichtparametrische Äquivalent des t-Tests für unabhängige Stichproben, der Mann-Whitney-U-Test, genutzt werden.

In der Literatur ist hingegen die Möglichkeit beschrieben, bei ausreichend großen Stichproben (meistens bei $n > 30$), den t-Test für unabhängige Stichproben heranzuziehen, ohne dass die Voraussetzungen dazu erfüllt sind, dass also wie

in diesem Fall, keine Normalverteilung der Variablen Alter, Bildungsniveau und Intelligenzquotient vorliegt, da der t-Test demgegenüber robust reagiere.¹⁰⁵

Deshalb werden im Folgenden die Ergebnisse des t-Tests für unabhängige Stichproben sowie die Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests dargestellt.

Die Nullhypothese des Mann-Whitney-U-Tests besagt, analog zur Nullhypothese des t-Tests für unabhängige Stichproben, dass eine gleichmäßige Verteilung vorliegt. Zur Annahme der Nullhypothese, die zur Vergleichbarkeit der Patienten- und Kontrollgruppe für die genannten Variablen erforderlich ist, muss demnach in der Auswertung $p > .05$ betragen.

Zur Testung der Geschlechterverteilung in beiden Gruppen wurde der zweidimensionale Chi-Quadrat-Test (χ^2) herangezogen, da es sich bei der Kategorie des Geschlechts um eine nominalskalierte Variable handelt (in dieser Studie galt 0 = weiblich, 1 = männlich). Zunächst wurde eine Kreuztabelle aus Geschlecht (Spaltenvariable) und Gruppe (Zeilenvariable) erstellt. Aus den gewonnenen Informationen wurde mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests die asymptotische Signifikanz berechnet, anhand derer eine Aussage über die Geschlechterverteilung in Patienten- und Kontrollgruppe möglich war.

Analyse der Daten zur Arbeitsgedächtniskapazität

Zur Berechnung der Arbeitsgedächtniskapazität im Rahmen der Farbveränderungsaufgabe („change detection task“) stehen je nach Aufgabentyp die im Folgenden erwähnten unterschiedliche Formeln zur Verfügung.^{106,107}

Insofern in der Abrufphase ausschließlich einer der vier Kreise aus der Enkodierungsphase abgebildet werden würde („single probe recognition task“), so wird zur Berechnung der Arbeitsgedächtniskapazität Cowans K^{67} mit der Formel

$$K = N \times (H - F)$$

herangezogen. Hierbei ist N die Anzahl der zu merkenden Objekte, H das Verhältnis der erkannten zu den sich veränderten Objekten und F das Verhältnis der Anzahl fälschlicherweise als sich veränderte Objekte angenommene zur Anzahl der sich nicht veränderten Objekte.

Werden hingegen in der Abrufphase erneut alle vier Kreise aus der Enkodierungsphase abgebildet, obwohl sich nur maximal einer der Kreise verändert haben könnte („whole display recognition task“), sollte zur Berechnung der Arbeitsgedächtniskapazität Pashlers K^{108} mit der Formel

$$K = N \times \left(\frac{H-F}{1-F} \right)$$

genutzt werden. Die Variablen N, H und F sind identisch zur o.g. Formel. Zu beachten gilt, dass $K \leq N$ ist. Somit bedeutet dies in Bezug auf die im Rahmen dieser Arbeit vorliegende Testung, dass eine Arbeitsgedächtniskapazität von maximal 4 möglich ist, da in der Aufgabe die Farben vier verschiedener Kreise abgefragt wurden.

Da es sich in der Abrufphase um eine „whole display recognition task“ handelt, d.h., dass alle vier Kreise aus der Enkodierungsphase abgebildet werden, wurde zur Berechnung der Arbeitsgedächtniskapazität die Formel für Pashlers K genutzt.

Für jeden Studienteilnehmer wurde K für jede der insgesamt 60 Aufgaben einzeln bestimmt und zusammenfassend der jeweilige Mittelwert gebildet, der somit die Arbeitsgedächtniskapazität der Studienteilnehmer darstellte.

Ergebnisse

Nachfolgend werden zunächst alle Ergebnisse, die zur Vergleichbarkeit beider Gruppen herangezogen wurden, zur besseren Übersicht tabellarisch dargestellt. Zur Beschreibung der Variablen Alter, Schulbildung in Jahren, Intelligenzquotient und Händigkeit wurden der jeweilige Mittelwert mit Standardabweichung, sowie der Median herangezogen. Vereinfacht werden deshalb für die jeweils durchgeführten Tests Mann-Whitney-U, t-Test für unabhängige Stichproben und zweidimensionaler Chi-Quadrat-Test nur die jeweiligen p-Werte angegeben und im Nachfolgenden die Bedeutung der Ergebnisse aufgeführt. Anschließend werden die Ergebnisse bezüglich der gemessenen Arbeitsgedächtniskapazität zwischen Patienten- und Kontrollgruppe dargestellt und ausführlich beschrieben.

Danach wird die Auswirkung der Faktoren Alter, Intelligenzquotient, Schulbildung, Schulbildung der Eltern und Händigkeit auf die Arbeitsgedächtniskapazität für Patienten- und Kontrollgruppe und die Faktoren Erkrankungsdauer, Krankheitsepisoden mit psychotischen Symptomen und aktuelle Medikation für die Patientengruppe gesondert dargestellt. Hierzu wurde bei Vorliegen von zwei metrischen Variablen die Rangkorrelation nach Spearman genutzt, da die genannten Faktoren nicht normalverteilt waren. Bei Vorliegen einer nominalen und einer metrischen Variable (z.B. Einfluss des Vorliegens einer Krankheitsepisode mit psychotischen Symptomen auf die Arbeitsgedächtniskapazität) wurde der Eta-Koeffizient gebildet, der im Quadrat den prozentualen Anteil an der Varianz der metrischen Variable ergibt. Mit Hilfe eines Tests für Zwischensubjekteffekte konnte darüber hinaus für diesen speziellen Fall der p-Wert berechnet werden, der eine Aussage über die Signifikanz ermöglichte.

Anhand der Tabelle ist zu erkennen, dass die p-Werte der durchgeführten Tests stets größer als 0,05 sind. Da die Nullhypothesen sowohl für den Mann-Whitney-U-Test, den t-Test für unabhängige Stichproben, sowie den Chi-Quadrat-Test besagen, dass kein Unterschied zwischen den getesteten Variablen besteht, wird in Zusammenschau der Ergebnisse die Nullhypothese für jede der genannten Variablen angenommen. Somit gab es hinsichtlich des Alters, der Geschlechterverteilung, der Schulbildung, des Intelligenzquotienten sowie der Händigkeit keinen signifikanten Unterschied zwischen der Patienten- und der Kontrollgruppe.

Variablen	Patienten n = 55	Kontrollen n = 60	Mann- Whitney- U	t-Test	X²
Alter (in Jahren)	43,00 ± 11,43 Median = 47	40,87 ± 12,61 Median = 39,5	p = .369	p = .345	-
Geschlecht	39w / 16m	36w / 24m	-	-	p = .220
Schulbildung	16,06 ± 2,53 Median = 18	16,23 ± 2,14 Median = 17,5	p = .918	p = .696	-
Intelligenzquoti ent	114,99 ± 14,90 Median = 118	114,38 ± 13,38 Median = 112	p = .809	p = .817	-
Händigkeit	71,57 ± 39,35 Median = 83,3	63,88 ± 48,07 Median = 75	p = .484	p = .353	-

Abbildung 2: Vergleichstabelle der Patienten- und Kontrollgruppe

Soziodemographische Daten und Kontrollvariablen der Patienten- und Kontrollgruppe im Vergleich

Nach Testung auf signifikante Unterschiede der Hauptkriterien Alter, Geschlecht, Bildungsniveau, Intelligenzquotient und Händigkeit zwischen der Patienten- und Kontrollgruppe zur Bestimmung der Vergleichbarkeit beider Gruppen, wurde sich den in der Auswertung noch ausstehenden demographischen Daten zugewandt. Zur besseren Übersicht sind im Folgenden alle demographischen Daten mit den bereits erwähnten Kontrollvariablen grafisch dargestellt.

Alter

Der jüngste Studienteilnehmer der Patientengruppe war 20 Jahre alt, der älteste 64 Jahre. Der Mittelwert bezüglich des Alters in der Patientengruppe lag bei $43,00 \pm 11,43$, der Median bei 47 Jahren. Der jüngste Teilnehmer der Kontrollgruppe war 22 Jahre alt, der älteste Teilnehmer 61 Jahre bei einem Mittelwert von $40,87 \pm 12,61$ Jahren und einem Median von 39,5 Jahren. Zwischen Patienten- und Kontrollgruppe bestand bezüglich des Alters kein signifikanter Unterschied ($n = 115$, $p = .369$ nach Mann-Whitney-U; $n = 115$, $p = .345$ im t-Test für unabhängige Stichproben).

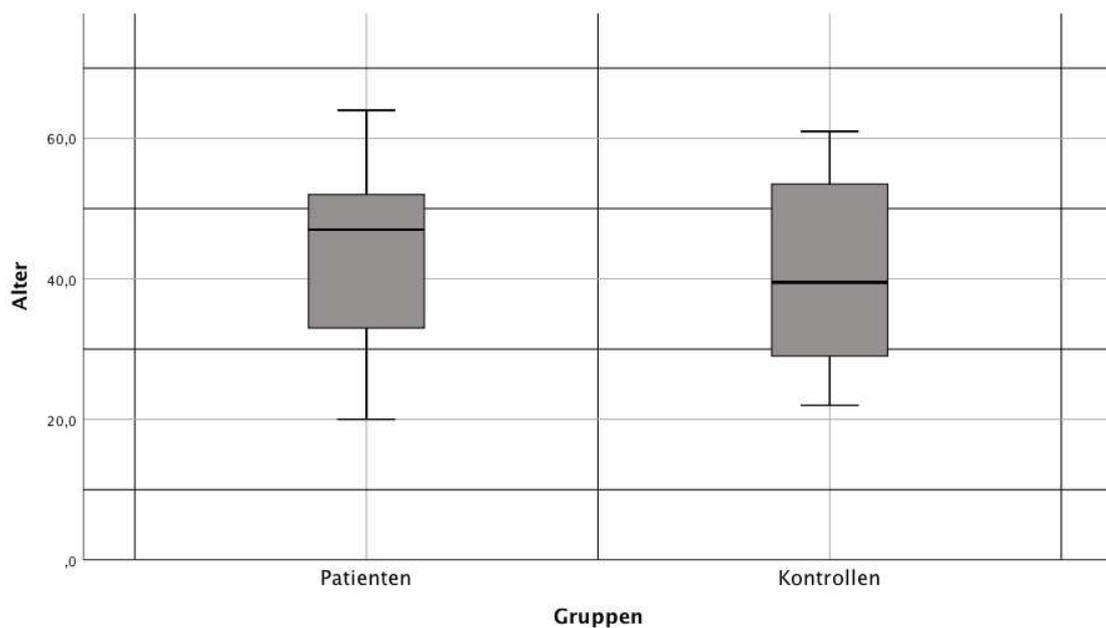


Abbildung 3: Gruppenvergleich - Alter

Geschlecht

Die Geschlechterverteilung zwischen Patienten- und Kontrollgruppe erbrachten nach Chi-Quadrat (χ^2) keinen signifikanten Unterschied ($n = 115$, $p = .220$). In der Patientengruppe nahmen 39 Frauen und 16 Männer teil, in der Kontrollgruppe 36 Frauen und 24 Männer.

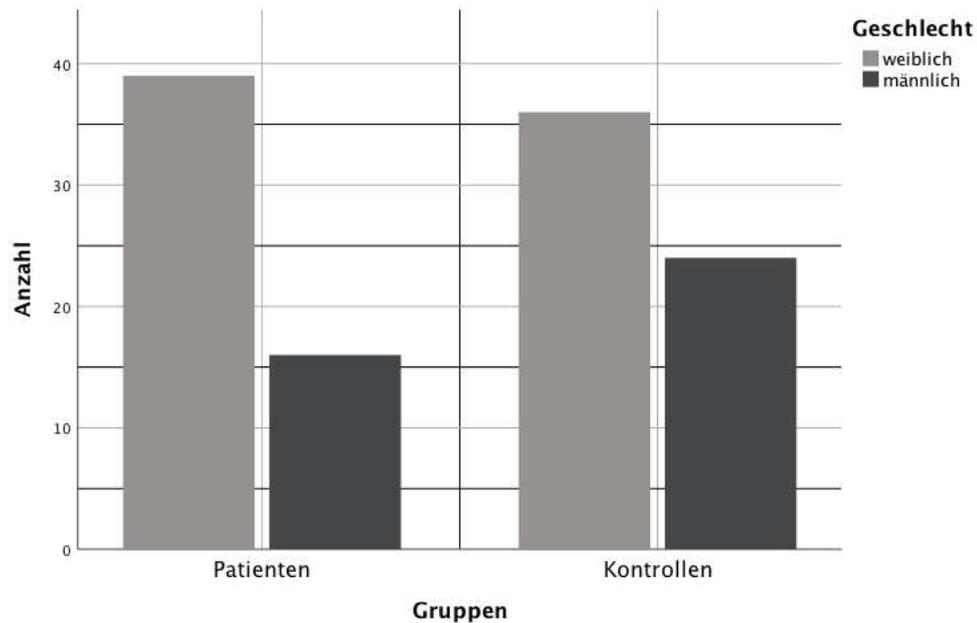


Abbildung 4: Gruppenvergleich - Geschlecht

Schulbildung

Die Schulbildung der Studienteilnehmer wurde für Kontroll- und Patientengruppe anhand der gesamten Ausbildungsjahre bestimmt, die Schul- und Berufsausbildungszeit (inklusive Studium) beinhalteten, wobei ausschließlich abgeschlossene Ausbildungen (oder Studienabschlüsse) zählten, bei einer höchstmöglichen Gesamtausbildungszeit von 18 Jahren.

In der Patientengruppe lag die Schulbildung zwischen 10 und 18 Jahren bei einem Mittelwert von $16,06 \pm 2,53$ Jahren und einem Median von 18,00 Jahren.

In der Kontrollgruppe betrug die Schulbildung zwischen 12 und 18 Jahren bei einem Mittelwert von $16,23 \pm 2,14$ Jahren und einem Median von 17,5 Jahren.

Zwischen Patienten- und Kontrollgruppe bestand bezüglich der Schulbildung kein signifikanter Unterschied ($n = 115$, $p = .918$ nach Mann-Whitney-U; $n = 115$, $p = .696$ im t-Test für unabhängige Stichproben).

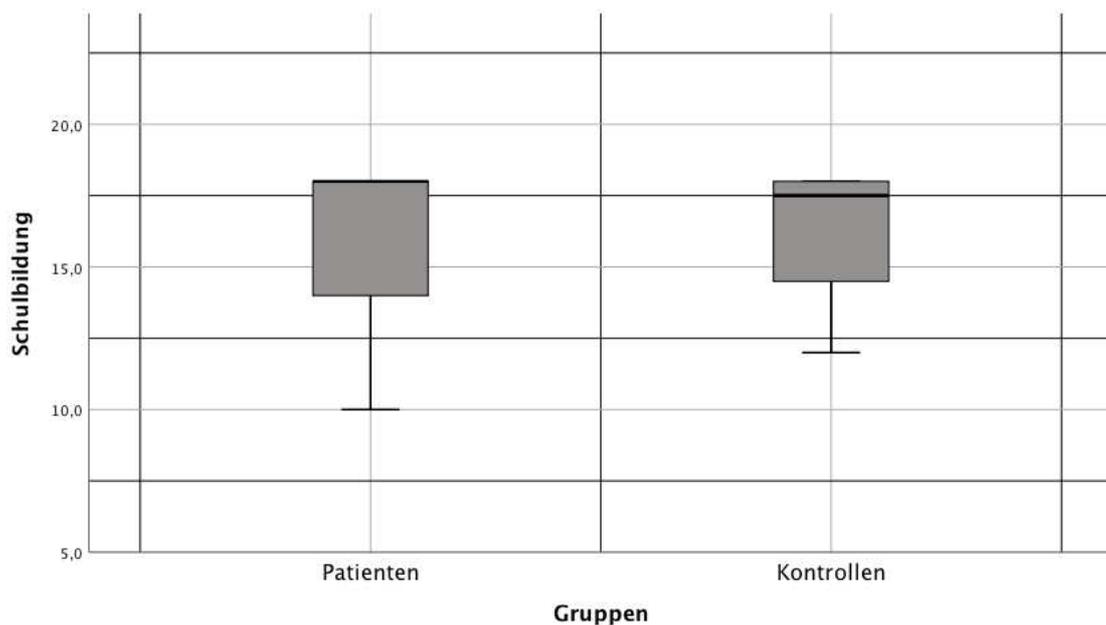


Abbildung 5: Gruppenvergleich - Schulbildung

Intelligenzquotient

Der Intelligenzquotient wurde mithilfe des jeweiligen Ergebnisses im Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest Typ B (MWT-B) berechnet.

In der Patientengruppe lag der Intelligenzquotient zwischen 88 und 145 bei einem Mittelwert von $114,99 \pm 14,90$ und einem Median von 118. In der Kontrollgruppe lag der Intelligenzquotient zwischen 93 und 143 bei einem Mittelwert von $114,38 \pm 13,38$ und einem Median von 112.

Zwischen der Patienten- und der Kontrollgruppe bestand hinsichtlich des Intelligenzquotienten kein signifikanter Unterschied ($n = 115$, $p = .809$ nach Mann-Whitney-U; $n = 115$, $p = .817$ im t-Test für unabhängige Stichproben).

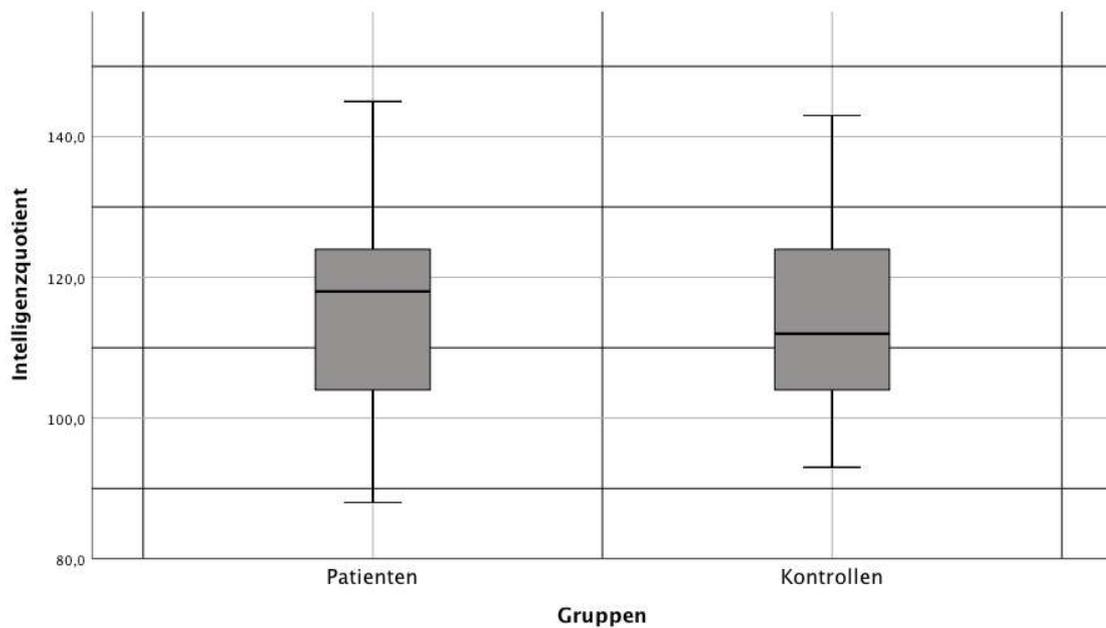


Abbildung 6: Gruppenvergleich - Intelligenzquotient

Händigkeit

Wie bereits erwähnt, wurde die Händigkeit anhand des Edinburgher Händigkeitinventars für die Patienten und Kontrollprobanden bestimmt.

Der daraus resultierende Lateralitätsquotient kann einen Zahlenwert zwischen -100 (alle Tätigkeiten werden mit der linken Hand ausgeführt) und +100 (alle Tätigkeiten werden mit der rechten Hand ausgeführt) annehmen. Rechtshändigkeit liegt ab einem Zahlenwert von +50 vor, Linkshändigkeit ab einem Zahlenwert von -40.¹⁰⁴

Der Lateralitätsquotient in der Patientengruppe ergab einen Mittelwert von $71,57 \pm 39,35$ und einen Median von 83,3. Somit waren die meisten an der Studie teilnehmenden Patienten rechtshändig. In der Kontrollgruppe lag der Lateralitätsquotient im Mittel bei $63,88 \pm 48,07$ und einem Median von 75, sodass die meisten Kontrollprobanden ebenfalls Rechtshänder waren.

Bezüglich der Händigkeit gab es zwischen Patienten- und Kontrollgruppe keinen signifikanten Unterschied ($n = 115$, $p = .484$ nach Mann-Whitney-U; $n = 115$, $p = .353$ im t-Test für unabhängige Stichproben).

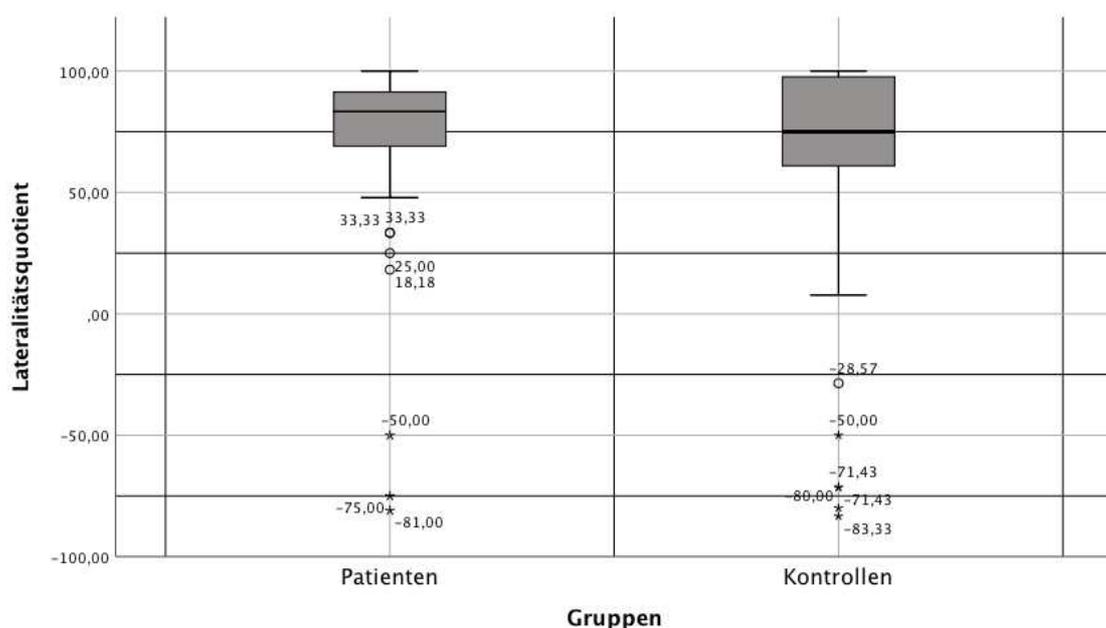


Abbildung 7: Gruppenvergleich - Lateralitätsquotient

Schulbildung der Eltern

Die Schulbildung der Eltern wurde für Kontroll- und Patientengruppe analog zur eigenen Schulbildungen anhand der gesamten Ausbildungsjahre, die Schul- und Berufsausbildungszeit (inklusive Studium) beinhalteten, bestimmt, wobei ausschließlich abgeschlossene Ausbildungen (oder Studienabschlüsse) zählten, bei einer maximalen Gesamtausbildungszeit von 18 Jahren. Väterlicherseits betrug die Schulbildung in der Patientengruppe zwischen 0 und 18 Jahren. Der Mittelwert lag bei $13,98 \pm 4,03$ Jahren, der Median bei 13 Jahren. Zwei Teilnehmer der Patientengruppe konnten zur väterlichen Schulbildung keine Angaben machen.

In der Kontrollgruppe lag die Schulbildung väterlicherseits zwischen 5 und 18 Jahren bei einem Mittelwert von $14,31 \pm 3,34$ Jahren und einem Median von 13 Jahren. Ein Teilnehmer aus der Kontrollgruppe konnte zur väterlichen Schulbildung keine Angaben machen.

Zwischen Patienten- und Kontrollgruppe bestand bezüglich der väterlichen Schulbildung kein signifikanter Unterschied ($n = 112$, $p = .769$ nach Mann-Whitney-U; $n = 112$, $p = .643$ im t-Test für unabhängige Stichproben).

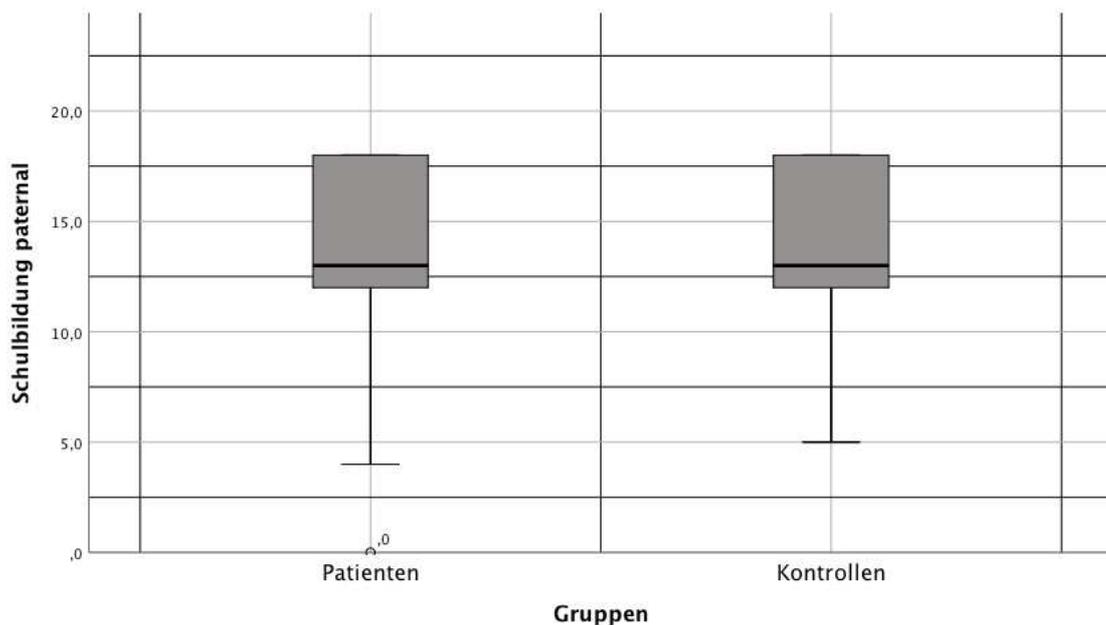


Abbildung 8: Gruppenvergleich – Schulbildung paternal

Mütterlicherseits betrug die Schulbildung in der Patientengruppe zwischen 4 und 18 Jahren, bei einem Mittelwert von $12,98 \pm 3,82$ Jahren und einem Median von 13 Jahren. Zwei Teilnehmer der Patientengruppe konnten zur mütterlichen Schulbildung keine Angaben machen.

In der Kontrollgruppe lag die Schulbildung mütterlicherseits zwischen 5 und 18 Jahren bei einem Mittelwert von $13,73 \pm 3,22$ Jahren und einem Median von 13 Jahren.

Zwischen Patienten- und Kontrollgruppe bestand bezüglich der mütterlichen Schulbildung kein signifikanter Unterschied ($n = 113$, $p = .248$ nach Mann-Whitney-U; $n = 113$, $p = .258$ im t-Test für unabhängige Stichproben).

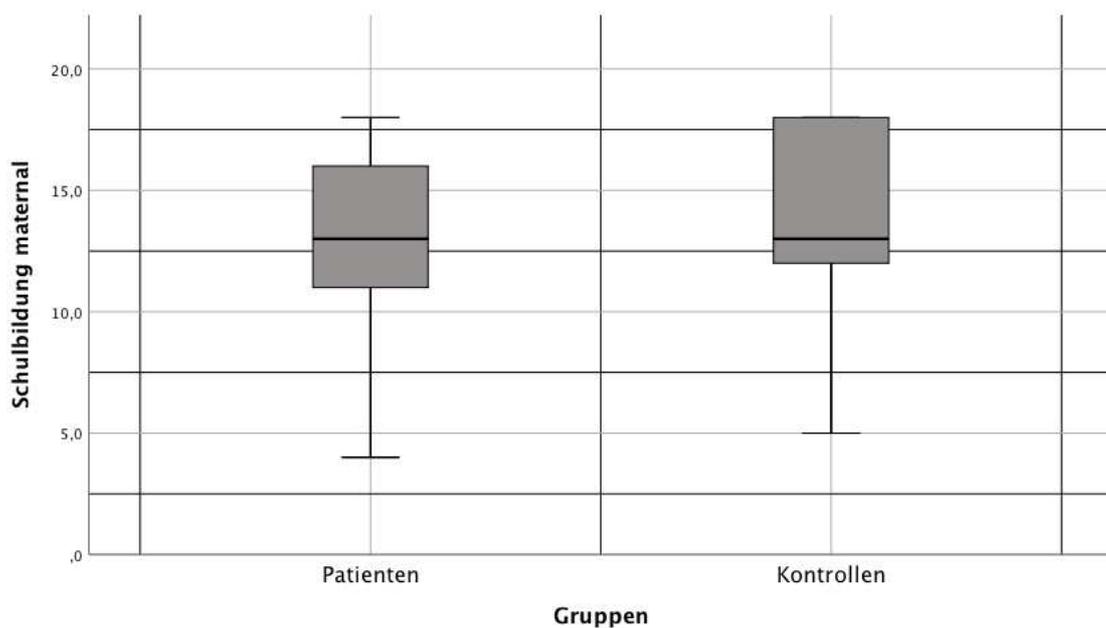


Abbildung 9: Gruppenvergleich – Schulbildung maternal

Zur Vereinfachung und besseren Darstellung wurde im Folgenden die jeweils höhere Zahl an Ausbildungsjahren pro Elternteil stellvertretend für die Schulbildung der Eltern genutzt.

Hiernach lag die Schulbildung der Eltern in der Patientengruppe zwischen 6 und 18 Jahren bei einem Mittelwert von $14,59 \pm 3,28$ Jahren und einem Median von 14,5 Jahren. Die Schulbildung der Eltern in der Kontrollgruppe betrug zwischen 7 und 18 Jahren bei einem Mittelwert von $14,82 \pm 3,07$ Jahren und einem Median von 15,0 Jahren. Ein Studienteilnehmer der Patientengruppe konnte weder zur väter-, noch zur mütterlichen Schulbildung Angaben machen. Entsprechend der vorausgegangenen Berechnungen bestand im Gruppenvergleich kein signifikanter Unterschied für die Schulbildung der Eltern ($n = 114$, $p = .653$ nach Mann-Whitney-U; $n = 114$, $p = .707$ im t-Test für unabhängige Stichproben).

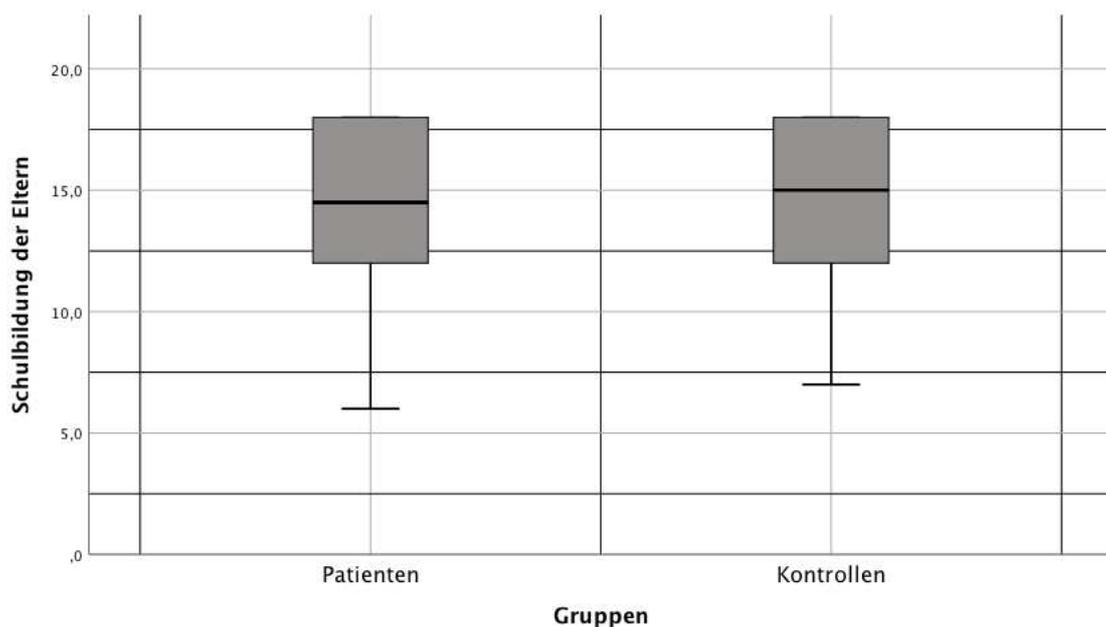


Abbildung 10: Gruppenvergleich – Schulbildung der Eltern

Rauchverhalten

In der Gruppe der Patienten mit bipolar affektiver Störung waren 20 Patienten (36,4%) Raucher und 35 Patienten (63,6%) Nichtraucher. Die Kontrollgruppe bestand aus 11 Rauchern (18,3%) und 49 Nichtrauchern (81,7%).

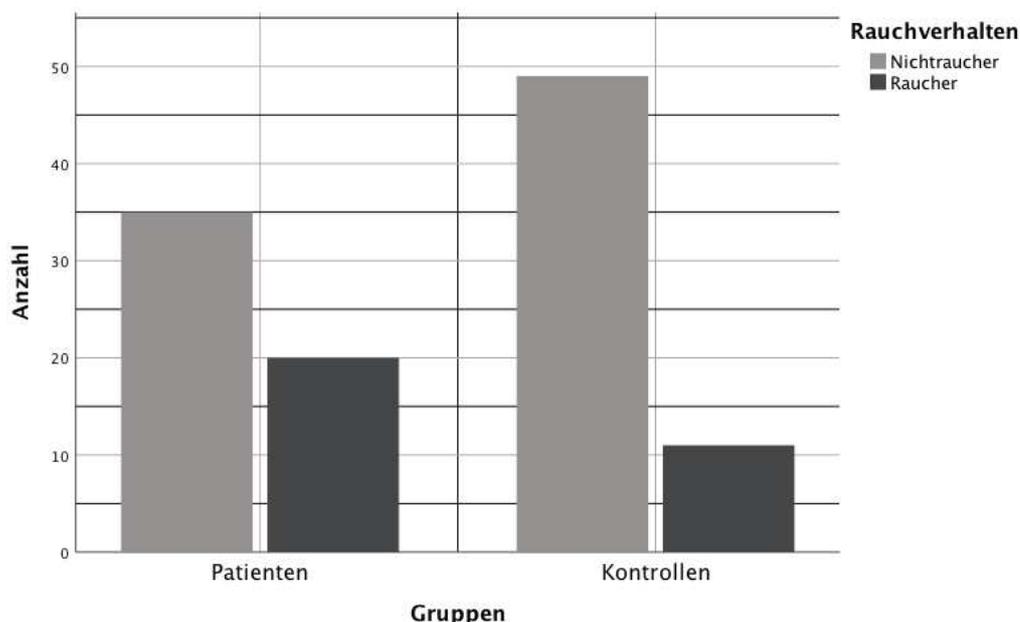


Abbildung 11: Gruppenvergleich - Rauchverhalten

Arbeitsgedächtniskapazität

Zur Berechnung der Arbeitsgedächtniskapazität wurde die Formel nach Pashler $K = N \times \left(\frac{H-F}{1-F} \right)$ genutzt¹⁰⁸, da es sich im Rahmen der Abrufphase um eine sogenannte „whole display recognition“ – Aufgabe handelte, also alle vier Kreise erneut eingeblendet wurden und die Studienteilnehmer dann entscheiden mussten, ob eine Farbveränderung von einem der Kreise vorlag.

Die Arbeitsgedächtniskapazität wurden für jede der insgesamt 60 Aufgaben für jeden Studienteilnehmer berechnet und im Anschluss der Mittelwert gebildet.

Bei vier vorliegenden Kreisen konnte somit eine Arbeitsgedächtniskapazität zwischen 1,33 und 4,00 erreicht werden.

In der Patientengruppe lag die Arbeitsgedächtniskapazität zwischen 1,79 und 4,00 bei einem Mittelwert von $3,33 \pm 0,53$ und einem Median von 3,47. In der Kontrollgruppe hingegen betrug die Arbeitsgedächtniskapazität zwischen 2,50 und 4,00 bei einem Mittelwert von $3,57 \pm 0,39$ und einem Median von 3,61.

Zwischen Patienten- und Kontrollgruppe bestand bezüglich der Arbeitsgedächtniskapazität ein signifikanter Unterschied ($n = 115$, $p = .015$ nach Mann-Whitney-U; $n = 115$, $p = .008$ im t-Test für unabhängige Stichproben). Die Effektstärke¹⁰⁹ lag bei $r = .23$ und entspricht einem schwachen Effekt.

Somit weisen Patienten, die an einer bipolar affektiven Störung leiden, eine signifikant geringere Arbeitsgedächtniskapazität auf als psychisch gesunde Probanden.

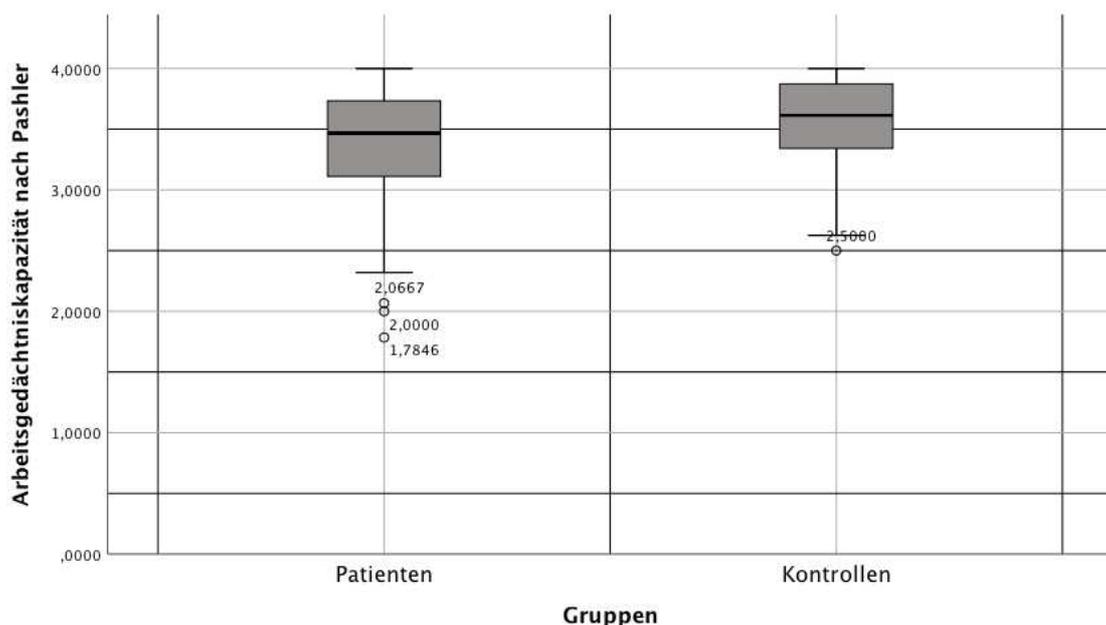


Abbildung 12: Gruppenvergleich – Arbeitsgedächtniskapazität nach Pashler

Korrelationen mit der Arbeitsgedächtniskapazität

Alter

In der Patientengruppe korrelierte das Alter signifikant negativ mit der Arbeitsgedächtniskapazität ($r_s = -.306$, $p = .023$, $n = 55$). Es handelte sich hierbei um einen mittleren Effekt nach Cohen. Auch in der Kontrollgruppe korrelierte das Alter signifikant negativ mit der Arbeitsgedächtniskapazität ($r_s = -.543$, $p < ,001$, $n = 60$). Der Effekt nach Cohen war stark.

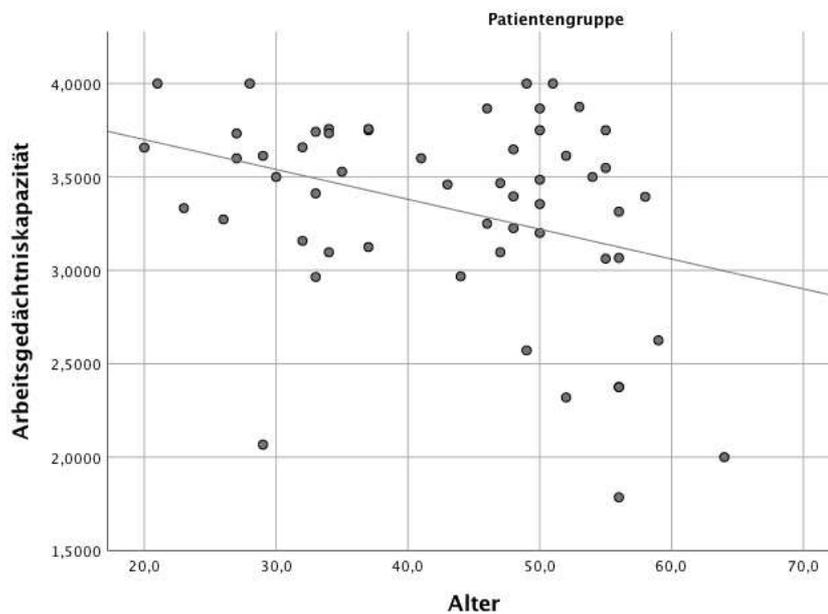


Abbildung 13: Korrelation – Alter – Arbeitsgedächtniskapazität (Patientengruppe)

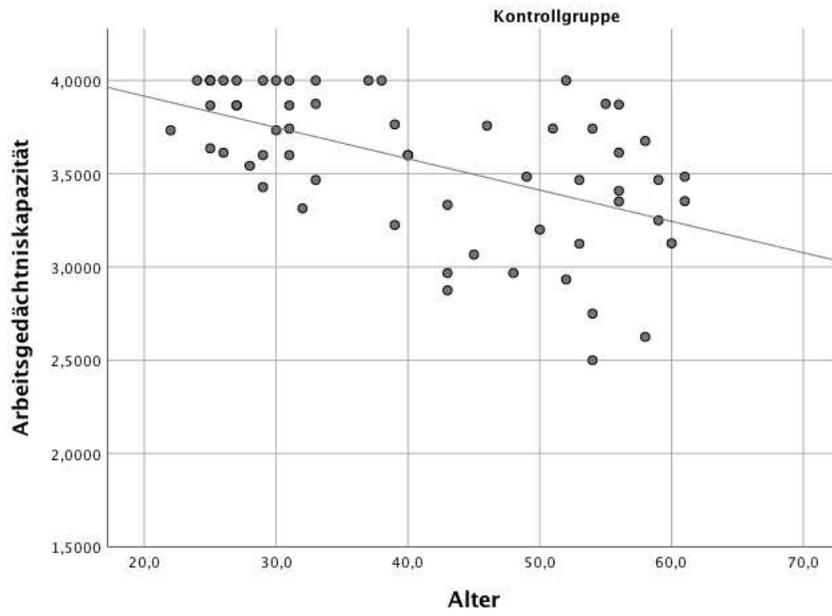


Abbildung 14: Korrelation – Alter – Arbeitsgedächtniskapazität (Kontrollgruppe)

Intelligenzquotient

Weder in der Patienten- ($p = .898$), noch in der Kontrollgruppe ($p = .687$) konnte eine signifikante Korrelation zwischen dem Intelligenzquotienten und der Arbeitsgedächtniskapazität berechnet werden.

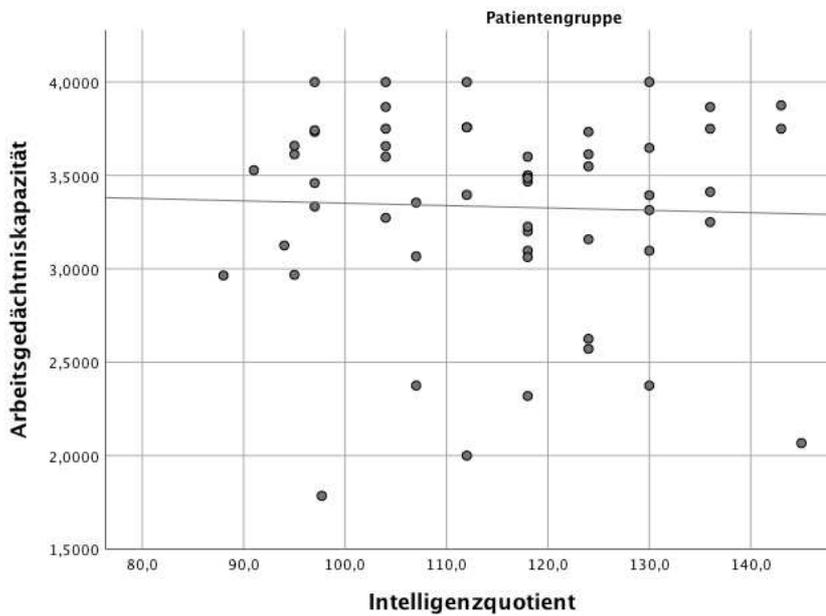


Abbildung 15: Korrelation – Intelligenzquotient – Arbeitsgedächtniskapazität (Patientengruppe)

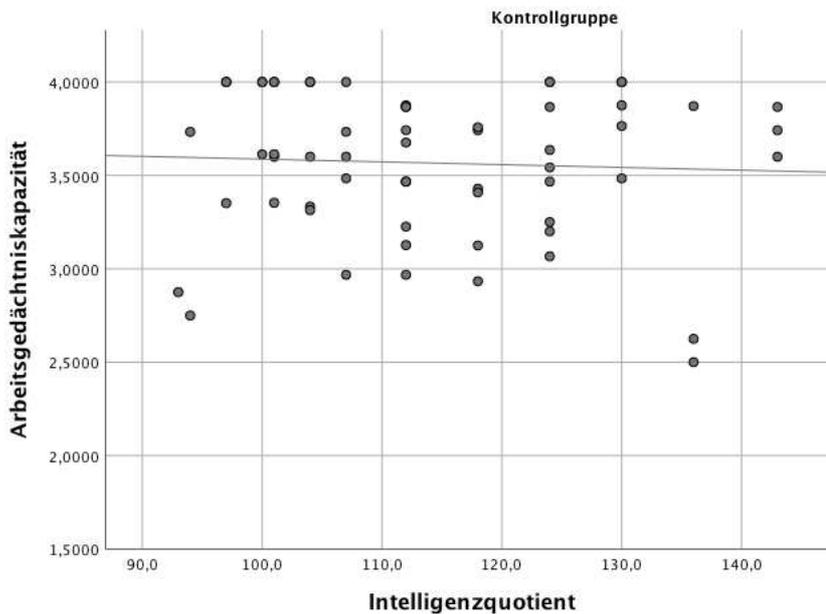


Abbildung 16: Korrelation – Intelligenzquotient – Arbeitsgedächtniskapazität (Kontrollgruppe)

Schulbildung

In der Patientengruppe korrelierte die Anzahl der Ausbildungsjahre signifikant positiv mit der Arbeitsgedächtniskapazität ($r_s = .361$, $p = .007$, $n = 55$). Es handelte sich um einen mittleren Effekt nach Cohen.

In der Kontrollgruppe korrelierte die Anzahl der Ausbildungsjahre ebenfalls signifikant positiv mit der Arbeitsgedächtniskapazität ($r_s = .299$, $p = .020$, $n = 60$). Es lag ebenfalls ein mittlerer Effekt vor.

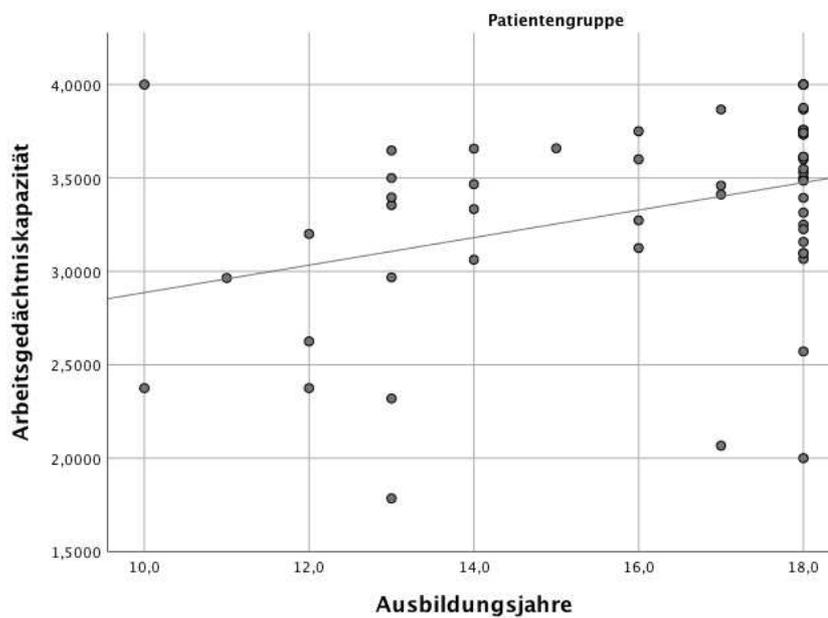


Abbildung 17: Korrelation – Ausbildungsjahre – Arbeitsgedächtniskapazität (Patientengruppe)

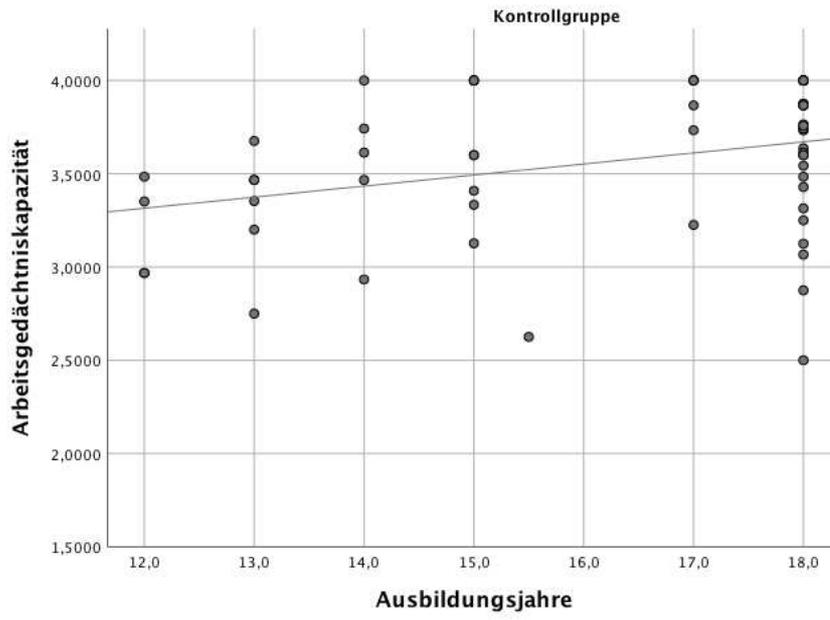


Abbildung 18: Korrelation – Ausbildungsjahre – Arbeitsgedächtniskapazität (Kontrollgruppe)

Schulbildung der Eltern

Sowohl in der Patientengruppe ($r_s = .297$, $p = .029$, $n = 55$), als auch in der Kontrollgruppe ($r_s = .288$, $p = .026$, $n = 60$) korrelierte die Anzahl der Ausbildungsjahre der Eltern signifikant positiv mit der Anzahl der Ausbildungsjahre der Studienteilnehmer. Es handelte sich jeweils um einen mittleren Effekt nach Cohen.

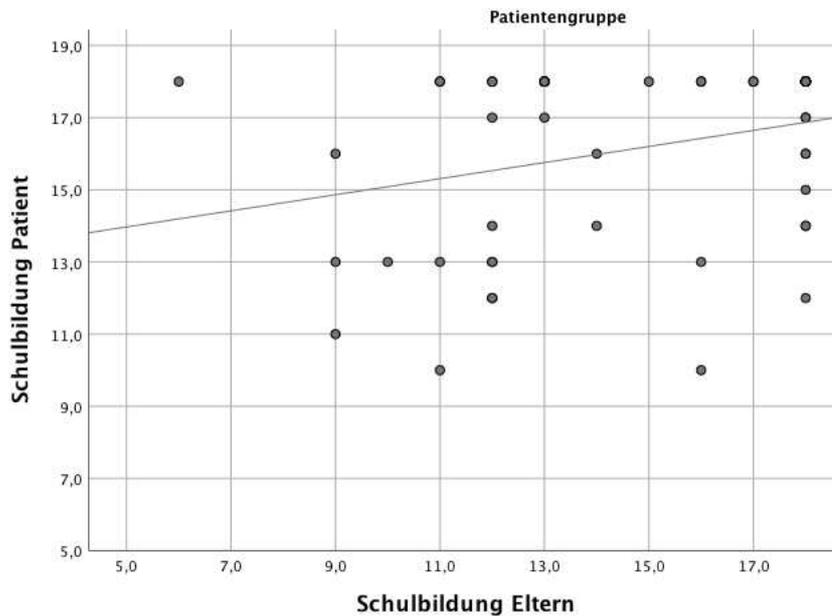


Abbildung 19: Korrelation – Schulbildung der Eltern – Schulbildung Patient (Patientengruppe)

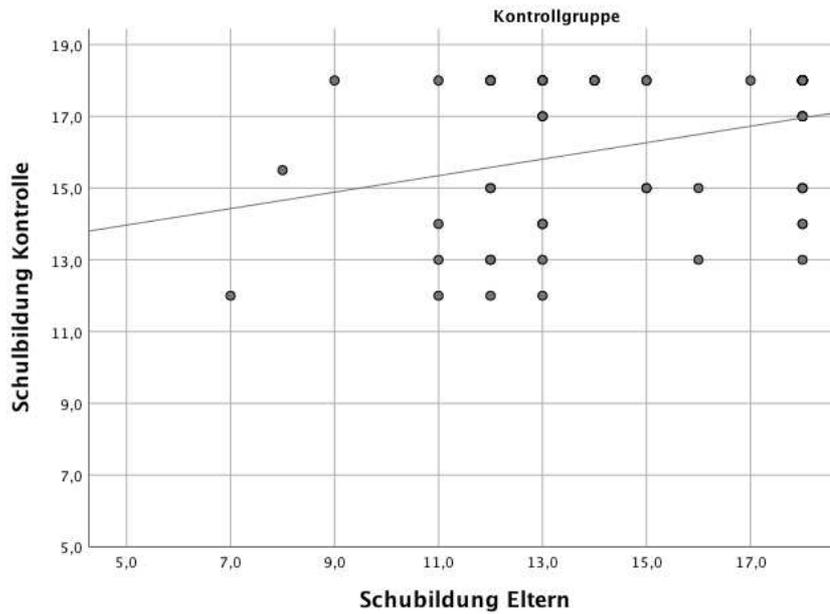


Abbildung 20: Korrelation – Schulbildung der Eltern – Schulbildung Proband (Kontrollgruppe)

Ebenso korrelierte die Schulbildung der Eltern signifikant positiv mit der Arbeitsgedächtniskapazität der Studienteilnehmer, sowohl in der Patientengruppe ($r_s = .291, p = .033, n = 55$), als auch in der Kontrollgruppe ($r_s = .357, p = .005, n = 60$). Es lag jeweils ein mittlerer Effekt vor.

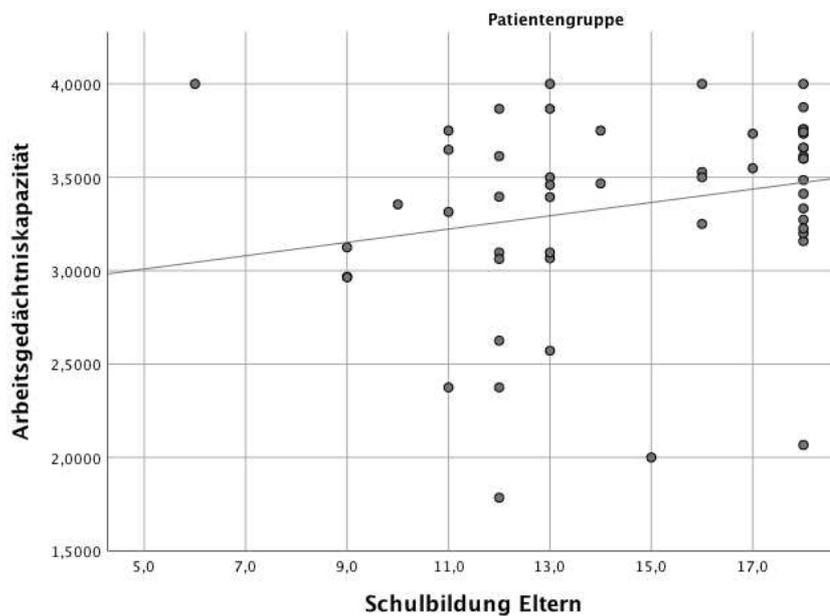


Abbildung 21: Korrelation – Schulbildung der Eltern – Arbeitsgedächtniskapazität (Patientengruppe)

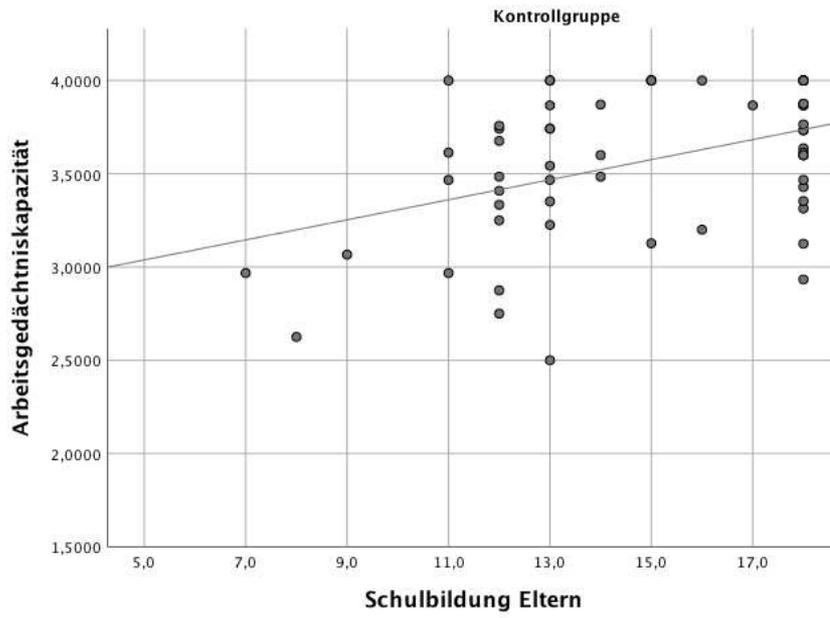


Abbildung 22: Korrelation – Schulbildung der Eltern – Arbeitsgedächtniskapazität (Kontrollgruppe)

Händigkeit

Die Händigkeit, gemessen anhand des Lateralitätsquotienten (Oldfield, 1971), korrelierte weder in der Patienten- ($p = .472$) noch in der Kontrollgruppe ($p = .453$) signifikant mit der Arbeitsgedächtniskapazität.

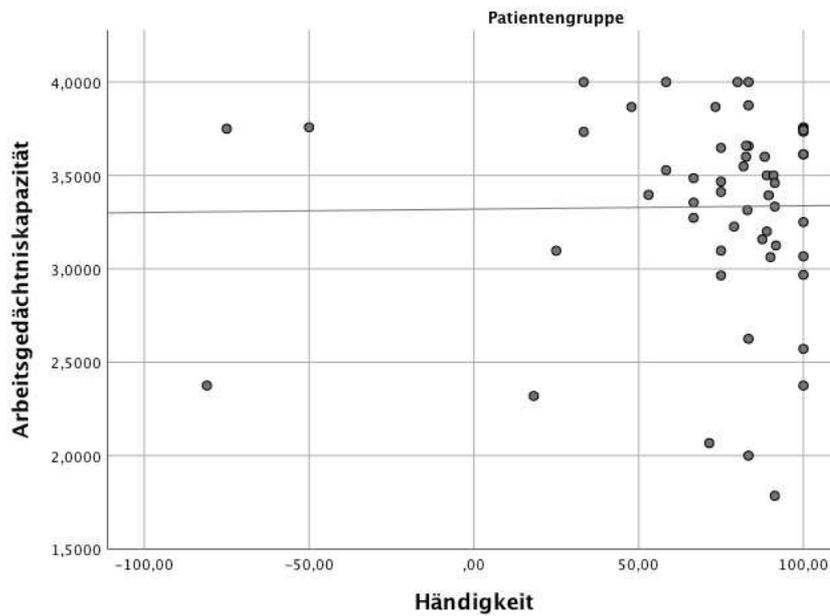


Abbildung 23: Korrelation – Händigkeit – Arbeitsgedächtniskapazität (Patientengruppe)

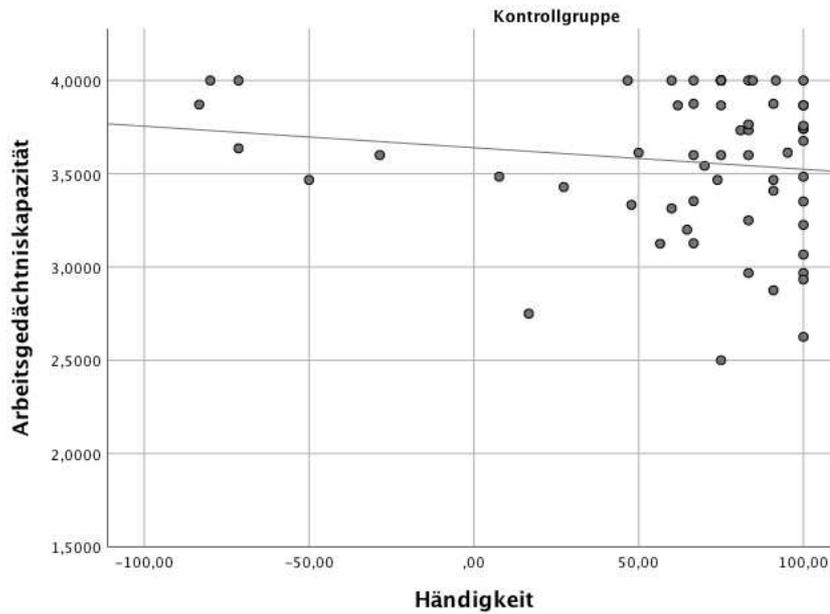


Abbildung 24: Korrelation – Schulbildung der Eltern – Arbeitsgedächtniskapazität (Kontrollgruppe)

Patientenspezifische Korrelationen mit der Arbeitsgedächtniskapazität

Erkrankungsdauer

Die Erkrankungsdauer lag in der Patientengruppe zwischen einem und 20 Jahren bei einem Mittelwert von $3,75 \pm 3,50$ Jahren und einer medianen Erkrankungsdauer von 3,00 Jahren.

Die Erkrankungsdauer korrelierte signifikant negativ mit der Arbeitsgedächtniskapazität ($r_s = -.307$, $p = .023$, $n = 55$). Die Effektstärke lag im mittleren Bereich.

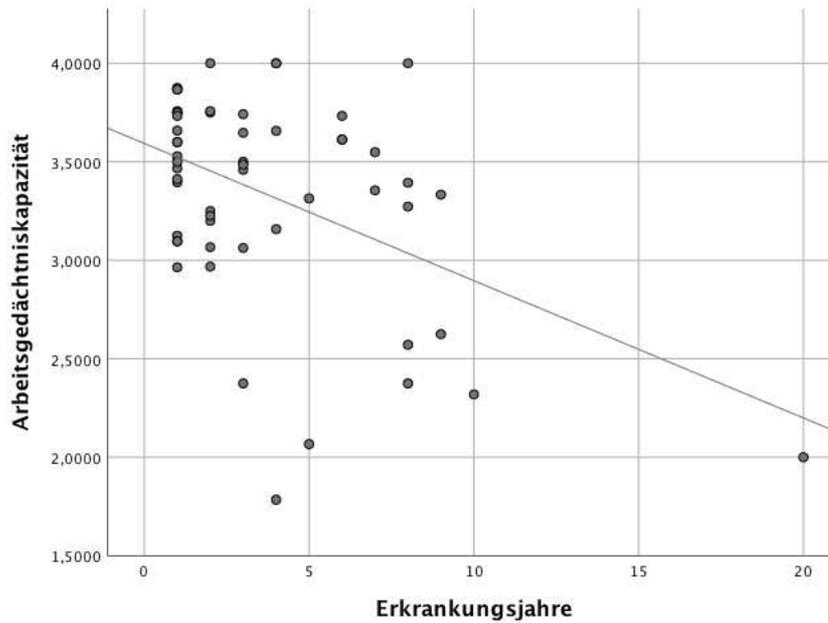


Abbildung 25: Korrelation – Erkrankungsjahre – Arbeitsgedächtniskapazität (Patientengruppe)

Stattgehabte Krankheitsepisode mit psychotischen Symptomen

25 der 55 an der Studie teilnehmenden Patienten gaben an, im Rahmen ihrer bipolar affektiven Erkrankung bereits eine Krankheitsepisode mit psychotischen Symptomen erlebt zu haben. Zur Berechnung des Zusammenhangs zwischen stattgehabter Episode und Arbeitsgedächtniskapazität wurde der Eta-Koeffizient bestimmt, der 0,037 betrug. Es ließen sich somit nur 0,14% der Varianz der Arbeitsgedächtniskapazität durch das Vorhandensein einer Krankheitsepisode mit psychotischen Symptomen erklären. Es bestand somit kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer solchen Krankheitsepisode und der Arbeitsgedächtniskapazität ($p = .789$).

Fremdbeurteilungsskalen (MADRS, YMRS)

Die Fremdbeurteilungsskalen MADRS und YMRS wurden zur Ermittlung der Stimmungslage der Patienten herangezogen. Als Cut-Off-Werte wurden jeweils erreichte Punktzahlen >10 definiert, um zu gewährleisten, dass die Patienten zum Zeitpunkt der Testung remittiert waren.

Bezüglich der Skala MADRS wurden Punktzahlen zwischen 0 und 10 erreicht bei einem Mittelwert von $3,49 \pm 2,96$ und einer medianen Punktzahl von 3,00 Punkten. Mithilfe der YMRS wurden ebenfalls Punktzahlen zwischen 0 und 10 erreicht bei einem Mittelwert von $1,75 \pm 2,20$ und einer medianen Punktzahl von 1,00.

Es konnten für keine der in den beiden Fremdbeurteilungsskalen erreichten Punktzahlen signifikante Korrelationen mit der Arbeitsgedächtniskapazität berechnet werden (MADRS: $p = .094$; YMRS: $p = .729$).

Medikation

Stimmungsstabilisierer: Lithium

Zum Zeitpunkt der Testung wurden 26 Patienten mit Lithium behandelt. Die Dosierung lag zwischen 450 mg und 2500 mg und betrug im Mittel $1050 \pm 420,24$ mg bei einer medianen Dosierung von 1000 mg.

Zwischen der Lithiumdosierung und der Arbeitsgedächtniskapazität konnte keine signifikante Korrelation berechnet werden ($p = .713$).

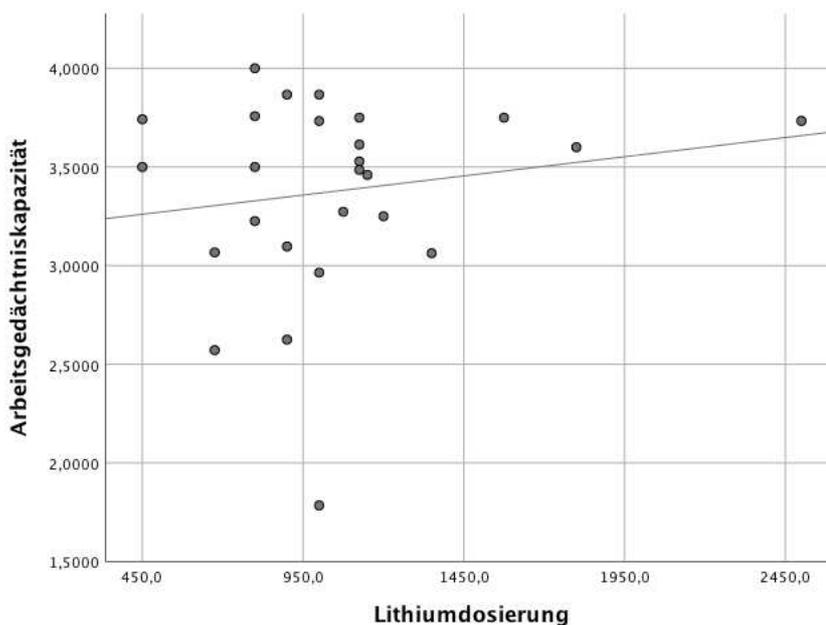


Abbildung 26: Korrelation – Lithiumdosierung – Arbeitsgedächtniskapazität (Patientengruppe)

Weitere Stimmungsstabilisierer

Insgesamt wurden 17 Patienten mit Stimmungsstabilisierern behandelt. Ein Patient war unter Carbamazepintherapie. 7 Patienten erhielten Valproinsäure in einer Dosierung zwischen 450 und 2100 mg. Der Mittelwert betrug $1071,43 \pm 597,12$ mg, der Median 900 mg. 9 Patienten nahmen zum Zeitpunkt der Testung Lamotrigin in einer Dosierung zwischen 50 und 250 mg ein bei einer mittleren Dosierung von $172,22 \pm 75,46$ mg. Der Median betrug 200 mg. Die Lamotrigin Dosierung eines Patienten blieb unbekannt.

Sowohl für die Valproinsäure- ($r_s = -.607$, $p = .148$, $n = 7$), als auch für die Lamotrigin Dosierung ($r_s = -.395$, $p = .292$, $n = 9$) bestand eine negative, jedoch keine signifikante Korrelation mit der Arbeitsgedächtniskapazität.

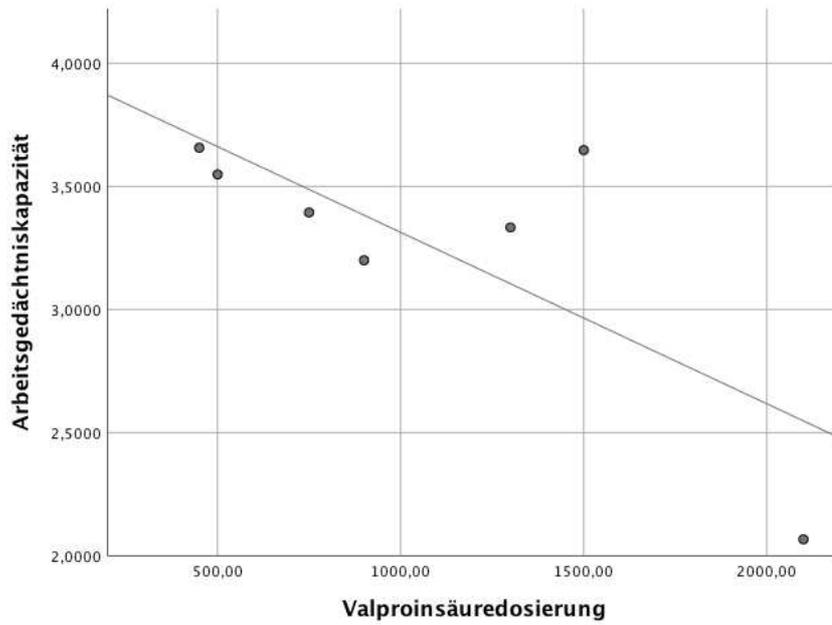


Abbildung 27: Korrelation – Valproinsäuredosierung – Arbeitsgedächtniskapazität (Patientengruppe)

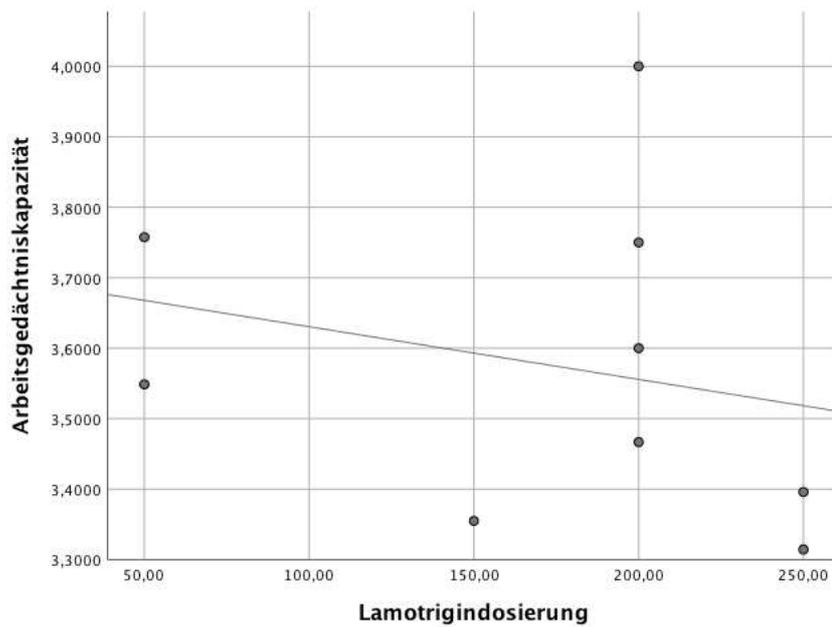


Abbildung 28: Korrelation – Lamotrigindosierung – Arbeitsgedächtniskapazität (Patientengruppe)

Antipsychotika

27 Patienten wurden zum Zeitpunkt der Testung mit einem oder mehreren Antipsychotika (atypische und typische Antipsychotika) therapiert. Bei Vorliegen verschiedener Präparate und Dosierungen wurde zur besseren Übersicht jeweils die Olanzapinäquivalenzdosis¹¹⁰ für jedes Antipsychotikum mit Hilfe eines auf 1 mg Olanzapin definierten, individuellen Wichtungsfaktors berechnet. Somit konnte eine übersichtliche Zusammenfassung der einzelnen Präparate erfolgen, die im weiteren Verlauf mit der Arbeitsgedächtniskapazität korreliert wurde.

Die berechnete Olanzapinäquivalenzdosis betrug zwischen 1,35 mg und 26,10 mg. Der Mittelwert lag bei $8,83 \pm 6,80$ mg, der Median bei 6,75 mg. Zwischen der Olanzapinäquivalenzdosis und der Arbeitsgedächtniskapazität konnte eine negative, jedoch nicht signifikante Korrelation ermittelt werden ($r_s = -.218, p = .274, n = 27$).

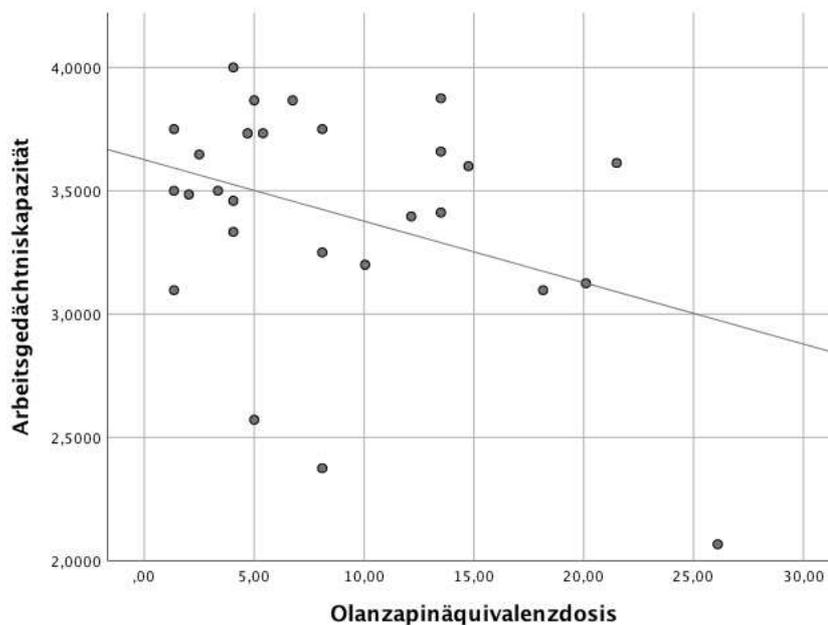


Abbildung 29: Korrelation – Olanzapinäquivalenzdosis – Arbeitsgedächtniskapazität (Patientengruppe)

Antidepressiva

Zum Zeitpunkt der Testung standen 19 Patienten unter antidepressiver Medikation. Aufgrund der Vielfalt an medizinischen Präparaten wurde analog zum Vorgehen bezüglich der antipsychotischen Medikation die Fluoxetinäquivalenzdosis¹¹¹ herangezogen. Hierbei handelt es sich um eine auf 40 mg Fluoxetin bezogene, für bestimmte Antidepressiva errechenbare Äquivalenzdosis zur Verbesserung der Vergleichbarkeit von Präparaten verschiedener Substanzklassen. Da Citalopram in der Studie von Hayasaka und Kollegen nicht berücksichtigt wurde, mussten zwei Studienteilnehmer für die weiteren Berechnungen ausgeschlossen werden.

Die errechnete Fluoxetinäquivalenzdosen lagen zwischen 17,25 und 80,40 mg. Der Mittelwert betrug $43,94 \pm 21,61$ mg, der Median 34,50 mg. Zwischen der Fluoxetinäquivalenzdosis und der Arbeitsgedächtniskapazität konnte eine nicht signifikante Korrelation ermittelt werden ($r_s = -0,349$, $p = 0,170$, $n = 17$).

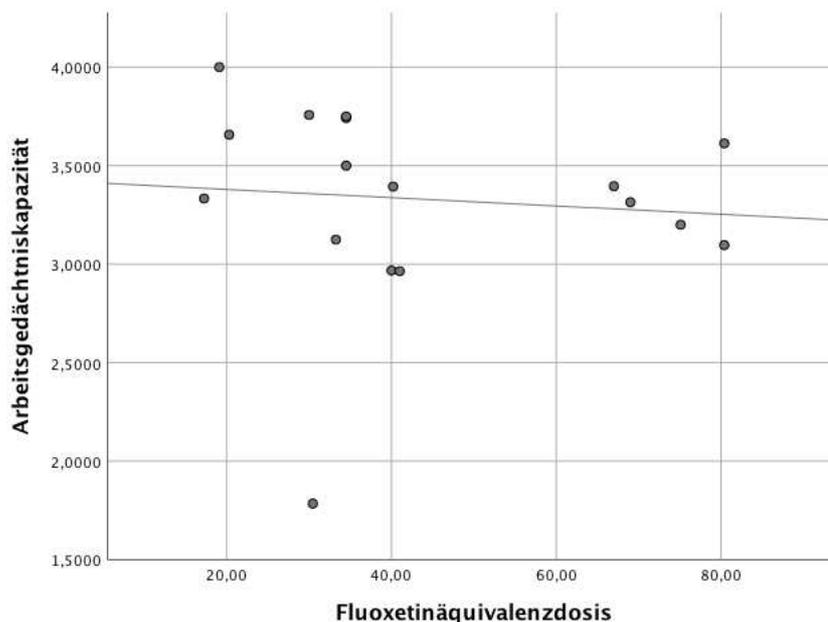


Abbildung 30: Korrelation – Fluoxetinäquivalenzdosis – Arbeitsgedächtniskapazität (Patientengruppe)

Diskussion

Ein intaktes Arbeitsgedächtnis ermöglicht es, Informationen, z.B. visuellen oder verbalen Ursprungs temporär zu speichern, zu manipulieren und weiterzuverarbeiten. Es bildet die Grundlage des Lernens, des Begreifens und des Verstehens von Sprache⁶⁵ und somit die Grundlage des tagtäglichen Funktionierens.

Beeinträchtigungen des Arbeitsgedächtnisses sind mit schlechten (Arbeits-) Leistungen, eingeschränkter zwischenmenschlicher Kommunikation, niedrigerem gesellschaftlichem Funktionsniveau und Arbeitslosigkeit vergesellschaftet^{112,113} und somit folgenschwer.

Psychiatrische Erkrankungen aus dem schizophrenen Spektrum oder auch das Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom (ADHS) gehen gehäuft mit kognitiven Beeinträchtigungen einher. Auch die bipolare affektive Störung zählt zu den psychiatrischen Erkrankungen, die mit kognitiver Beeinträchtigung assoziiert sind.

Das Ziel der Studie war es, darzustellen, dass kognitive Einschränkungen von Patienten, die an einer bipolaren affektiven Störung leiden, unter den exekutiven Funktionen insbesondere das Arbeitsgedächtnis betreffen und diese auch in euthymer Stimmungslage zu erfassen sind.

Hierzu wurde mittels einer Aufgabe zur Farbveränderung vier verschiedener Kreise, die um ein zentral platziertes, schwarzes Kreuz angeordnet waren, das visuelle Arbeitsgedächtnis anhand der Merkfähigkeit der Patienten, deren euthyme Stimmungslage mit den Ratingskalen MADRS und YMRS bestätigt wurde, im Vergleich zu einer Gruppe gesunder Kontrollprobanden, die mit der Patientengruppe in den Faktoren Alter, Geschlechterverteilung, prämorbidem Intelligenz, Schulbildung und Händigkeit vergleichbar war, überprüft.

Die Ergebnisse ergaben eine signifikant geringere Arbeitsgedächtniskapazität in der Gruppe der remittierten Patienten mit bipolarer affektiver Störung im Vergleich zur Kontrollgruppe gesunder Probanden. Für die Patienten sind entsprechende Defizite in den Bereichen Auffassungsgabe, speichern von Informationen im Langzeitgedächtnis, logisches Denken, Kreativität, Zahlen-, Sprachverständnis und Konzentration und somit insgesamt einem im Vergleich zu Gesunden niedrigen psychosozialen Funktionsniveau als Konsequenz zu

erwarten. Somit handelt es sich bei Vorliegen einer reduzierten Arbeitsgedächtniskapazität um eine bedeutsame kognitive Einschränkung.

Arbeitsgedächtniskapazität: Interpretation des Hauptbefundes

Die Untersuchung der Arbeitsgedächtniskapazität als Objektivierung kognitiver Beeinträchtigungen ist neurowissenschaftlich ausreichend untersucht und belegt.⁸² Insbesondere kommen Aufgaben zur Änderungslokalisierung wie in der vorliegenden Arbeit zur Anwendung, bei der, wie an anderer Stelle bereits erwähnt, spezifische Elemente in Erinnerung gehalten werden müssen und nach Ablauf weniger Sekunden abgefragt werden. Hierbei kann sich ein Element zwischenzeitlich geändert haben, was durch den Probanden entsprechend angezeigt werden soll.

Messungen zur visuellen Arbeitsgedächtniskapazität wurden insbesondere bei Patienten mit Schizophrenie in hohem Umfang durchgeführt^{114,115}, entsprechend wurde eine reduzierte Arbeitsgedächtniskapazität bereits als ein charakteristisches Merkmal und als Therapieziel definiert.

Dass kognitive Einschränkungen bei Patienten mit bipolarer affektiver Störung ebenfalls das Arbeitsgedächtnis betreffen müssen, wurde in einigen Studien anhand von Testungen des räumlichen Arbeitsgedächtnisses beschrieben, die visuelle Arbeitsgedächtniskapazität an sich wurde jedoch meist nicht herangezogen oder berechnet.¹¹⁶

Es existiert eine große multizentrische Studie, die die visuelle Arbeitsgedächtniskapazität bei Patienten mit bipolarer affektiver Störung im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden untersucht hat.¹¹⁷ Hierbei wurden jedoch nur Patienten mit einer Bipolar I-Störung mit stattgehabter Psychose berücksichtigt und mit schizophrenen Patienten sowie Patienten mit schizoaffektiver Störung verglichen. Als Ergebnis konnte eine reduzierte visuelle Arbeitsgedächtniskapazität bei allen Patientengruppen im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden gefunden werden. Darüberhinaus wurde eine Einschränkung der visuellen Arbeitsgedächtniskapazität bei Patienten mit Bipolar I-Störung und psychotischer Episode als ähnlich ausgeprägt beschrieben wie bei Patienten mit Schizophrenie.

Eine Studie, die Patienten mit bipolarer affektiver Störung in euthymer Stimmungslage mit und ohne stattgehabte Krankheitsepisode mit psychotischen Symptomen explizit hinsichtlich ihrer visuellen Arbeitsgedächtniskapazität untersucht und mit einer Gruppe gesunder Kontrollprobanden vergleicht, existiert bislang nicht. Der im Rahmen der vorliegenden Arbeit erbrachte Nachweis einer reduzierten visuellen Arbeitsgedächtniskapazität bei Patienten mit bipolarer affektiver Störung in euthymer Stimmungslage ist dennoch passend zu Befunden aus vorangegangenen Studien, die persistierende kognitive Einschränkungen bei diesen Patienten bereits nachweisen konnten.^{94,118-120}

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit stehen jedoch der zuvor erwähnten Studie von Gold und Kollegen gegenüber, da die vorliegende Arbeit keine Unterschiede in der Arbeitsgedächtniskapazität bei Patienten mit bipolarer affektiver Störung und stattgehabter psychotischer Episode im Vergleich zu Patienten mit bipolarer affektiver Störung ohne stattgehabte psychotische Episode aufgezeigt hat, was im weiteren Verlauf noch diskutiert werden wird.

Die Ursachen und Mechanismen für eine reduzierte Arbeitsgedächtniskapazität sind weiterhin unklar. Eine wesentliche Rolle könnte die Aufmerksamkeitskontrolle bei Patienten mit bipolarer affektiver Störung sein, da die Aufmerksamkeit entscheidend dafür zu sein scheint, was im Arbeitsgedächtnis gespeichert wird. Die Aufmerksamkeitskontrolle scheint somit eine Filterfunktion darzustellen¹²¹, eine reduzierte Arbeitsgedächtniskapazität würde demnach eine Aufmerksamkeitsstörung bedeuten. Eine weitere mögliche Ursache, die bislang nicht für Patienten mit bipolarer affektiver Störung, jedoch bei schizophrenen Patienten nachgewiesen wurde, ist die Beeinträchtigung der adäquaten Aufrechterhaltung der Arbeitsgedächtnisinhalte¹²², die ebenso zu einer reduzierten Arbeitsgedächtniskapazität beitragen kann und in Zukunft weiter untersucht werden sollte.

Entsprechend der bedeutsamen kognitiven Einschränkung, die die reduzierte Arbeitsgedächtniskapazität bedingt, ist die Notwendigkeit prokognitiver therapeutischer Interventionen, wie zum Beispiel die kognitive Remediation, entscheidend zur Verbesserung der Kognition in ihren Hauptpunkten (Aufmerksamkeit, Gedächtnis und exekutive Funktionen) durch Anwendung neurokognitiver Strategien und Techniken. Darüber hinaus ist es essentiell, den Einfluss medikamentöser Therapieoptionen zur Behandlung der bipolaren

affektiven Störung auf prokognitive Wirkungen zu untersuchen, um einen ganzheitlichen Behandlungserfolg zu erzielen.

Alter

Sowohl in der Patienten-, als auch in der Kontrollgruppe korrelierte das Alter signifikant negativ mit der Arbeitsgedächtniskapazität.

Dass mit fortschreitendem Alter die Arbeitsgedächtnisleistung abnimmt, konnte in Studien bereits mehrfach nachgewiesen werden. Physiologisches Altern ist mit strukturell-anatomischen Veränderungen, wie Abnahme des Hirnvolumens, des zerebralen Blutflusses und des Hirnmetabolismus und damit einhergehend auch mit funktionell-kognitiven Veränderungen assoziiert.^{123,124} Ursächlich sind vorrangig die vor allem betroffenen frontal gelegenen Hirnareale. Dadurch bedingt finden sich vor allem Defizite im Bereich der Verarbeitungsgeschwindigkeit, der Aufmerksamkeit und der Arbeitsgedächtniskapazität.¹²³

In der Literatur finden sich mehrere Studien, die eine Reduktion der Arbeitsgedächtniskapazität bei fortschreitendem Alter dokumentieren.^{125,126}

Mithilfe bildgebender Untersuchungen konnte herausgefunden werden, dass bei gesunden, jüngeren Probanden zwischen 18 bis 30 Jahren im Vergleich zu gesunden, älteren Probanden ab 60 Jahren und älter während der Enkodierungsphase von Aufgaben, die das Arbeitsgedächtnis beanspruchen, unterschiedliche funktionelle Hirnstrukturen aktiviert werden. Während bei verbalen Arbeitsgedächtnisaufgaben bei jüngeren Probanden der linke präfrontale Kortex und während visuell-räumlicher Arbeitsgedächtnisaufgaben vermehrt der rechte präfrontale Kortex aktiviert wurde, wurden bei älteren Probanden unabhängig von der Art der Arbeitsgedächtnisaufgabe immer der präfrontale Kortex auf beiden Seiten aktiviert.^{127,128} Die beidseitige Aktivierung des präfrontalen Kortex bei Älteren gilt als kompensatorische Nutzung mehrerer neuronaler Netzwerke, möglicherweise aufgrund zunehmender Inaktivität spezialisierter Hirnabschnitte wie z.B. medialer Temporalregionen im Vergleich zu Jüngeren. Dies könnte einen insgesamt höheren Ressourcenverbrauch des gealterten Gehirns bedeuten.

Eine weitere Erklärung für die Abnahme der Arbeitsgedächtniskapazität im Alter stellt die zunehmend eingeschränkte Inhibitionsfähigkeit bezüglich irrelevanter Informationen dar.¹²⁵ Eine regelrechte Inhibitionsfähigkeit ermöglicht es, zwischen relevanten und irrelevanten Informationen zu unterscheiden. Daher scheint eine eingeschränkte Inhibitionsfähigkeit mit erhöhter Ablenkung assoziiert zu sein.¹²⁹

Intelligenzquotient

In der Patienten- und der Kontrollgruppe ließ sich jeweils keine Korrelation zwischen dem mittels MWT-B ermittelten Intelligenzquotienten und der erzielten Arbeitsgedächtniskapazität nachweisen. Bezüglich der Intelligenz besteht bislang keine einheitliche, allgemeingültige Definition. Zwar findet man in der Literatur mehrere Intelligenztheorien, die sich diesem Thema nähern. Ein allgemeingültiges Modell existiert allerdings nicht. Daher werden die wichtigsten Intelligenzmodelle im Folgenden erläutert.

Zwei-Faktoren-Theorie von Spearman

Nach der Zwei-Faktoren-Theorie von Spearman bestehen ein Faktor für allgemeine Intelligenz, der sogenannte g-Faktor sowie weitere, spezifische Intelligenzfaktoren, die sogenannten s-Faktoren.

Der g-Faktor wird als ein genereller Faktor verstanden, der alle Leistungsbereiche beeinflusst. Die s-Faktoren sind dem g-Faktor untergeordnet und determinieren die Leistung in bestimmten Bereichen, wie z.B. beim Lösen mathematischer Aufgaben sowie bei räumlichen oder verbalen Problemstellungen.¹³⁰

Zwei-Faktoren-Modell von Cattell

Die von Spearman entwickelte hierarchische Theorie eines generellen Intelligenzfaktors und den untergeordneten spezifischen Faktoren war die Grundlage des Zwei-Faktoren-Modells von Cattell. Er beschrieb ein Modell, bestehend aus zwei generellen Intelligenzfaktoren, die keine hierarchische Anordnung besitzen, jedoch unterschiedliche Intelligenzbereiche umfassen: die

kristalline Intelligenz und die fluide Intelligenz.

Unter der kristallinen Intelligenz werden alle Fähigkeiten verstanden, die während des Lebens erworben werden. Diese Form der Intelligenz ist somit nicht angeboren und beruht vornehmlich auf Erfahrungen und erworbenem Wissen. Die fluide Intelligenz beschreibt die Fähigkeiten, die nicht erlernt werden können, wie z.B. die Auffassungsgabe.¹³¹ Allerdings ist die fluide Intelligenz nicht determiniert, sie ist eng mit dem Arbeitsgedächtnis verbunden und kann durch regelmäßiges Arbeitsgedächtnistraining verbessert werden.¹³²

Anhand der Ergebnisse kann erklärt werden, weshalb im Rahmen der Studie keine Korrelation zwischen dem erzielten Intelligenzquotienten und der Arbeitsgedächtniskapazität in Patienten- und Kontrollgruppe ermittelt werden konnte. Der Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest Typ B (MWT-B) ist aufgrund des Aufbaus einer Aneinanderreihung mehrerer Worte, von denen nur eines tatsächlich existiert, ein Test zur Ermittlung der kristallinen Intelligenz. Die kristalline Intelligenz weist jedoch keine Assoziation zum Arbeitsgedächtnis auf, da sie tendenziell mehr Verbindungen zum Langzeitgedächtnis besitzt.¹³³ Ein Test zur Ermittlung der fluiden Intelligenz ist z.B. der Raven-Matrizen-Test¹³⁴, der im Rahmen dieser Studie keine Anwendung fand.

Schulbildung

Sowohl in der Patienten-, als auch in der Kontrollgruppe fand sich eine signifikant positive Korrelation zwischen der Anzahl der Ausbildungsjahre und der Arbeitsgedächtniskapazität.

Demnach besteht bei Studienteilnehmern, die eine höhere Anzahl an Ausbildungsjahren aufweisen können, was in der vorliegenden Studie eine höhere Schulbildung impliziert, eine höhere Arbeitsgedächtniskapazität.

Ein wissenschaftlich begründeter Lösungsansatz bezüglich des Zusammenhangs zwischen Arbeitsgedächtnis und Schulbildung entstammt der Forschung auf dem Gebiet zu Lernschwächen und Lernstörungen bei Schulkindern. Auf Grundlage des Dreikomponentenmodells zum Arbeitsgedächtnis nach Baddeley⁶³ konnte herausgefunden werden, dass Lernschwächen und Lernstörungen bei Kindern nicht auf strukturellen, sondern auf funktionellen Defiziten beruhen, die je nach Lernstörung unterschiedliche

Komponenten des Arbeitsgedächtnismodells nach Baddeley betreffen. So scheint für die Dyslexie eine Störung im Bereich des phonologischen Teils des Arbeitsgedächtnisses ursächlich zu sein.¹³⁵⁻¹³⁷ Bezüglich Störungen im Rechenverhalten von Schulkindern und deren Ursachen im Arbeitsgedächtnismodell besteht ein im Vergleich zur Dyslexie eher heterogenes Bild, da möglicherweise vom Alter der Schulkinder und damit einhergehend von der sich verändernden Strategie, mit der Rechenaufgaben gelöst werden, abhängig ist, welche der drei Komponenten des Arbeitsgedächtnisses während Rechenaufgaben in Anspruch genommen werden.¹³⁸ Während Meyer und Kollegen 2010 darlegten, dass der Stellenwert des visuell-räumlichen Notizblocks im Vergleich von Zweit- zu Drittklässlern zunimmt, während die phonologische Schleife an Einfluss verliert, konnten in anderen Studien dazu entgegengesetzte Beobachtungen gemacht werden. So zeigten Henry und MacLean 2003 in einer Studie zu mathematischen Leistungen bei sieben- und achtjährigen Kindern, dass neben der phonologischen Schleife vor allem die zentrale Exekutive zur Aufgabenbearbeitung und Aufgabenlösung den wichtigsten Stellenwert besitzt.¹³⁹ Zusätzlich gibt es Hinweise darauf, dass die Aufgabenstellung selbst dafür verantwortlich zu sein scheint, welche Arbeitsgedächtniskomponenten vornehmlich genutzt werden.¹⁴⁰

In Zusammenschau dessen erscheint der Zusammenhang zwischen der Arbeitsgedächtniskapazität und Schulleistungen von elementarer Wichtigkeit zu sein. Da die Schulleistungen in der vorliegenden Studie durch die im Rahmen des klinischen Interviews erhobenen Ausbildungsjahre definiert sind, verwundert es nicht, dass eine höhere Anzahl an Ausbildungsjahren auch mit einer höheren Arbeitsgedächtniskapazität einhergeht und eine geringere Arbeitsgedächtniskapazität ebenso eine geringere Anzahl an Ausbildungsjahren, somit also eine geringere Schulbildung, mit sich bringt.

Schulbildung der Eltern

Im Rahmen unserer Untersuchungen konnte in der Patienten- und in der Kontrollgruppe ebenfalls eine signifikant positive Korrelation der Ausbildungsjahre der Eltern mit der Arbeitsgedächtniskapazität der Probanden ermittelt werden.

In der Literatur finden sich diesbezüglich insbesondere Studien zum Einfluss des familiären sozioökonomischen Status, der neben der elterlichen Schulbildung auch das familiäre Einkommen beinhaltet¹⁴¹, auf die akademischen Leistungen der Kinder.¹⁴² Es konnte dargestellt werden, dass aus einem höheren elterlichen Bildungsniveau auch ein höheres kindliches Bildungsniveau resultiert, einhergehend mit besseren mathematischen Leistungen¹⁴³ und somit mit einer erhöhten Arbeitsgedächtniskapazität.¹⁴⁴

Ursächlich könnte eine durch die höhere Bildung der Eltern geschaffenes intellektuelles Umfeld sein, das den Kindern ermöglicht, ein besseres Lernniveau und somit letztlich eine erhöhte Arbeitsgedächtniskapazität zu erreichen.¹⁴⁵ Dies legen ebenfalls Studien zur Untersuchung von emotionaler Zuwendung der Eltern sowie emotionaler Zuwendung der Lehrer auf die Arbeitsgedächtniskapazität der Kinder nahe, die zeigten, dass vermehrte Zuwendung einen positiven Effekt auf die Arbeitsgedächtnisleistung der Kinder hatte.¹⁴⁶

Händigkeit

Unter dem Begriff der Händigkeit versteht man die Bevorzugung einer Hand während bestimmter, vorwiegend motorischer Tätigkeiten. Die neurophysiologische Grundlage dessen bildet die Lateralisation des Gehirns, die darauf beruht, dass trotz symmetrischer Morphologie beide Hirnhemisphären unterschiedliche funktionelle Spezifikationen besitzen.¹⁴⁷ Hierdurch scheint sich die Effizienz der Gesamthirnfunktion zu erhöhen.¹⁴⁸ Das Phänomen der Lateralisation ist jedoch nicht für den Menschen spezifisch. Es konnte neben dem Menschen insbesondere auch bei Vögeln, Fischen und Schimpansen nachgewiesen werden.¹⁴⁹

In der Weltbevölkerung sind abhängig von Kultur und Abstammung ca. 90% der Menschen Rechtshänder, während nur 10% Linkshänder sind.^{150,151} Da nicht alle Menschen für jede motorische Tätigkeit ausnahmslos die linke oder die rechte Hand benutzen, sondern oftmals beide Hände, sind prozentuale Einteilungen, die dies berücksichtigen, deutlich besser geeignet. Demnach sind ca. 25-30% der Menschen sogenannte Ambidexter, ca. 60-70% reine Rechts- und ca. 3-5% reine Linkshänder.¹⁵²

Die Entstehung der Händigkeit unterliegt sowohl genetischen als auch nicht-genetischen Einflüssen. Mithilfe genomweiter Assoziationsstudien konnten einige, im Rahmen der Händigkeit involvierte Genloci, detektiert werden.¹⁵³ Somit konnten Theorien, die nur ein einzelnes Gen als für die Händigkeit codierend angesehen haben, widerlegt werden, wie z.B. die Right-Shift-Theorie.¹⁵²

Bezüglich der Händigkeit bestehen signifikante geschlechtsspezifische Unterschiede. Unter Männern finden sich häufiger Linkshänder als unter Frauen.¹⁵⁴ Dies legte den Grundstein für die Annahme, dass Geschlechtshormone für die Ausprägung der Händigkeit essentiell sein könnten. Nach der Hypothese von Geschwind und Galaburda sei ein erhöhter intrauteriner Testosteronspiegel mit einer verstärkten Ausprägung der rechten Hirnhälfte und somit mit Linkshändigkeit assoziiert. Als Ursache wird ein durch Testosteron verzögertes Wachstum der linken Hirnhälfte angenommen, die eine kompensatorisch stärkere Entwicklung der Gegenseite bedingt. Aufgrund der kontralateralen Repräsentation der Motorik entstehe somit die Linkshändigkeit.¹⁵⁵ Dass eine Handpräferenz bereits intrauterin entsteht und zu über 80% postnatal in die entsprechende Händigkeit übergeht, konnten Untersuchungen zur Armkinetik von Föten mittels Ultraschalldiagnostik belegen.¹⁵⁶

Als einen weiteren beitragenden Anteil zur Entwicklung und individuellen Ausprägung der Händigkeit werden darüber hinaus Einflüsse genannt, die familiär oder kulturell bedingt sein könnten.^{157,158} Zusammenfassend besteht jedoch weitestgehend Unklarheit darüber, wie genau es zur Händigkeitsentwicklung kommt.

Bezüglich des Einflusses von Händigkeit auf die kognitive Leistung, in der vorliegenden Arbeit insbesondere auf die Arbeitsgedächtniskapazität, finden sich mehrere Studien. Die Studienlage stellt sich jedoch als sehr heterogen dar.

Einerseits konnte im Rahmen zu kognitiven Testleistungen rechts-, links- und beidhändiger Kinder dargestellt werden, dass sowohl beidhändige als auch linkshändige Kinder im Vergleich zu rechtshändigen Kindern signifikant schlechter abgeschnitten haben. Insbesondere wurden hierzu Aufgaben angewandt, die das mathematische Verständnis sowie das Leseverständnis und das Kurzzeitgedächtnis der teilnehmenden Kinder untersuchten. Darüber hinaus scheint es Hinweise darauf zu geben, dass dieser signifikante Unterschied

zwischen den untersuchten Gruppen auch bei älteren Kindern persistiert.^{159,160} Dem entgegengesetzt finden sich andererseits Studien, die zwischen der Händigkeit und den kognitiven Leistungen keinen wesentlichen Zusammenhang¹⁶¹ oder einen Zusammenhang zugunsten linkshändiger Testprobanden¹⁶² aufzeigen konnten.

Exakte Untersuchungen zum Einfluss der Händigkeit auf die Arbeitsgedächtniskapazität gibt es bislang nicht. Demnach müsste die Studienlage diesbezüglich erweitert werden, um die in unserer Studie vorliegenden Ergebnisse, dass weder in der Patienten- noch in der Kontrollgruppe die Händigkeit einen Einfluss auf die Arbeitsgedächtniskapazität zeigte, einordnen zu können.

Erkrankungsdauer

Die bipolar affektive Störung gehört zu den chronisch verlaufenden psychiatrischen Erkrankungen, die meist lebenslanger Behandlung bedarf.¹ Die im Rahmen der vorliegenden Studie teilnehmenden Patienten waren zwischen mindestens einem und maximal 20 Jahren erkrankt.

Durch die in der Auswertung angewandten Korrelationsuntersuchungen konnte eine signifikant negative Korrelation zwischen der Anzahl der Erkrankungsjahre und der erzielten Arbeitsgedächtniskapazität berechnet werden.

Eine stärkere Krankheitschronizität scheint eine niedrigere Arbeitsgedächtniskapazität und damit einhergehend stärkere kognitive Beeinträchtigungen zu bedingen. Studien konnten keinen Einfluss von Erkrankungsjahren auf kognitive Funktionen wie das Arbeitsgedächtnis ermitteln.¹⁶³ Eine mögliche Ursache könnte die Anzahl teilnehmender Patienten im Rahmen dieser Studien sein, die bei weniger als 40 Patienten lag und somit die statistische Power negativ beeinflussen könnte.

Demgegenüber liegen Studien vor, die einen negativen Einfluss der Erkrankungsdauer von Patienten mit bipolarer Störung auf neurophysiologische Funktionen, wie der psychomotorischen Verarbeitungsgeschwindigkeit, dem verbalen oder dem visuell-räumlichen Gedächtnis als Unterkategorien des Arbeitsgedächtnisses ermitteln konnten.⁹⁷ Diesen Ergebnissen lassen sich ebenso die Daten aus der vorliegenden Studie einordnen.

Stattgehabte Krankheitsepisode mit psychotischen Symptomen

Unter dem Begriff der Psychose versteht man einen Symptomkomplex, der u.a. durch Wahnvorstellungen und Halluzinationen gekennzeichnet ist und ein Merkmal vieler psychiatrischer Erkrankungen darstellt.¹⁶⁴ Als Beispiel für eine psychiatrische Erkrankung, deren zentrales Element das chronische Auftreten von Psychosen darstellt, ist die paranoide Schizophrenie, die mit schlechtem psychosozialem Outcome einhergeht¹⁶⁵, zu nennen. In ca. 50% der Fälle finden sich auch Krankheitsepisoden mit psychotischen Symptomen bei Patienten mit bipolar affektiver Störung, die innerhalb jeder Phase der Erkrankung auftreten können.¹⁶⁶

Dies legt den Schluss nahe, dass Patienten mit bipolarer affektiver Störung, die bereits im Rahmen ihrer Erkrankung eine solche Episode erlebt haben, im Vergleich zu Patienten, die diese nicht erlebt haben, stärkere Beeinträchtigungen in psychosozialen und kognitiven Bereichen erleiden könnten. Dennoch ist die Studienlage diesbezüglich sehr heterogen. Bora und Kollegen konnten 2010 darstellen, dass bei Patienten, die an bipolarer affektiver Störung leiden und bereits eine Krankheitsepisode mit psychotischen Symptomen erlebt hatten, stärkere kognitive Defizite aufweisen als Patienten mit bipolarer affektiver Störung ohne stattgehabte Krankheitsepisode mit psychotischen Symptomen. Es handelte sich nach Auswertung um einen moderaten Effekt.¹⁶⁷

Demgegenüber steht eine Studie von Burton und Kollegen, die 168 Patienten mit bipolarer affektiver Störung ohne Krankheitsepisode mit 213 Patienten mit bipolarer affektiver Störung und stattgehabter Krankheitsepisode mit psychotischen Symptomen verglichen. Zusammenfassend ging eine stattgehabte Episode nicht mit einer größeren kognitiven Beeinträchtigung einher, wie initial vermutet.¹⁶⁵

Bei der jedoch in diesem Zusammenhang wichtigste Studie, handelt es sich um eine durchgeführte multizentrische Studie von Gold und Kollegen.¹¹⁷ Hierbei wurden Patienten mit Schizophrenie, schizoaffektiver Störung sowie Patienten mit bipolarer affektiver Störung mit psychotischen Symptomen in Bezug auf die visuelle Arbeitsgedächtniskapazität miteinander verglichen. Heringezogen wurden zwei Aufgaben zur Ermittlung der Arbeitsgedächtniskapazität, eine Aufgabe zur Änderungslokalisierung eines farbigen Quadrates („change

localization“) und eine Aufgabe zur Erkennung mehrerer sich ändernder farbiger Quadrate („multiple change detection“). Im Vergleich zu einer Gruppe gesunder Kontrollprobanden konnten für alle Patientengruppen eine signifikant verminderte Arbeitsgedächtniskapazität nachgewiesen werden. Innerhalb der einzelnen Patientengruppen wurde insbesondere in Hinblick auf die Aufgabe zur Erkennung mehrerer sich ändernder farbiger Quadrate („multiple change detection“) die Einschränkung der Arbeitsgedächtniskapazität bei Patienten mit bipolarer affektiver Störung und psychotischer Episode als ähnlich ausgeprägt beschrieben wie die Reduzierung bei Patienten mit Schizophrenie. Aus der Studie geht jedoch nicht hervor, ob psychotische Episoden bei der bipolaren affektiven Störung die Arbeitsgedächtniskapazität tatsächlich in dem Maße beeinflussen, dass die Arbeitsgedächtniskapazität ähnlich in dem Maße reduziert ist, wie die Arbeitsgedächtniskapazität schizophrener Patienten, denn die Studie vergleicht keine Patienten mit bipolarer affektiver Störung und psychotischer Episode mit Patienten mit bipolarer affektiver Störung ohne psychotische Episode.

Im Rahmen der vorliegenden Studie gaben 25 von 55 Patienten mit bipolarer affektiver Störung an, bereits eine Krankheitsepisode mit psychotischen Symptomen erlebt zu haben. Dies entspricht ca. 46% der teilnehmenden Patienten und liegt etwas unterhalb der in der Literatur häufig erwähnten 50%. Es konnte kein Zusammenhang zwischen einer stattgehabten Krankheitsepisode mit psychotischen Symptomen und der Arbeitsgedächtniskapazität in dem an der vorliegenden Studie teilnehmenden Patientenkollektiv gefunden werden.

Fremdbeurteilungsskalen MADRS und YMRS

In der vorliegenden Studie wurde mithilfe der klinischen Skalen Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS; Ausschlusskriterium: >10 Punkte) und Young Mania Rating Scale (YMRS; Ausschlusskriterium: >10 Punkte) sichergestellt, dass ausschließlich Patienten in euthymer Stimmungslage an der Testung teilnehmen.

In den klinischen Skalen MADRS und YMRS, die interviewbasiert geführt werden, können jeweils bis zu 60 Punkte erreicht werden. Dies würde dann dem Vollbild einer Depression bzw. einer Manie entsprechen. Alle an der Studie

teilnehmenden Patienten befanden sich in euthymer Stimmungslage. Somit wurden nur Zahlenwerte zwischen 0 und 10 erreicht.

Wie im Rahmen dieser Studie bereits beschrieben, sind kognitive Defizite bei der bipolaren affektiven Störung am stärksten während einer manischen und einer depressiven Phase ausgeprägt, sie liegen aber zusätzlich während euthymer Phasen vor.

Aufgrund der Tatsache, dass alle an der Studie teilnehmenden Patienten zum Zeitpunkt der Testung in euthymer Stimmungslage waren, kann hinreichend erklärt werden, dass zwischen den ermittelten Zahlenwerten von MADRS und YMRS keine signifikante Korrelation mit der Arbeitsgedächtniskapazität berechnet werden konnte.

Medikation

Stimmungsstabilisierer: Lithium

Lithium ist ein Metall und wird in Form des Lithiumsalzes zur Phasenprophylaxe bei bipolaren affektiven Störungen eingesetzt. Weitere Anwendungsgebiete sind u.a. therapierefraktäre unipolare Depressionen.¹⁶⁸

Die therapeutische Wirkung von Lithium wurde zunächst im Rahmen der Behandlung der Manie von John Cade 1949 entdeckt.¹⁶⁹ Neben der akuten und langzeitprophylaktischen, antimanischen Wirkung besitzt Lithium darüber hinaus auch eine antidepressive¹⁷⁰ und eine antisuizidale Wirkung.^{168,171}

Die grundlegenden Mechanismen der Wirkungsweise von Lithium auf neuronaler Ebene sind weiterhin Gegenstand anhaltender wissenschaftlicher Forschung, jedoch implizieren die o.g. vielfältigen Wirkungen auf die Stimmungslage der Patienten einen Zusammenhang von Lithium mit zahlreichen neuronalen Prozessen auf intrazellulärer und molekularer Ebene. Unter anderem greift Lithium in den Stoffwechsel verschiedener Neurotransmitter ein. Es reduziert das Vorkommen exzitatorischer, also stimulierender Neurotransmitter (z.B. Dopamin, Noradrenalin und Glutamat) und erhöht die Ausschüttung inhibitorischer Neurotransmitter (z.B. GABA) in den synaptischen Spalt, z.B. durch Rezeptorhemmung.¹⁷²

Auf Basis bildgebender Studien konnten unter Langzeitsubstitution von Lithium kortikale Volumenzuwächse detektiert werden. So fanden u.a. Yucel und

Kollegen 2007 bei bipolaren Patienten unter Lithiumsubstitution über einen Zeitraum von vier Jahren heraus, dass es zu einer bilateralen Vergrößerung des hippocampalen Hirnvolumens kommt.¹⁷³ Darüber hinaus scheint Lithium die Krankheitsprogression bei Patienten mit Alzheimer-Demenz deutlich zu verlangsamen.¹⁷⁴ Neurotrophe und neuroprotektive Effekte von Lithium werden daher häufig angenommen, jedoch sind vor allem letztere speziell für Patienten mit bipolarer affektiver Störung bislang nicht bewiesen. In diesem Zusammenhang wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit untersucht, ob eine Korrelation zwischen der Lithiumdosierung und der Arbeitsgedächtniskapazität hergestellt werden kann. Zum Zeitpunkt der Testung waren 26 Patienten unter Lithiumtherapie. Es konnte jedoch kein Zusammenhang zwischen der Lithiumdosierung und der erzielten Arbeitsgedächtniskapazität bei Patienten mit bipolarer affektiver Störung ermittelt werden.

Weitere Stimmungsstabilisierer

Neben Lithium sind noch weitere Medikamente zur Behandlung der bipolaren affektiven Störung zugelassen, beispielsweise auch Antikonvulsiva, die primär zur Behandlung von Epilepsien eingesetzt werden und bei der Behandlung der bipolaren affektiven Störung neben Lithium zu den Stimmungsstabilisierern gehören. Im Folgenden werden insbesondere die drei Substanzen Carbamazepin, Valproat und Lamotrigin (nur bei der Bipolar-II-Störung) vorgestellt, da sie im Rahmen der Behandlung der bipolaren affektiven Störung zur Anwendung kommen.

Der exakte pharmakologische Wirkmechanismus der Stimmungsstabilisierer bei Patienten mit bipolarer affektiver Störung kann bislang nicht gänzlich erklärt werden. Eine Hemmung präsynaptischer, spannungsabhängiger Ionenkanäle, insbesondere von Natrium¹⁷⁵- und Calciumkanälen¹⁷⁶ wird angenommen. Daraus ergibt sich postsynaptisch eine reduzierte neuronale Aktivität in glutamatgesteuerten exzitatorischen Synapsen. Zusätzlich kommen Wirkungsverstärkungen hemmender Synapsen durch Einflussnahme auf den Kreislauf des Neurotransmitters GABA in Betracht.¹⁷⁷ Beide Wirkungskaskaden vermitteln letztlich eine verminderte neuronale Erregung bzw. eine verstärkte neuronale Hemmung. Bezüglich der Indikationsstellung zur Therapie der

bipolaren affektiven Störung unterscheiden sich die drei genannten Medikamente jedoch.

Carbamazepin war der erste zu den Antikonvulsiva gehörende Wirkstoff, der zur Therapie der bipolaren affektiven Störung zugelassen wurde.¹⁷⁸ Für Carbamazepin ist eine akut antimanische Wirkung beschrieben, die im Vergleich zur akut antimanischen Wirkung von Lithium jedoch geringer ausgeprägt ist.¹⁷⁹ Darüber hinaus scheint Carbamazepin auch zur Behandlung gemischter und depressiver Episoden¹⁸⁰, zur Behandlung des Rapid Cyclings¹⁸¹ sowie zur Phasenprophylaxe geeignet zu sein.¹⁸² Insgesamt ist der klinische Stellenwert von Carbamazepin den anderen Antikonvulsiva jedoch nachrangig angeordnet, hauptsächlich aufgrund seines ungünstigen Nebenwirkungsprofils und aufgrund zahlreicher bekannter Wechselwirkungen.¹⁸³

Im Gegensatz zu Carbamazepin ist Lamotrigin hauptsächlich zur Akut- und präventiven Behandlung depressiver Episoden geeignet. Andere, wesentliche Behandlungseffekte konnten nicht signifikant nachgewiesen werden.¹⁷⁶

Valproat besitzt von den drei erwähnten antikonvulsiven Substanzen die größte therapeutische Breite bei insgesamt guter Verträglichkeit und günstigem Nebenwirkungsprofil¹⁸³. Insbesondere zur Behandlung akut manischer Episoden werden mit Valproat gute Effekte erzielt.¹⁸⁴ Zur Behandlung depressiver Episoden konnten für Valproat keine Effekte nachgewiesen werden.¹⁸⁵

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluss von Stimmungsstabilisierern bei Patienten mit bipolarer affektiver Störung auf die erzielte Arbeitsgedächtniskapazität untersucht. Sowohl für Lamotrigin als auch für Valproat konnte jeweils eine negative, allerdings nicht signifikante und somit keine Korrelation zwischen der Medikamentendosierung und der erzielten Arbeitsgedächtniskapazität berechnet werden. Als Ursache für das Vorliegen nicht signifikanter Ergebnisse könnte die geringe Patientenzahl verantwortlich sein ($n = 7$ für Valproat bzw. $n = 9$ für Lamotrigin). Allerdings gibt es bislang keine Studien zum Einfluss von Stimmungsstabilisierern auf die Kognition bei Patienten mit bipolarer affektiver Störung, die vergleichend herangezogen werden können. Jedoch wurden bereits neurokognitive Defizite, die u.a. auch das Arbeitsgedächtnis betreffen, unter antikonvulsiver Therapie bei Epilepsiepatienten beschrieben. Hierbei kann es sich jedoch um Krankheitseffekte handeln. Die Ausprägung und klinischen Erscheinungen

kognitiver Defizite bei Epilepsiepatienten sind möglicherweise u.a. von Präparat, Dosierung und Therapiedauer abhängig.^{186,187} Inwieweit sich diese Ergebnisse allerdings auf Patienten mit bipolarer affektiver Störung übertragen lassen, ist nicht geklärt.

Antipsychotika

Die Substanzgruppe der Antipsychotika gehört zu den Dopamin-Rezeptor-Antagonisten und wird in typische und atypische Antipsychotika unterteilt. Die Unterteilung beruht auf der unterschiedlichen Wirkpotenz der einzelnen Substanzen am D2-Dopaminrezeptor. Während typische Antipsychotika ihre Wirkung hauptsächlich über einen Antagonismus am D2-Dopaminrezeptor entfalten, wirken atypische Antipsychotika auch an weiteren Rezeptoren, wie z.B. 5-HT-Serotoninrezeptoren.

Der Antagonismus am D2-Dopaminrezeptor geht mit einer erhöhten Rate an Nebenwirkungen, wie z.B. extrapyramidalen Störungen einher, die sowohl akinetische als auch hyperkinetische Bewegungsstörungen hervorrufen können¹⁸⁸ und letztlich zur Einteilung in typische und atypische Antipsychotika führte.

Indikationen für Antipsychotika bestehen sowohl in der kurzzeitigen Anwendung, beispielsweise bei akuten psychotischen Erregungszuständen, als auch in der langfristigen Anwendung, z.B. bei Schizophrenie oder schizoaffektiven Störungen. Im Rahmen der bipolaren affektiven Störung werden Antipsychotika vor allem zur Behandlung akuter Manien und als Langzeitmedikation in Form einer Augmentation zum Phasenprophylaktikum Lithium eingesetzt.¹⁸⁵

Der Einfluss von Antipsychotika auf die kognitive Leistungsfähigkeit wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit untersucht, indem die Olanzapinäquivalenzdosis¹¹⁰ berechnet und mit der erreichten Arbeitsgedächtniskapazität korreliert wurde. Hierbei fand sich kein Zusammenhang.

Der generelle Einfluss antipsychotischer Medikation auf die Kognition wurde mehrfach bei Patienten mit Erkrankungen aus dem schizophrenen Spektrum untersucht. Hierbei fanden sich unterschiedliche Ergebnisse. Einerseits konnten Verbesserungen der kognitiven Leistungen, die u.a. das Arbeitsgedächtnis

betrafen, unter Antipsychotikatherapie entdeckt werden.¹⁸⁹ Andererseits wurden insbesondere bei Langzeitanwendung von Antipsychotika an Primaten über einen Zeitraum von zwei Jahren Reduktionen des Hirnvolumens¹⁹⁰ sowie eine Herabregulation von D1-Dopaminrezeptoren im präfrontalen Cortex bei Primaten nachgewiesen.¹⁹¹ Dies ist insofern von Bedeutung, als dass ein Zusammenhang zwischen Dopamin und dem Arbeitsgedächtnis besteht. In einigen Studien wurde bereits beschrieben, dass verringerte aber ebenfalls erhöhte präfrontale sowie striatale Dopaminspiegel mit einer beeinträchtigten Arbeitsgedächtnisleistung verbunden sind. Diese Ergebnisse erbrachten das theoretische Modell, dass das Arbeitsgedächtnis einer umgekehrten U-förmigen Kurve folge, bei der eine optimale Arbeitsgedächtnisleistung mit optimalen präfrontalen Dopaminspiegeln bzw. ausreichender Aktivierung des D1-Dopaminrezeptors erreicht werde. Somit führen zu hohe sowie zu niedrige Dopaminspiegel bzw. überhöhte oder erniedrigte D1-Rezeptoraktivität zu schlechter kognitiver Performance und somit zu eingeschränkten Arbeitsgedächtnisleistungen.¹⁹²

Zusätzlich gibt es zwei Studien von Reilly und Kollegen aus den Jahren 2006 und 2007, die eine Verschlechterung der räumlichen Arbeitsgedächtnisleistung von Patienten mit erstmaliger Episode einer Schizophrenie unter antipsychotischer Medikation im Vergleich zur Leistung zum Zeitpunkt vor Therapie mit antipsychotischer Medikation darlegten.^{193,194} Die Studienlage bezüglich der Auswirkungen von antipsychotischer Medikation auf die Kognition von Patienten mit bipolarer affektiver Störung liefern hingegen eindeutige Hinweise darauf, dass signifikant schlechtere kognitive Leistungen im Vergleich zu Patienten ohne antipsychotische Medikation erzielt werden und somit Antipsychotika bei Patienten mit bipolarer affektiver Störung mit größeren kognitiven Dysfunktionen einhergehen.¹⁹⁵

Antidepressiva

Die pharmakologische Wirkung von Antidepressiva kann antriebssteigernder, -dämpfender, -neutraler, sedierender oder anxiolytischer Natur sein, sodass für Antidepressiva ein vielfältiges Indikationsspektrum besteht. Neben dem

vorrangigen Einsatz zur Behandlung von Depressionen bestehen weitere Indikationen u.a. für Angst- und Zwangsstörungen sowie Somatisierungsstörungen.

Grundlage des breiten Wirkungsprofils der Antidepressiva sind die zahlreichen unterschiedlichen Wirkstoffgruppen. Neben selektiven Neutransmitter-Wiederaufnahmehemmern für Noradrenalin, Serotonin oder speziellen Hemmstoffen des Monoaminabbaus existieren auch Präparate, die unselektiv mehrere Rezeptoren blockieren und damit ein ausgeprägtes Nebenwirkungsprofil bedingen.¹⁹⁶

Im Rahmen der bipolaren affektiven Störung werden Antidepressiva zur medikamentösen Behandlung von depressiven Episoden eingesetzt. Vorrangig sollten hierzu selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer Anwendung finden, da für diese Substanzgruppe das geringste Switch-Risiko bezüglich einer medikamentösen Manieinduktion besteht.¹⁹⁷ Eines vorsorglichen Manieschutzes betreffend, sollte die Anwendung jederzeit in Kombination mit einem Stimmungsstabilisator erfolgen¹⁹⁸ und Antidepressiva während akuter Manien dementsprechend unverzüglich abgesetzt werden.

Bislang konnte ein positiver Einfluss von Antidepressiva auf die Kognition nur vereinzelt in Studien mit schwer depressiven Patienten nachgewiesen werden.¹⁹⁹

Die zu dieser Thematik vorherrschende Studienlage bei Patienten mit bipolarer affektiver Störung ist bislang heterogen. Während einige Studien keinen Zusammenhang zwischen der medikamentösen Anwendung von Antidepressiva und der Kognition, insbesondere dem Arbeitsgedächtnis, zeigen^{200,201}, gibt es vereinzelt Studien, die immerhin einen moderaten Effekt auf die Kognition zeigen.²⁰² Dieser heterogenen Datenlage lassen sich auch die in dieser Arbeit vorliegenden Ergebnisse zuordnen, die keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Antidepressivadosierung und der Arbeitsgedächtniskapazität erbrachten.

Zusammengefasst konnten mithilfe der im Rahmen dieser Arbeit erfolgten Berechnungen des Zusammenhangs zwischen Medikamentendosierungen und erzielter Arbeitsgedächtniskapazität für den Einfluss der Medikation auf die Testergebnisse in der Patientengruppe keine Hinweise gefunden werden. Damit kann die Aussage getroffen werden, dass kognitive Defizite bei der bipolaren affektiven Störung, und in dieser Arbeit vorrangig Defizite des

Arbeitsgedächtnisses, nicht als Nebenwirkung der eingesetzten Psychopharmaka erklärbar sind, sondern unabhängig von der Medikation bestehen.

Vergleichsbefunde mit den Erkrankungen ADHS, Schizophrenie und unipolare Depression

Neben der bipolaren affektiven Störung gehen zahlreiche weitere psychiatrische Erkrankungen mit Einschränkungen der Kognition, allen voran mit Defiziten der exekutiven Funktionen und damit dem Arbeitsgedächtnis, einher. Insbesondere sind hierbei die unipolare Depression, die Schizophrenie und das Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom (ADHS) zu nennen.

Das Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom (ADHS) gehört unter den psychiatrischen Erkrankungen zu den hyperkinetischen Störungen, das, wie durch den Namen der Erkrankung vorgegeben, durch Störungen der Aufmerksamkeit, sowie Hyperaktivität und Impulsivität gekennzeichnet ist.²⁰³ Die Erkrankung tritt immer im Kindesalter auf und kann bis ins Erwachsenenalter persistieren. Sodann wird die Erkrankung als adultes ADHS bezeichnet. Als Ursache der Aufmerksamkeitsstörungen bei ADHS wurden sowohl bei Kindern und Jugendlichen²⁰⁴, als auch bei Erwachsenen²⁰⁵ Arbeitsgedächtnisdefizite festgestellt. Diese Defizite finden sich sowohl für verbale²⁰⁶ als auch für visuell-räumliche Reize.²⁰⁷

Die Verifikation dessen erfolgte mithilfe bildgebender Studien, die darstellen konnten, dass Patienten, die an ADHS leiden, eine signifikant reduzierte Aktivierung im präfrontalen und parietalen Kortex im Vergleich zu Gesunden während Arbeitsgedächtnisaufgaben aufweisen, die jeweils für eine suffiziente Arbeitsgedächtnisleistung notwendig sind.²⁰⁸ Aufgefangen wird die reduzierte Aktivität durch Involvierung alternativer, jedoch weniger spezialisierter Hirnregionen, die eine normale Arbeitsgedächtnisfunktion jedoch nicht aufrechterhalten können.²⁰⁹

Verbesserungen der Arbeitsgedächtnisleistungen bei Patienten mit ADHS sind durch medikamentöse Anwendung von Methylphenidat sowohl für Kinder als auch Erwachsene beschrieben.²¹⁰⁻²¹² Die Funktionsverbesserungen für das visuell-räumliche sowie für das verbale Arbeitsgedächtnis sind jedoch nicht

einheitlich. Hauptsächlich finden sich in der Literatur Studien, die die Wirkung von Methylphenidat auf das visuell-räumliche Arbeitsgedächtnis beinhalten und deutliche Verbesserungen der Arbeitsgedächtnisleistung unter Methylphenidat beschreiben.²¹³ Die Ergebnisse bezüglich des verbalen Arbeitsgedächtnisses sind uneinheitlich. Es existieren sowohl Nachweise für einen positiven Einfluss von Methylphenidat, als auch Nachweise ohne einen positiven Einfluss sowie Studien, die einen positiven Einfluss von Methylphenidat auf das verbale Arbeitsgedächtnis nur unter Anwesenheit bestimmter Faktoren ermitteln konnten.²¹⁴ Unabhängig von Ergebnissen bezüglich visuell-räumlicher und verbaler Arbeitsgedächtnisleistungen konnten im Rahmen von bildgebenden Untersuchungen dargestellt werden, dass Methylphenidat mit einer erhöhten Durchblutung in denen mit einer suffizienten Arbeitsgedächtnisleistung assoziierten Hirnregionen, wie z.B. dem dorsolateralen präfrontalen Kortex, in Zusammenhang steht.²¹³ Darüber hinaus scheint Dopamin eine wichtige Rolle in der Funktion des Arbeitsgedächtnisses einzunehmen.⁷⁷ Da Methylphenidat im Sinne einer Re-Uptake-Hemmung den Dopaminspiegel anhebt²¹⁵, scheint in Zusammenschau der Befunde eine Verbesserung der Arbeitsgedächtnisleistung bei Patienten mit ADHS unter Methylphenidattherapie möglich zu sein, sodass die medikamentöse Therapie bei ADHS einen großen Stellenwert einnimmt.

Zu den alternativen bzw. ergänzenden, nicht-medikamentösen Therapien zur Verbesserung der Arbeitsgedächtnisleistung zählen insbesondere für Kinder sportliche Aktivitäten²¹⁶ und gezieltes Arbeitsgedächtnistraining²¹⁷. Inwieweit diese auf Patienten mit adultem ADHS übertragbar sind, ist bislang nicht geklärt. Ebenso finden sich bei Patienten, die an unipolarer Depression leiden, neben den Hauptsymptomen depressive Stimmung, Freudverlust, Interessenlosigkeit und Antriebsmangel²¹⁸ auch kognitive Manifestationen, wie z.B. Störungen des Arbeitsgedächtnisses.

Analog zur bipolaren affektiven Störung sind kognitive Defizite bereits bei Erkrankungsbeginn nachweisbar und können auch bei Remission weiterhin nachweisbar bleiben.³⁰ Mithilfe bildgebender Studien konnten Volumenreduktionen bei Patienten mit unipolarer Depression in den für die Kognition und die Emotionsregulation essentiellen Hirnregionen, insbesondere der Amygdala und dem Hippocampus, detektiert werden.²¹⁹

Therapeutisch kommen, wie bereits an anderer Stelle erwähnt, Antidepressiva

und hierbei insbesondere selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer in Betracht, die nachweislich kognitive Defizite bei Patienten mit unipolarer Depression reduzieren und Verbesserungen im Arbeitsgedächtnis sowohl für verbale, als auch für räumlich-visuelle Reize, erzielen konnten.¹⁹⁹ Eine nicht-medikamentöse Alternative bzw. Ergänzung der medikamentösen Therapie mit Antidepressiva ist die kognitive Remediation, die vor allem zur Behandlung kognitiver Defizite bei Patienten mit Schizophrenie erfolgreich angewandt wird.²²⁰ Kognitive Defizite sind neben den vorherrschenden Positiv- und Negativsymptomen ebenfalls ein zentraler Symptomkomplex des schizophrenen Spektrums. Sie stellen ein für das funktionelle Outcome und den Behandlungserfolg von Patienten mit Schizophrenie essentielles Behandlungsziel dar.¹¹²

Dennoch besteht trotz eindeutiger Studienlage aufgrund fehlender zentraler Erwähnung in ICD-10 und DSM-V ein gegenüber diesen Defiziten untergeordnetes Bewusstsein, das für die Entwicklung spezieller Behandlungsmethoden hinderlich sein könnte.

Das Arbeitsgedächtnis betreffend konnten bei der Schizophrenie supramodale Defizite nachgewiesen werden, die sowohl durch Funktionsstörungen des verbalen als auch des visuell-räumlichen und des auditorischen Arbeitsgedächtnisses gekennzeichnet sind.⁸¹ Als ursächlich konnte Mithilfe magnetresonanztomographischer Darstellungen der dorsolaterale präfrontale Kortex bestimmt werden, der als zentraler Teil des Frontalhirns bei Patienten mit Schizophrenie Dysfunktionalität aufweist.²²¹ Allerdings bestehen bezüglich des Aktivierungsmusters im dorsolateralen präfrontalen Kortex bei der Schizophrenie Unterschiede. Einerseits fanden Studien eine verminderte Aktivität während Arbeitsgedächtnisaufgaben, in wenigen Studien auch eine erhöhte Aktivität, die unter den Begriffen Hypo- und Hyperfrontalität bei Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden mit einem verminderten bzw. erhöhten cerebralen Blutfluss im dorsolateralen präfrontalen Kortex einhergeht.²²²⁻²²⁴

Zusätzlich konnten Einschränkungen in der Funktionsweise des Arbeitsgedächtnisses auf neuronaler Prozessebene nachgewiesen werden, vor allem während der Enkodierungsphase, also der Phase, in der Eindrücke aus der Umwelt in neuronale, für das Gehirn lesbare und als Information im

Arbeitsgedächtnis speicherbare Codes umgewandelt werden, aber auch in der Konsolidierungsphase.^{81,122}

Insbesondere konnte für die Beeinträchtigung der Enkodierungsphase im Arbeitsgedächtnis bei Patienten mit early-onset-Schizophrenie mithilfe von Magnetresonanzstudien eine Dysfunktion der neuronalen Konnektivität zwischen visuellen und präfrontalen Hirnarealen festgestellt werden, sodass Informationen im Arbeitsgedächtnis gar nicht erst suffizient repräsentiert werden können.²²⁵

Therapeutisch kommen aufgrund der negativ-korrelierenden Ergebnisse von antipsychotischer Langzeittherapie auf die Kognition nur wenig medikamentöse Optionen in Betracht. Ein besonderes Augenmerk liegt deshalb zukünftig auf der Entwicklung von „kognitiven Enhancern“, also speziellen medikamentösen bzw. nicht-medikamentösen Verfahren, die direkt kognitive Funktionsabläufe beeinflussen sollen. Dies wurde einerseits zur Verbesserung der Arbeitsgedächtnisleistung und andererseits zur Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit sowohl bei Patienten mit bipolarer Störung als auch bei schizophrenen Patienten untersucht. Eine Übersicht über die bei Patienten mit bipolarer affektiver Störung untersuchten Verfahren geben Miskowiak und Kollegen in einer Arbeit von 2016²²⁶ wie im Folgenden beschrieben.

Unter den medikamentösen Therapien wurde z.B. der Progesteron- und Glukokortikoidrezeptorantagonist Mifepreston untersucht. Grundlage dessen waren Hinweise auf eine Verbesserung neurokognitiver Defizite unter einer Hyperkortisolämie. Als weitere medikamentöse Therapieoption wurden Studien zur Behandlung mit Galantamin durchgeführt. Hierbei handelt es sich um einen Acetylcholinesterasehemmer, der vorwiegend zur Behandlung der Alzheimer-Demenz eingesetzt wird. Ein weiterer diesbezüglich untersuchter Acetylcholinesterasehemmer ist Donepezil. Es findet, wie Galantamin, ebenfalls Anwendung in der medikamentösen Behandlung der Alzheimer-Demenz. Acetylcystein, das hauptsächlich zur Behandlung von Atemwegserkrankungen und hier vorrangig als Hustenlöser eingesetzt wird, wurde ebenfalls als kognitiver Enhancer untersucht. Die Grundlage dazu war die nachgewiesene Wirkung als Antioxidans sowie die Verbesserung depressiver Symptomatik bei Patienten mit bipolarer affektiver Störung.

Desweiteren wurde der Dopaminagonist Pramipexol, der Anwendung in der Behandlung des Morbus Parkinson findet, untersucht. Die Grundlage hierzu lag

in der Theorie, dass eine dopaminergen Dysbalance für kognitive Einschränkungen bei Patienten mit bipolarer affektiver Störung ursächlich sei.

Ebenfalls wurden die Auswirkungen von Insulin als kognitiver Enhancer untersucht, da bereits in Studien eine Dysregulation des Insulinhaushaltes eine Rolle in der Entstehung kognitiver Dysfunktionen spielen könnte.

Eine weitere Untersuchung erfolgte in Bezug auf die Anwendung der Schlafbeere (*Withania somnifera*). Grundlage bildeten bislang vermutete antioxidative, neuroprotektive und gedächtnissteigernde Wirkungen.

Erythropoetin (EPO) war auch Gegenstand der untersuchten medikamentösen Therapien. EPO ist als essentieller Wachstumsfaktor für die Bildung von Erythrozyten maßgeblich verantwortlich und ebenfalls bei Aufstieg in große Höhen mit vermindertem Sauerstoffpartialdruck von Bedeutung. Aufgrund von in Vorstudien vermuteter neuroprotektiver Wirkung, wurde EPO als kognitiver Enhancer getestet.

Pregnenolon ist ein Steroidprohormon und zeigte in Tierversuchen prokognitive Eigenschaften, sodass die kognitive Wirkung auf Patienten mit bipolarer affektiver Störung ebenfalls untersucht wurde.

Citicolin ist ein Synthesevorläufer zur Stabilisierung von Zellmembranen, der in Tiermodellen prokognitive Eigenschaften aufwies und auch entsprechend bei Patienten mit bipolarer affektiver Störung untersucht wurde.

Insgesamt bestanden für alle getesteten Medikamente jedoch keine oder nur unzureichende Hinweise auf eine Verbesserung kognitiver Funktionen bei Patienten mit bipolarer affektiver Störung und bei Patienten mit Schizophrenie.

Da die aktuelle Datenlage diesbezüglich bislang nur unzureichend fortgeschritten ist, fokussiert sich die Therapie kognitiver Defizite bei diesen Patienten auf nicht-medikamentöse Optionen. Vorrangig ist an dieser Stelle kognitives Training zu nennen, insbesondere die kognitive Remediation. Mithilfe der kognitiven Remediation können gezielt grundlegende kognitive Defizite, und damit auch das Arbeitsgedächtnis trainiert werden. Studien konnten u.a. signifikante Effekte auf Verarbeitungsgeschwindigkeit und verbales Arbeitsgedächtnis nachweisen.^{227,228} Passend zu diesen Ergebnissen konnten nach Anwendung kognitiver Remediation mithilfe bildgebender Studien ein reduzierter Hirnvolumenverlust über 2 Jahre nachgewiesen werden.²²⁹

Einen weiteren Therapieansatz stellt die transkranielle Magnetstimulation von an

Arbeitsgedächtnisprozessen beteiligten Hirnstrukturen, wie z.B. dem dorsolateralen präfrontalen Kortex, dar, die Verbesserungen kognitiver Funktionen zeigen konnte und Gegenstand weiterer Forschung ist.²³⁰ Möglicherweise könnte auch eine Kombination der genannten Therapieoptionen aus Anwendung kognitiver Enhancer, kognitiver Remediation und transkranieller Magnetstimulation einen summierten, vielversprechenden Erfolg erbringen.²³¹

Zusammenfassung und Ausblick

Ein intaktes Arbeitsgedächtnis ermöglicht es, Informationen, z.B. visuellen oder auditorischen Ursprungs temporär zu speichern, zu manipulieren und weiterzuverarbeiten. Es bildet die Grundlage zum Lernen, zum Begreifen und zum Verstehen von Sprache⁶⁵ und somit die Grundlage zum tagtäglichen Funktionieren.

Beeinträchtigungen des Arbeitsgedächtnisses sind mit schlechten (Arbeits-) Leistungen, eingeschränkter zwischenmenschlicher Kommunikation, niedrigerem gesellschaftlichem Funktionsniveau und Arbeitslosigkeit vergesellschaftet^{112,113} und somit folgenschwer.

Psychiatrische Erkrankungen aus dem schizophrenen Spektrum, die unipolare Depression oder das Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom (ADHS) gehen gehäuft mit kognitiven Beeinträchtigungen einher. Auch die bipolare affektive Störung zählt zu den psychiatrischen Erkrankungen, die mit kognitiver Beeinträchtigung assoziiert ist.

Das Ziel der Studie war es, darzustellen, dass kognitive Einschränkungen von Patienten, die an einer bipolaren affektiven Störung leiden, unter den exekutiven Funktionen insbesondere das Arbeitsgedächtnis betreffen und diese auch in euthymer Stimmungslage zu erfassen sind.

Hierzu wurde mittels einer Aufgabe zur Farbveränderung vier verschiedener Kreise, die um ein zentral platziertes, schwarzes Kreuz angeordnet waren, das visuelle Arbeitsgedächtnis anhand der Merkfähigkeit der Patienten, deren euthyme Stimmungslage mit den Ratingskalen MADRS und YMRS bestätigt wurde, im Vergleich zu einer Gruppe gesunder Kontrollprobanden, die mit der Patientengruppe in den Faktoren Alter, Geschlechterverteilung, prämorbidem Intelligenz, Schulbildung und Händigkeit vergleichbar war, überprüft.

Anhand der erzielten Ergebnisse wurde die Arbeitsgedächtniskapazität K nach Pashler bestimmt. Es ergab sich eine bei mittlerer Effektstärke signifikant geringere Arbeitsgedächtniskapazität in der Gruppe der remittierten Patienten mit bipolarer affektiver Störung im Vergleich zur Kontrollgruppe gesunder Probanden.

Ein Einfluss der zum Zeitpunkt der Testung in der Patientengruppe angewandten Psychopharmaka auf die Arbeitsgedächtniskapazität konnte ausgeschlossen werden, sodass die ermittelten Defizite nicht als eine Form von Medikamentennebenwirkungen erklärt werden konnten. Interessanterweise betrug die mediane Erkrankungsdauer in der Patientengruppe drei Jahre, sodass davon auszugehen ist, dass die Ausprägung von Defiziten des Arbeitsgedächtnisses keinen langen Krankheitsverlauf bedingt, sondern bereits zu Beginn der Erkrankung vorhanden sein könnte.

Somit konnte die Studie darlegen, dass kognitive Defizite, insbesondere Störungen des Arbeitsgedächtnisses mit daraus resultierender signifikant erniedrigter Arbeitsgedächtniskapazität, bei Patienten mit bipolarer affektiver Störung in euthymer Stimmungslage bereits zu einem frühen Zeitpunkt des Krankheitsverlaufs bestehen, die eine Folge der Erkrankung selbst sind und keine Nebenwirkung von psychopharmazeutischer Medikation darstellen. Den Grund für das Auftreten kognitiver Defizite bei Patienten mit bipolarer affektiver Störung liefert diese Studie nicht, sie impliziert dennoch, dass das Verständnis und die Berücksichtigung kognitiver Störungen bei der bipolaren affektiven Störung zukünftig ein wichtiges Therapieziel darstellen sollte um das funktionelle Outcome von Patienten, die an dieser Störung leiden, entscheidend zu verbessern und somit eine Teilnahme am tagtäglichen Funktionieren weiterhin ermöglicht wird.

In die Zukunft blickend sollten unsere Ergebnisse mithilfe weiterer Untersuchungen validiert werden, insbesondere in Bezug auf genetische Komponenten, die die Arbeitsgedächtniskapazität regulieren. Es sollten Faktoren identifiziert werden, die eine reduzierte Arbeitsgedächtniskapazität bei Patienten mit bipolarer affektiver Störung bedingen. Die vorliegende Studie beantwortet nämlich nicht die Frage, wie genetische Faktoren und Umweltfaktoren die Arbeitsgedächtniskapazität auf kognitiver und neurophysiologischer Ebene beeinflussen könnten.

Angesichts der erwähnten Relevanz eines intakten Arbeitsgedächtnisses für die Funktionsfähigkeit der Patienten sollten zukünftige Studien prüfen, ob prokognitive Interventionen wie die kognitive Remediation oder sogar medikamentöse Therapieoptionen diese Defizite verbessern könnten.

Summary

Working memory makes it possible to temporarily store, to manipulate and further to process information of visual or auditory origin. Working memory forms the basis for learning, grasping and understanding language⁶⁵ and thus it is necessary for everyday functioning.

Working memory impairment is associated with poor work performance, restricted interpersonal communication, a lower level of social functioning and unemployment^{112,113} and thus working memory impairment has serious consequences.

Psychiatric illnesses such as schizophrenia, unipolar depression or attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) are often associated with cognitive impairments. Bipolar affective disorder is also among those psychiatric illnesses that are associated with cognitive impairment.

The aim of this study was to show that cognitive impairment in patients suffering from bipolar affective disorder affect executive functions and in particular working memory and that these impairments can also be recorded during euthymia.

For this purpose, patients with bipolar affective disorder and a group of healthy volunteers completed a visual canonical color change detection task.

Euthymia was confirmed using MADRS and YMRS. The groups were comparable in terms of age, gender, premorbid intelligence, education and handedness.

Working memory capacity was estimated by calculating Pashler's K. We observed a significant reduction in working memory capacity in patients with bipolar disorder compared to healthy controls with a medium effect size.

An influence of psychotropic drugs used in the patient group at the time of testing could be ruled out, so that the identified deficits could not be explained as a form of drug side effects. Interestingly, the median duration of the illness in the patient group was three years, so it can be assumed that the manifestation of deficits in

working memory does not result from a long duration of illness, but could already be present at the beginning of the illness.

Our results indicate a reduced working memory capacity in patients with bipolar disorder, even during euthymia, and that it already exists at an early stage of the disease, which is a consequence of the disease itself and not a side effect of psychopharmaceutical medication. This study does not provide the reason for the occurrence of cognitive deficits in patients with bipolar affective disorder; it nevertheless implies that understanding and taking into account that cognitive disorders in bipolar affective disorders should be an important therapeutic target in the future in order to assess the functional outcome of patients, who suffer from this disorder, to improve significantly and thus to continue to participate in everyday functioning.

Literaturverzeichnis

1. Brady RO, Keshavan M. Emergent treatments based on the pathophysiology of bipolar disorder: A selective review. *Asian J Psychiatry*. Dec 2015;18:15-21. doi:10.1016/j.ajp.2015.07.017
2. Muneer A. Bipolar Disorder: Role of Inflammation and the Development of Disease Biomarkers. *Psychiatry Investig*. Jan 2016;13(1):18-33. doi:10.4306/pi.2016.13.1.18
3. Miller S, Dell'Osso B, Ketter TA. The prevalence and burden of bipolar depression. *J Affect Disord*. Dec 2014;169 Suppl 1:S3-11. doi:10.1016/s0165-0327(14)70003-5
4. Müller JK, Leweke FM. Bipolar disorder: clinical overview. *Med Monatsschr Pharm*. Sep 2016;39(9):363- 9. Klinik bipolarer Erkrankungen.
5. Valente SM, Kennedy BL. End the bipolar tug-of-war. *Nurse Pract*. Feb 2010;35(2):36-45. doi:10.1097/01.NPR.0000367933.64526.3e
6. Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, et al. Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *Jama*. Jul 24-31 1996;276(4):293-9.
7. Hendrick V, Altshuler LL, Gitlin MJ, Delrahim S, Hammen C. Gender and bipolar illness. *J Clin Psychiatry*. May 2000;61(5):393-6; quiz 397. doi:10.4088/jcp.v61n0514
8. Leibenluft E. Women with bipolar illness: clinical and research issues. *Am J Psychiatry*. Feb 1996;153(2):163-73. doi:10.1176/ajp.153.2.163
9. 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*. Aug 1994;31(4):281-94. doi:10.1016/0165-0327(94)90104-x
10. Manning JS. Bipolar Disorder, Bipolar Depression and Comorbid Illness. *J Fam Pract*. Jun 2015;64(6 Suppl):S10-5.
11. Newcomer JW, Hennekens CH. Severe mental illness and risk of cardiovascular disease. *Jama*. Oct 17 2007;298(15):1794-6. doi:10.1001/jama.298.15.1794
12. Ostacher MJ, Sachs GS. Update on bipolar disorder and substance abuse: recent findings and treatment strategies. *J Clin Psychiatry*. Sep 2006;67(9):e10. doi:10.4088/jcp.0906e10
13. Ostacher MJ, Perlis RH, Nierenberg AA, et al. Impact of substance use disorders on recovery from episodes of depression in bipolar disorder patients: prospective data from the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *Am J Psychiatry*. Mar 2010;167(3):289-97. doi:10.1176/appi.ajp.2009.09020299
14. Amerio A, Odone A, Liapis CC, Ghaemi SN. Diagnostic validity of comorbid bipolar disorder and obsessive-compulsive disorder: a systematic review. *Acta Psychiatr Scand*. May 2014;129(5):343-58. doi:10.1111/acps.12250

15. Pompili M, Gonda X, Serafini G, et al. Epidemiology of suicide in bipolar disorders: a systematic review of the literature. *Bipolar Disord.* Aug 2013;15(5):457-90. doi:10.1111/bdi.12087
16. Kessler RC, Borges G, Walters EE. Prevalence of and risk factors for lifetime suicide attempts in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry.* Jul 1999;56(7):617-26. doi:10.1001/archpsyc.56.7.617
17. Sajatovic M. Bipolar disorder: disease burden. *Am J Manag Care.* Jun 2005;11(3 Suppl):S80-4.
18. Budde M, Forstner AJ, Adorjan K, Schaupp SK, Nöthen MM, Schulze TG. [Genetics of bipolar disorder]. *Nervenarzt.* Jul 2017;88(7):755-759. Genetische Grundlagen der bipolaren Störung. doi:10.1007/s00115-017-0336-9
19. Pitchot W, Scantamburlo G, Ansseau M, Souery D. [Bipolar disorder: a multifactorial disease]. *Rev Med Liege.* May-Jun 2012;67(5-6):366-73. Le trouble bipolaire: une affection bien complexe.
20. Manji HK, Quiroz JA, Payne JL, Singh J, Lopes BP, Viegas JS, Zarate CA. The underlying neurobiology of bipolar disorder. *World Psychiatry.* Oct 2003;2(3):136-46.
21. Drevets WC, Frank E, Price JC, et al. PET imaging of serotonin 1A receptor binding in depression. *Biol Psychiatry.* Nov 15 1999;46(10):1375-87. doi:10.1016/s0006-3223(99)00189-4
22. Wightman RM, Robinson DL. Transient changes in mesolimbic dopamine and their association with 'reward'. *J Neurochem.* Aug 2002;82(4):721-35. doi:10.1046/j.1471-4159.2002.01005.x
23. Manji H, Potter W. Bipolar disorder: biological models and their clinical application. 1997;
24. Larmande P, Palisson E, Saikali I, Maillot F. [Disappearance of akinesia in Parkinson disease during a manic attack]. *Rev Neurol (Paris).* 1993;149(10):557-8. Disparition de l'akinésie dans une maladie de Parkinson au cours d'un accès maniaque.
25. Keener MT, Phillips ML. Neuroimaging in bipolar disorder: a critical review of current findings. *Curr Psychiatry Rep.* Dec 2007;9(6):512-20. doi:10.1007/s11920-007-0070-2
26. Bauer M. [A new evidence and consensus-based German guidelines for diagnosis and treatment of bipolar disorders]. *Nervenarzt.* May 2012;83(5):564-7. Neue evidenz- und konsensbasierte S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie bipolarer Störungen. doi:10.1007/s00115-011-3414-4
27. Dhakal A, Bobrin BD. Cognitive Deficits. *StatPearls.* StatPearls Publishing Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.
28. Robinson LJ, Thompson JM, Gallagher P, Goswami U, Young AH, Ferrier IN, Moore PB. A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *J Affect Disord.* Jul 2006;93(1-3):105-15. doi:10.1016/j.jad.2006.02.016
29. Bourne C, Aydemir Ö, Balanzá-Martínez V, et al. Neuropsychological testing of cognitive impairment in euthymic bipolar disorder: an individual patient

data meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand.* Sep 2013;128(3):149-62. doi:10.1111/acps.12133

30. Bortolato B, Miskowiak KW, Köhler CA, Vieta E, Carvalho AF. Cognitive dysfunction in bipolar disorder and schizophrenia: a systematic review of meta-analyses. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2015;11:3111-25. doi:10.2147/ndt.S76700

31. Mann-Wrobel MC, Carreno JT, Dickinson D. Meta-analysis of neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: an update and investigation of moderator variables. *Bipolar Disord.* Jun 2011;13(4):334-42. doi:10.1111/j.1399-5618.2011.00935.x

32. Samamé C, Martino DJ, Strejilevich SA. An individual task meta-analysis of social cognition in euthymic bipolar disorders. *J Affect Disord.* Mar 1 2015;173:146-53. doi:10.1016/j.jad.2014.10.055

33. Lee RS, Hermens DF, Scott J, et al. A meta-analysis of neuropsychological functioning in first-episode bipolar disorders. *J Psychiatr Res.* Oct 2014;57:1-11. doi:10.1016/j.jpsychires.2014.06.019

34. Bora E, Pantelis C. Meta-analysis of Cognitive Impairment in First-Episode Bipolar Disorder: Comparison With First-Episode Schizophrenia and Healthy Controls. *Schizophr Bull.* Sep 2015;41(5):1095-104. doi:10.1093/schbul/sbu198

35. Martino DJ, Samamé C, Ibañez A, Strejilevich SA. Neurocognitive functioning in the premorbid stage and in the first episode of bipolar disorder: a systematic review. *Psychiatry Res.* Mar 30 2015;226(1):23-30. doi:10.1016/j.psychres.2014.12.044

36. de la Serna E, Vila M, Sanchez-Gistau V, et al. Neuropsychological characteristics of child and adolescent offspring of patients with bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* Feb 4 2016;65:54-9. doi:10.1016/j.pnpbp.2015.08.014

37. Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-5. 5th ed. ed. Arlington, VA :: American Psychiatric Association; 2013.

38. Kessing LV, Miskowiak K. Does Cognitive Dysfunction in Bipolar Disorder Qualify as a Diagnostic Intermediate Phenotype?-A Perspective Paper. *Front Psychiatry.* 2018;9:490. doi:10.3389/fpsy.2018.00490

39. Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA, Shulman GL. A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A.* Jan 16 2001;98(2):676-82. doi:10.1073/pnas.98.2.676

40. Townsend JD, Torrisi SJ, Lieberman MD, Sugar CA, Bookheimer SY, Altshuler LL. Frontal-amygdala connectivity alterations during emotion downregulation in bipolar I disorder. *Biol Psychiatry.* Jan 15 2013;73(2):127-35. doi:10.1016/j.biopsych.2012.06.030

41. Rosenblat JD, Brietzke E, Mansur RB, Maruschak NA, Lee Y, McIntyre RS. Inflammation as a neurobiological substrate of cognitive impairment in bipolar disorder: Evidence, pathophysiology and treatment implications. *J Affect Disord.* Dec 1 2015;188:149-59. doi:10.1016/j.jad.2015.08.058

42. Ryan KA, Vederman AC, McFadden EM, Weldon AL, Kamali M, Langenecker SA, McClinnis MG. Differential executive functioning performance by

phase of bipolar disorder. *Bipolar Disord.* Aug 2012;14(5):527-36. doi:10.1111/j.1399-5618.2012.01032.x

43. McGrath J, Scheldt S, Welham J, Clair A. Performance on tests sensitive to impaired executive ability in schizophrenia, mania and well controls: acute and subacute phases. *Schizophr Res.* Aug 29 1997;26(2-3):127-37. doi:10.1016/s0920-9964(97)00070-4

44. Cotrena C, Branco LD, Shansis FM, Fonseca RP. Executive function impairments in depression and bipolar disorder: association with functional impairment and quality of life. *J Affect Disord.* Jan 15 2016;190:744-753. doi:10.1016/j.jad.2015.11.007

45. Snyder HR. Major depressive disorder is associated with broad impairments on neuropsychological measures of executive function: a meta-analysis and review. *Psychol Bull.* Jan 2013;139(1):81-132. doi:10.1037/a0028727

46. Kurtz MM, Gerraty RT. A meta-analytic investigation of neurocognitive deficits in bipolar illness: profile and effects of clinical state. *Neuropsychology.* Sep 2009;23(5):551-62. doi:10.1037/a0016277

47. Paradiso S, Lamberty GJ, Garvey MJ, Robinson RG. Cognitive impairment in the euthymic phase of chronic unipolar depression. *J Nerv Ment Dis.* Dec 1997;185(12):748-54. doi:10.1097/00005053-199712000-00005

48. Xu G, Lin K, Rao D, et al. Neuropsychological performance in bipolar I, bipolar II and unipolar depression patients: a longitudinal, naturalistic study. *J Affect Disord.* Feb 2012;136(3):328-39. doi:10.1016/j.jad.2011.11.029

49. Lera-Miguel S, Andrés-Perpiñá S, Fatjó-Vilas M, Fañanás L, Lázaro L. Two-year follow-up of treated adolescents with early-onset bipolar disorder: Changes in neurocognition. *J Affect Disord.* Feb 1 2015;172:48-54. doi:10.1016/j.jad.2014.09.041

50. Gottesman, II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry.* Apr 2003;160(4):636-45. doi:10.1176/appi.ajp.160.4.636

51. Zobel A, Maier W. Endophänotypen—ein neues Konzept zur biologischen Charakterisierung psychischer Störungen. *Der Nervenarzt.* 2004/03/01 2004;75(3):205-214. doi:10.1007/s00115-003-1642-y

52. Swan GE, Carmelli D. Evidence for genetic mediation of executive control: a study of aging male twins. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci.* Mar 2002;57(2):P133-43. doi:10.1093/geronb/57.2.p133

53. Sagar R, Pattanayak RD. Potential biomarkers for bipolar disorder: Where do we stand? *Indian J Med Res.* Jan 2017;145(1):7-16. doi:10.4103/ijmr.IJMR_1386_16

54. Geoffroy PA, Scott J. Prodrome or risk syndrome: what's in a name? *Int J Bipolar Disord.* Dec 2017;5(1):7. doi:10.1186/s40345-017-0077-5

55. Ruhrmann S, Schultze-Lutter F, Klosterkötter J. Intervention in the at-risk state to prevent transition to psychosis. *Curr Opin Psychiatry.* Mar 2009;22(2):177-83. doi:10.1097/YCO.0b013e328324b687

56. Gilbert E, Marwaha S. Predictors of employment in bipolar disorder: a systematic review. *J Affect Disord.* Feb 20 2013;145(2):156-64. doi:10.1016/j.jad.2012.07.009
57. Solé B, Jiménez E, Torrent C, et al. Cognitive Impairment in Bipolar Disorder: Treatment and Prevention Strategies. *Int J Neuropsychopharmacol.* Aug 1 2017;20(8):670-680. doi:10.1093/ijnp/pyx032
58. von Bernhardt R, Bernhardt LE, Eugenín J. What Is Neural Plasticity? *Adv Exp Med Biol.* 2017;1015:1-15. doi:10.1007/978-3-319-62817-2_1
59. Harel EV, Zangen A, Roth Y, Reti I, Braw Y, Levkovitz Y. H-coil repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of bipolar depression: an add-on, safety and feasibility study. *World J Biol Psychiatry.* Mar 2011;12(2):119-26. doi:10.3109/15622975.2010.510893
60. Coppola F, Courtet P, Olié E. [Neuropsychological Profile and Working Memory in Bipolar Disorder]. *Can J Psychiatry.* May 2018;63(5):314-321. Profil neuropsychologique et mémoire de travail dans le trouble bipolaire. doi:10.1177/0706743717744777
61. Bora E, Yucel M, Pantelis C. Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: a meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. *J Affect Disord.* Feb 2009;113(1-2):1-20. doi:10.1016/j.jad.2008.06.009
62. 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.* Jun 2008;23(4):300-8. doi:10.1016/j.eurpsy.2007.05.002
63. Baddeley AD, Hitch G. Working Memory. In: Bower GH, ed. *Psychology of Learning and Motivation.* Academic Press; 1974:47-89.
64. Fuster JM. Cortex and memory: emergence of a new paradigm. *J Cogn Neurosci.* Nov 2009;21(11):2047-72. doi:10.1162/jocn.2009.21280
65. Baddeley A. Working memory. *Science.* Jan 31 1992;255(5044):556-9. doi:10.1126/science.1736359
66. Baddeley A. The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends Cogn Sci.* Nov 1 2000;4(11):417-423. doi:10.1016/s1364-6613(00)01538-2
67. Cowan N. The magical number 4 in short-term memory: a reconsideration of mental storage capacity. *Behav Brain Sci.* Feb 2001;24(1):87-114; discussion 114-85. doi:10.1017/s0140525x01003922
68. Cowan N. An Embedded-Processes Model of Working Memory. In: Miyake A, Shah P, eds. *Models of Working Memory: Mechanisms of Active Maintenance and Executive Control.* Cambridge University Press; 1999:62-101.
69. Engle R, Kane M, Tuholski S. Individual Differences in Working Memory Capacity and What They Tell Us About Controlled Attention, General Fluid Intelligence, and Functions of the Prefrontal Cortex. 1999:102-134.
70. Cowan N. *Attention and Memory: An Integrated Framework.* 1995:

71. Courtney SM, Ungerleider LG, Keil K, Haxby JV. Transient and sustained activity in a distributed neural system for human working memory. *Nature*. Apr 10 1997;386(6625):608-11. doi:10.1038/386608a0
72. D'Esposito M, Postle BR. The dependence of span and delayed-response performance on prefrontal cortex. *Neuropsychologia*. Oct 1999;37(11):1303-15. doi:10.1016/s0028-3932(99)00021-4
73. Brunoni AR, Vanderhasselt MA. Working memory improvement with non-invasive brain stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex: a systematic review and meta-analysis. *Brain Cogn*. Apr 2014;86:1-9. doi:10.1016/j.bandc.2014.01.008
74. Nee DE, Brown JW, Askren MK, Berman MG, Demiralp E, Krawitz A, Jonides J. A meta-analysis of executive components of working memory. *Cereb Cortex*. Feb 2013;23(2):264-82. doi:10.1093/cercor/bhs007
75. Wager TD, Smith EE. Neuroimaging studies of working memory: a meta-analysis. *Cogn Affect Behav Neurosci*. Dec 2003;3(4):255-74. doi:10.3758/cabn.3.4.255
76. Hazy TE, Frank MJ, O'Reilly R C. Towards an executive without a homunculus: computational models of the prefrontal cortex/basal ganglia system. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. Sep 29 2007;362(1485):1601-13. doi:10.1098/rstb.2007.2055
77. Cools R, Miyakawa A, Sheridan M, D'Esposito M. Enhanced frontal function in Parkinson's disease. *Brain*. Jan 2010;133(Pt 1):225-33. doi:10.1093/brain/awp301
78. Koenigs M, Barbey AK, Postle BR, Grafman J. Superior parietal cortex is critical for the manipulation of information in working memory. *J Neurosci*. Nov 25 2009;29(47):14980-6. doi:10.1523/jneurosci.3706-09.2009
79. Vogel EK, Machizawa MG. Neural activity predicts individual differences in visual working memory capacity. *Nature*. Apr 15 2004;428(6984):748-51. doi:10.1038/nature02447
80. Stoodley CJ, Schmahmann JD. Functional topography in the human cerebellum: a meta-analysis of neuroimaging studies. *Neuroimage*. Jan 15 2009;44(2):489-501. doi:10.1016/j.neuroimage.2008.08.039
81. Park S, Gooding DC. WORKING MEMORY IMPAIRMENT AS AN ENDOPHENOTYPIC MARKER OF A SCHIZOPHRENIA DIATHESIS. *Schizophr Res Cogn*. Sep 1 2014;1(3):127-136. doi:10.1016/j.scog.2014.09.005
82. Luck SJ, Vogel EK. The capacity of visual working memory for features and conjunctions. *Nature*. Nov 20 1997;390(6657):279-81. doi:10.1038/36846
83. Thalmann M, Souza AS, Oberauer K. How does chunking help working memory? *J Exp Psychol Learn Mem Cogn*. Jan 2019;45(1):37-55. doi:10.1037/xlm0000578
84. Eriksson J, Vogel EK, Lansner A, Bergström F, Nyberg L. Neurocognitive Architecture of Working Memory. *Neuron*. Oct 7 2015;88(1):33-46. doi:10.1016/j.neuron.2015.09.020

85. Fukuda K, Vogel EK. Individual differences in recovery time from attentional capture. *Psychol Sci.* Mar 2011;22(3):361-8. doi:10.1177/0956797611398493
86. Luria R, Balaban H, Awh E, Vogel EK. The contralateral delay activity as a neural measure of visual working memory. *Neurosci Biobehav Rev.* Mar 2016;62:100-8. doi:10.1016/j.neubiorev.2016.01.003
87. Ullman H, Almeida R, Klingberg T. Structural maturation and brain activity predict future working memory capacity during childhood development. *J Neurosci.* Jan 29 2014;34(5):1592-8. doi:10.1523/jneurosci.0842-13.2014
88. Nyberg L, Andersson M, Kauppi K, Lundquist A, Persson J, Pudas S, Nilsson LG. Age-related and genetic modulation of frontal cortex efficiency. *J Cogn Neurosci.* Apr 2014;26(4):746-54. doi:10.1162/jocn_a_00521
89. Klingberg T. Training and plasticity of working memory. *Trends Cogn Sci.* Jul 2010;14(7):317-24. doi:10.1016/j.tics.2010.05.002
90. Daneman M, Carpenter PA. Individual differences in working memory and reading. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior.* 1980/08/01/1980;19(4):450-466. doi:[https://doi.org/10.1016/S0022-5371\(80\)90312-6](https://doi.org/10.1016/S0022-5371(80)90312-6)
91. Dai M, Li Y, Gan S, Du F. The reliability of estimating visual working memory capacity. *Sci Rep.* Feb 4 2019;9(1):1155. doi:10.1038/s41598-019-39044-1
92. Case R, Kurland D, Goldberg J. Operational efficiency and the growth of short-term memory span. *Journal of Experimental Child Psychology.* 1982;33:386-404.
93. William P. Phillips, W. A. On the distinction between sensory storage and short-term visual memory. *Percept. Psychophys.* 16, 283-290. *Perception & Psychophysics.* 03/01 1974;16:283-290. doi:10.3758/BF03203943
94. 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.* Feb 2004;161(2):262-70. doi:10.1176/appi.ajp.161.2.262
95. Arts B, Jabben N, Krabbendam L, van Os J. Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives. *Psychol Med.* Jun 2008;38(6):771-85. doi:10.1017/s0033291707001675
96. Mora E, Portella MJ, Forcada I, Vieta E, Mur M. Persistence of cognitive impairment and its negative impact on psychosocial functioning in lithium-treated, euthymic bipolar patients: a 6-year follow-up study. *Psychol Med.* Jun 2013;43(6):1187-96. doi:10.1017/s0033291712001948
97. Robinson LJ, Ferrier IN. Evolution of cognitive impairment in bipolar disorder: a systematic review of cross-sectional evidence. *Bipolar Disord.* Apr 2006;8(2):103-16. doi:10.1111/j.1399-5618.2006.00277.x
98. World Health O. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders : clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva: World Health Organization; 1992.

99. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry*. Apr 1979;134:382-9. doi:10.1192/bjp.134.4.382
100. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry*. Nov 1978;133:429-35. doi:10.1192/bjp.133.5.429
101. Lehrl S. *Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest : MWT-B*. 5., unveränd. Aufl. ed. Spitta; 2005.
102. Wittorf A, Wiedemann G, Klingberg S. [Multiple-choice vocabulary intelligence test MWT in schizophrenia: valid measure of premorbid intelligence?]. *Psychiatr Prax*. Mar 2014;41(2):95-100. Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest MWT bei Schizophrenie: Valides Maß der prä-morbiden Intelligenz? doi:10.1055/s-0033-1349595
103. Schoenberg M, Lange R, Marsh P, Saklofske D, Kreutzer J, DeLuca J, Caplan B. *Encyclopedia of Clinical Neuropsychology*. 2010;
104. Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*. Mar 1971;9(1):97-113. doi:10.1016/0028-3932(71)90067-4
105. Bortz J, Schuster C. *Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler: Limitierte Sonderausgabe*. Springer Berlin Heidelberg; 2011.
106. Rouder JN, Morey RD, Morey CC, Cowan N. How to measure working memory capacity in the change detection paradigm. *Psychon Bull Rev*. Apr 2011;18(2):324-30. doi:10.3758/s13423-011-0055-3
107. Ambrose JP, Wijekumar S, Buss AT, Spencer JP. Feature-Based Change Detection Reveals Inconsistent Individual Differences in Visual Working Memory Capacity. *Front Syst Neurosci*. 2016;10:33. doi:10.3389/fnsys.2016.00033
108. Pashler H. Familiarity and visual change detection. *Percept Psychophys*. Oct 1988;44(4):369-78. doi:10.3758/bf03210419
109. Cohen J, Cohen JW. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. 2. ed. Erlbaum; 1988.
110. Gardner DM, Murphy AL, O'Donnell H, Centorrino F, Baldessarini RJ. International consensus study of antipsychotic dosing. *Am J Psychiatry*. Jun 2010;167(6):686-93. doi:10.1176/appi.ajp.2009.09060802
111. Hayasaka Y, Purgato M, Magni LR, et al. Dose equivalents of antidepressants: Evidence-based recommendations from randomized controlled trials. *J Affect Disord*. Jul 15 2015;180:179-84. doi:10.1016/j.jad.2015.03.021
112. Bowie CR, Harvey PD. Cognitive deficits and functional outcome in schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat*. Dec 2006;2(4):531-6. doi:10.2147/ndt.2006.2.4.531
113. McGurk SR, Meltzer HY. The role of cognition in vocational functioning in schizophrenia. *Schizophr Res*. Oct 27 2000;45(3):175-84. doi:10.1016/s0920-9964(99)00198-x

114. Mayer JS, Park S. Working memory encoding and false memory in schizophrenia and bipolar disorder in a spatial delayed response task. *J Abnorm Psychol.* Aug 2012;121(3):784-794. doi:10.1037/a0028836
115. Hahn B, Robinson BM, Leonard CJ, Luck SJ, Gold JM. Posterior Parietal Cortex Dysfunction Is Central to Working Memory Storage and Broad Cognitive Deficits in Schizophrenia. *J Neurosci.* Sep 26 2018;38(39):8378-8387. doi:10.1523/jneurosci.0913-18.2018
116. Soraggi-Frez C, Santos FH, Albuquerque PB, Malloy-Diniz LF. Disentangling Working Memory Functioning in Mood States of Bipolar Disorder: A Systematic Review. *Front Psychol.* 2017;8:574. doi:10.3389/fpsyg.2017.00574
117. Gold JM, Barch DM, Feuerstahler LM, et al. Working Memory Impairment Across Psychotic disorders. *Schizophr Bull.* Jun 18 2019;45(4):804-812. doi:10.1093/schbul/sby134
118. Zubieta JK, Huguelet P, Lajiness-O'Neill R, Giordani BJ. Cognitive function in euthymic bipolar I disorder. *Psychiatry Res.* May 10 2001;102(1):9-20. doi:10.1016/s0165-1781(01)00242-6
119. Thompson JM, Gray JM, Hughes JH, Watson S, Young AH, Ferrier IN. Impaired working memory monitoring in euthymic bipolar patients. *Bipolar Disord.* Aug 2007;9(5):478-89. doi:10.1111/j.1399-5618.2007.00470.x
120. Jensen JH, Knorr U, Vinberg M, Kessing LV, Miskowiak KW. Discrete neurocognitive subgroups in fully or partially remitted bipolar disorder: Associations with functional abilities. *J Affect Disord.* Nov 15 2016;205:378-386. doi:10.1016/j.jad.2016.08.018
121. Cowan N, Morey CC. Visual working memory depends on attentional filtering. *Trends Cogn Sci.* Apr 2006;10(4):139-41. doi:10.1016/j.tics.2006.02.001
122. Stephane M, Pellizzer G. The dynamic architecture of working memory in schizophrenia. *Schizophr Res.* May 2007;92(1-3):160-7. doi:10.1016/j.schres.2007.01.021
123. Heidler M-D. Arbeitsgedächtnisleistungen bei gesunden Älteren. *NeuroGeriatric.* 2012;9(1):3-9.
124. Salthouse TA. Selective review of cognitive aging. *J Int Neuropsychol Soc.* Sep 2010;16(5):754-60. doi:10.1017/s1355617710000706
125. Hasher L, Zacks RT. Working Memory, Comprehension, and Aging: A Review and a New View. In: Bower GH, ed. *Psychology of Learning and Motivation.* Academic Press; 1988:193-225.
126. Babcock RL, Salthouse TA. Effects of increased processing demands on age differences in working memory. *Psychol Aging.* Sep 1990;5(3):421-8. doi:10.1037//0882-7974.5.3.421
127. Reuter-Lorenz PA, Jonides J, Smith EE, Hartley A, Miller A, Marshuetz C, Koeppel RA. Age differences in the frontal lateralization of verbal and spatial working memory revealed by PET. *J Cogn Neurosci.* Jan 2000;12(1):174-87. doi:10.1162/089892900561814

128. Kirova AM, Bays RB, Lagalwar S. Working memory and executive function decline across normal aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *Biomed Res Int.* 2015;2015:748212. doi:10.1155/2015/748212
129. Persad CC, Abeles N, Zacks RT, Denburg NL. Inhibitory changes after age 60 and their relationship to measures of attention and memory. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci.* May 2002;57(3):P223-32. doi:10.1093/geronb/57.3.p223
130. Spearman C. "General Intelligence," Objectively Determined and Measured. *The American Journal of Psychology.* 1904;15(2):201-292. doi:10.2307/1412107
131. Cattell RB. Theory of fluid and crystallized intelligence: A critical experiment. *Journal of Educational Psychology.* 1963/02// 1963;54(1):1-22. doi:10.1037/h0046743
132. Jaeggi SM, Buschkuhl M, Jonides J, Perrig WJ. Improving fluid intelligence with training on working memory. *Proc Natl Acad Sci U S A.* May 13 2008;105(19):6829-33. doi:10.1073/pnas.0801268105
133. Geary D. The Origin of Mind: Evolution of Brain, Cognition, and General Intelligence. *American Journal of Psychiatry - AMER J PSYCHIAT.* 01/01 2006;163doi:10.1037/10871-000
134. Raven JC. *Mental Tests Used in Genetic Studies: The Performance of Related Individuals on Tests Mainly Educative and Mainly Reproductive.* University of London; 1936.
135. Vellutino FR, Fletcher JM, Snowling MJ, Scanlon DM. Specific reading disability (dyslexia): what have we learned in the past four decades? *J Child Psychol Psychiatry.* Jan 2004;45(1):2-40. doi:10.1046/j.0021-9630.2003.00305.x
136. Torgesen JK, Wagner RK, Rashotte CA. Longitudinal studies of phonological processing and reading. *J Learn Disabil.* May 1994;27(5):276-86; discussion 287-91. doi:10.1177/002221949402700503
137. Hasselhorn M, Schuchardt K, Mähler C. Phonologisches Arbeitsgedächtnis bei Kindern mit diagnostizierter Lese- und/oder Rechtschreibstörung: Zum Einfluss von Wortlänge und Lexikalität auf die Gedächtnisspanne. *Zeitschrift für Entwicklungspsychologie und Pädagogische Psychologie.* 10/01 2010;42:211-216. doi:10.1026/0049-8637/a000024
138. Meyer ML, Salimpoor VN, Wu SS, Geary DC, Menon V. Differential contribution of specific working memory components to mathematics achievement in 2nd and 3rd graders. *Learn Individ Differ.* Apr 2010;20(2):101-109. doi:10.1016/j.lindif.2009.08.004
139. Henry L, Maclean M. Relationships between working memory, expressive vocabulary and arithmetical reasoning in children with and without intellectual disabilities. *Educ Child Psychol.* 01/01 2003;20doi:10.53841/bpsecp.2003.20.3.51
140. DeStefano D, Lefevre J-A. The role of working memory in mental arithmetic. *The European Journal of Cognitive Psychology.* 05/01 2004;16doi:10.1080/09541440244000328

141. Krieger N, Williams DR, Moss NE. Measuring social class in US public health research: concepts, methodologies, and guidelines. *Annu Rev Public Health*. 1997;18:341-78. doi:10.1146/annurev.publhealth.18.1.341
142. Aunio P, Niemivirta M. Predicting Children's Mathematical Performance in Grade One by Early Numeracy. *Learning and Individual Differences*. 10/01 2010;20:427-435. doi:10.1016/j.lindif.2010.06.003
143. Jordan NC, Levine SC. Socioeconomic variation, number competence, and mathematics learning difficulties in young children. *Dev Disabil Res Rev*. 2009;15(1):60-8. doi:10.1002/ddrr.46
144. Hackman DA, Betancourt LM, Gallop R, Romer D, Brodsky NL, Hurt H, Farah MJ. Mapping the trajectory of socioeconomic disparity in working memory: parental and neighborhood factors. *Child Dev*. Jul-Aug 2014;85(4):1433-45. doi:10.1111/cdev.12242
145. Kohl GO, Lengua LJ, McMahan RJ. Parent Involvement in School Conceptualizing Multiple Dimensions and Their Relations with Family and Demographic Risk Factors. *J Sch Psychol*. Nov 2000;38(6):501-523. doi:10.1016/s0022-4405(00)00050-9
146. Vandenbroucke L, Spilt J, Verschueren K, Baeyens D. Keeping the Spirits Up: The Effect of Teachers' and Parents' Emotional Support on Children's Working Memory Performance. *Front Psychol*. 2017;8:512. doi:10.3389/fpsyg.2017.00512
147. Sainburg RL. Convergent models of handedness and brain lateralization. *Front Psychol*. 2014;5:1092. doi:10.3389/fpsyg.2014.01092
148. Rogers LJ, Zucca P, Vallortigara G. Advantages of having a lateralized brain. *Proc Biol Sci*. Dec 7 2004;271 Suppl 6(Suppl 6):S420-2. doi:10.1098/rsbl.2004.0200
149. Güntürkün O, Ocklenburg S. Ontogenesis of Lateralization. *Neuron*. Apr 19 2017;94(2):249-263. doi:10.1016/j.neuron.2017.02.045
150. Corballis MC. From mouth to hand: gesture, speech, and the evolution of right-handedness. *Behav Brain Sci*. Apr 2003;26(2):199-208; discussion 208-60. doi:10.1017/s0140525x03000062
151. Gilbert AN, Wysocki CJ. Hand preference and age in the United States. *Neuropsychologia*. Jul 1992;30(7):601-8. doi:10.1016/0028-3932(92)90065-t
152. Annett M. Handedness and cerebral dominance: the right shift theory. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. Fall 1998;10(4):459-69. doi:10.1176/jnp.10.4.459
153. McManus IC, Davison A, Armour JA. Multilocus genetic models of handedness closely resemble single-locus models in explaining family data and are compatible with genome-wide association studies. *Ann N Y Acad Sci*. Jun 2013;1288(1):48-58. doi:10.1111/nyas.12102
154. Papadatou-Pastou M, Martin M, Munafò MR, Jones GV. Sex differences in left-handedness: a meta-analysis of 144 studies. *Psychol Bull*. Sep 2008;134(5):677-699. doi:10.1037/a0012814
155. Geschwind N, Galaburda AM. Cerebral lateralization. Biological mechanisms, associations, and pathology: I. A hypothesis and a program for

- research. *Arch Neurol.* May 1985;42(5):428-59. doi:10.1001/archneur.1985.04060050026008
156. Parma V, Brasselet R, Zoia S, Bulgheroni M, Castiello U. The origin of human handedness and its role in pre-birth motor control. *Sci Rep.* Dec 1 2017;7(1):16804. doi:10.1038/s41598-017-16827-y
157. Collins RL. When left-handed mice live in right-handed worlds. *Science.* Jan 17 1975;187(4172):181-4. doi:10.1126/science.1111097
158. Vuoksima E, Koskenvuo M, Rose RJ, Kaprio J. Origins of handedness: a nationwide study of 30,161 adults. *Neuropsychologia.* Apr 2009;47(5):1294-301. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2009.01.007
159. Johnston DW, Nicholls ME, Shah M, Shields MA. Nature's experiment? Handedness and early childhood development. *Demography.* May 2009;46(2):281-301. doi:10.1353/dem.0.0053
160. Johnston DW, Nicholls MER, Shah M, Shields MA. Handedness, health and cognitive development: evidence from children in the National Longitudinal Survey of Youth. *Journal of the Royal Statistical Society: Series A (Statistics in Society).* 2013;176
161. Loprinzi PD, Franklin J, Farris A, Ryu S. Handedness, Grip Strength, and Memory Function: Considerations by Biological Sex. *Medicina (Kaunas).* Aug 6 2019;55(8)doi:10.3390/medicina55080444
162. Halpern DF, Haviland MG, Killian CD. Handedness and sex differences in intelligence: evidence from the medical college admission test. *Brain Cogn.* Oct 1998;38(1):87-101. doi:10.1006/brcg.1998.1021
163. Donaldson S, Goldstein LH, Landau S, Raymont V, Frangou S. The Maudsley Bipolar Disorder Project: the effect of medication, family history, and duration of illness on IQ and memory in bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry.* Jan 2003;64(1):86-93.
164. Gaudiano BA, Zimmerman M. Prevalence of attenuated psychotic symptoms and their relationship with DSM-IV diagnoses in a general psychiatric outpatient clinic. *J Clin Psychiatry.* Feb 2013;74(2):149-55. doi:10.4088/JCP.12m07788
165. Burton CZ, Ryan KA, Kamali M, Marshall DF, Harrington G, McInnis MG, Tso IF. Psychosis in bipolar disorder: Does it represent a more "severe" illness? *Bipolar Disord.* Feb 2018;20(1):18-26. doi:10.1111/bdi.12527
166. Dunayevich E, Keck PE, Jr. Prevalence and description of psychotic features in bipolar mania. *Curr Psychiatry Rep.* Aug 2000;2(4):286-90. doi:10.1007/s11920-000-0069-4
167. Bora E, Yücel M, Pantelis C. Neurocognitive markers of psychosis in bipolar disorder: a meta-analytic study. *J Affect Disord.* Dec 2010;127(1-3):1-9. doi:10.1016/j.jad.2010.02.117
168. Abou-Saleh MT, Müller-Oerlinghausen B, Coppen AJ. Lithium in the episode and suicide prophylaxis and in augmenting strategies in patients with unipolar depression. *Int J Bipolar Disord.* Dec 2017;5(1):11. doi:10.1186/s40345-017-0080-x

169. Shorter E. The history of lithium therapy. *Bipolar Disord*. Jun 2009;11 Suppl 2(Suppl 2):4-9. doi:10.1111/j.1399-5618.2009.00706.x
170. Severus E, Taylor MJ, Sauer C, Pfennig A, Ritter P, Bauer M, Geddes JR. Lithium for prevention of mood episodes in bipolar disorders: systematic review and meta-analysis. *Int J Bipolar Disord*. 2014;2:15. doi:10.1186/s40345-014-0015-8
171. Baldessarini RJ, Tondo L, Davis P, Pompili M, Goodwin FK, Hennen J. Decreased risk of suicides and attempts during long-term lithium treatment: a meta-analytic review. *Bipolar Disord*. Oct 2006;8(5 Pt 2):625-39. doi:10.1111/j.1399-5618.2006.00344.x
172. Malhi GS, Tanious M, Das P, Coulston CM, Berk M. Potential mechanisms of action of lithium in bipolar disorder. Current understanding. *CNS Drugs*. Feb 2013;27(2):135-53. doi:10.1007/s40263-013-0039-0
173. Yucel K, McKinnon MC, Taylor VH, Macdonald K, Alda M, Young LT, MacQueen GM. Bilateral hippocampal volume increases after long-term lithium treatment in patients with bipolar disorder: a longitudinal MRI study. *Psychopharmacology (Berl)*. Dec 2007;195(3):357-67. doi:10.1007/s00213-007-0906-9
174. Nunes MA, Viel TA, Buck HS. Microdose lithium treatment stabilized cognitive impairment in patients with Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res*. Jan 2013;10(1):104-7. doi:10.2174/1567205011310010014
175. Joshi A, Bow A, Agius M. Pharmacological Therapies in Bipolar Disorder: a Review of Current Treatment Options. *Psychiatr Danub*. Sep 2019;31(Suppl 3):595-603.
176. Ng F, Hallam K, Lucas N, Berk M. The role of lamotrigine in the management of bipolar disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat*. Aug 2007;3(4):463-74.
177. Czapiński P, Blaszczyk B, Czuczwar SJ. Mechanisms of action of antiepileptic drugs. *Curr Top Med Chem*. 2005;5(1):3-14. doi:10.2174/1568026053386962
178. Ballenger JC, Post RM. Carbamazepine in manic-depressive illness: a new treatment. *Am J Psychiatry*. Jul 1980;137(7):782-90. doi:10.1176/ajp.137.7.782
179. Small JG, Klapper MH, Milstein V, Kellams JJ, Miller MJ, Marhenke JD, Small IF. Carbamazepine compared with lithium in the treatment of mania. *Arch Gen Psychiatry*. Oct 1991;48(10):915-21. doi:10.1001/archpsyc.1991.01810340047006
180. Post RM, Uhde TW, Roy-Byrne PP, Joffe RT. Antidepressant effects of carbamazepine. *Am J Psychiatry*. Jan 1986;143(1):29-34. doi:10.1176/ajp.143.1.29
181. Calabrese JR, Delucchi GA. Phenomenology of rapid cycling manic depression and its treatment with valproate. *J Clin Psychiatry*. Mar 1989;50 Suppl:30-4.

182. Coxhead N, Silverstone T, Cookson J. Carbamazepine versus lithium in the prophylaxis of bipolar affective disorder. *Acta Psychiatr Scand*. Feb 1992;85(2):114-8. doi:10.1111/j.1600-0447.1992.tb01453.x
183. Leo RJ, Narendran R. Anticonvulsant Use in the Treatment of Bipolar Disorder: A Primer for Primary Care Physicians. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. Jun 1999;1(3):74-84. doi:10.4088/pcc.v01n0304
184. Lennkh C, Simhandl C. Current aspects of valproate in bipolar disorder. *Int Clin Psychopharmacol*. Jan 2000;15(1):1-11. doi:10.1097/00004850-200015010-00001
185. Ricken R, Pilhatsch M, Bauer M. Pharmakotherapie bipolarer Erkrankungen. *Psychiatrie und Psychotherapie up2date*. 2007/04/16 2007;1(02):129-148. doi:10.1055/s-2006-951950
186. Park SP, Kwon SH. Cognitive effects of antiepileptic drugs. *J Clin Neurol*. Sep 2008;4(3):99-106. doi:10.3988/jcn.2008.4.3.99
187. Eddy CM, Rickards HE, Cavanna AE. The cognitive impact of antiepileptic drugs. *Ther Adv Neurol Disord*. Nov 2011;4(6):385-407. doi:10.1177/1756285611417920
188. Ameer MA, Saadabadi A. Neuroleptic Medications. *StatPearls*. StatPearls Publishing
- Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.
189. Wang J, Hu M, Guo X, Wu R, Li L, Zhao J. Cognitive effects of atypical antipsychotic drugs in first-episode drug-naïve schizophrenic patients. *Neural Regen Res*. Jan 25 2013;8(3):277-86. doi:10.3969/j.issn.1673-5374.2013.03.011
190. Dorph-Petersen KA, Pierri JN, Perel JM, Sun Z, Sampson AR, Lewis DA. The influence of chronic exposure to antipsychotic medications on brain size before and after tissue fixation: a comparison of haloperidol and olanzapine in macaque monkeys. *Neuropsychopharmacology*. Sep 2005;30(9):1649-61. doi:10.1038/sj.npp.1300710
191. Castner SA, Williams GV, Goldman-Rakic PS. Reversal of antipsychotic-induced working memory deficits by short-term dopamine D1 receptor stimulation. *Science*. Mar 17 2000;287(5460):2020-2. doi:10.1126/science.287.5460.2020
192. Weber MA, Conlon MM, Stutt HR, Wendt L, Ten Eyck P, Narayanan NS. Quantifying the inverted U: A meta-analysis of prefrontal dopamine, D1 receptors, and working memory. *Behav Neurosci*. Jun 2022;136(3):207-218. doi:10.1037/bne0000512
193. Reilly JL, Harris MS, Keshavan MS, Sweeney JA. Adverse effects of risperidone on spatial working memory in first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. Nov 2006;63(11):1189-97. doi:10.1001/archpsyc.63.11.1189
194. Reilly JL, Harris MS, Khine TT, Keshavan MS, Sweeney JA. Antipsychotic drugs exacerbate impairment on a working memory task in first-episode schizophrenia. *Biol Psychiatry*. Oct 1 2007;62(7):818-21. doi:10.1016/j.biopsych.2006.10.031

195. Torrent C, Martínez-Arán A, Daban C, et al. Effects of atypical antipsychotics on neurocognition in euthymic bipolar patients. *Compr Psychiatry*. Nov-Dec 2011;52(6):613-22. doi:10.1016/j.comppsy.2010.12.009
196. Sheffler ZM, Patel P, Abdijadid S. Antidepressants. *StatPearls*. StatPearls Publishing
- Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.
197. Peet M. Induction of mania with selective serotonin re-uptake inhibitors and tricyclic antidepressants. *Br J Psychiatry*. Apr 1994;164(4):549-50. doi:10.1192/bjp.164.4.549
198. Viktorin A, Lichtenstein P, Thase ME, Larsson H, Lundholm C, Magnusson PK, Landén M. The risk of switch to mania in patients with bipolar disorder during treatment with an antidepressant alone and in combination with a mood stabilizer. *Am J Psychiatry*. Oct 2014;171(10):1067-73. doi:10.1176/appi.ajp.2014.13111501
199. Rosenblat JD, Kakar R, McIntyre RS. The Cognitive Effects of Antidepressants in Major Depressive Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Int J Neuropsychopharmacol*. Jul 25 2015;19(2)doi:10.1093/ijnp/pyv082
200. Amado-Boccaro I, Gougoulis N, Poirier Littré MF, Galinowski A, Lôo H. Effects of antidepressants on cognitive functions: a review. *Neurosci Biobehav Rev*. Fall 1995;19(3):479-93. doi:10.1016/0149-7634(94)00068-c
201. Gorenstein C, de Carvalho SC, Artes R, Moreno RA, Marcourakis T. Cognitive performance in depressed patients after chronic use of antidepressants. *Psychopharmacology (Berl)*. Mar 2006;185(1):84-92. doi:10.1007/s00213-005-0274-2
202. Prado CE, Watt S, Crowe SF. A meta-analysis of the effects of antidepressants on cognitive functioning in depressed and non-depressed samples. *Neuropsychol Rev*. Mar 2018;28(1):32-72. doi:10.1007/s11065-018-9369-5
203. de Graaf R, Kessler RC, Fayyad J, et al. The prevalence and effects of adult attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) on the performance of workers: results from the WHO World Mental Health Survey Initiative. *Occup Environ Med*. Dec 2008;65(12):835-42. doi:10.1136/oem.2007.038448
204. Martinussen R, Hayden J, Hogg-Johnson S, Tannock R. A meta-analysis of working memory impairments in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. Apr 2005;44(4):377-84. doi:10.1097/01.chi.0000153228.72591.73
205. Schoechlin C, Engel RR. Neuropsychological performance in adult attention-deficit hyperactivity disorder: meta-analysis of empirical data. *Arch Clin Neuropsychol*. Aug 2005;20(6):727-44. doi:10.1016/j.acn.2005.04.005
206. Kim S, Kim MS. Deficits in Verbal Working Memory among College Students with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Traits: An Event-related Potential Study. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. Feb 29 2016;14(1):64-73. doi:10.9758/cpn.2016.14.1.64

207. Alderson RM, Kasper LJ, Hudec KL, Patros CH. Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and working memory in adults: a meta-analytic review. *Neuropsychology*. May 2013;27(3):287-302. doi:10.1037/a0032371
208. Sowell ER, Thompson PM, Welcome SE, Henkenius AL, Toga AW, Peterson BS. Cortical abnormalities in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet*. Nov 22 2003;362(9397):1699-707. doi:10.1016/s0140-6736(03)14842-8
209. Hale TS, Bookheimer S, McGough JJ, Phillips JM, McCracken JT. Atypical brain activation during simple & complex levels of processing in adult ADHD: an fMRI study. *J Atten Disord*. Sep 2007;11(2):125-40. doi:10.1177/1087054706294101
210. Gonzalez-Garrido AA, Barrios FA, de la Serna-Tuya JM, Cocula-León H, Gómez-Velázquez FR. [Methylphenidate and short-term memory in young females with attention deficit hyperactivity disorder. A study using functional magnetic resonance imaging]. *Rev Neurol*. May 16-31 2009;48(10):509-14. Metilfenidato y memoria a corto plazo en mujeres jóvenes con trastorno por déficit de atención/hiperactividad. Estudio de resonancia magnética funcional.
211. Kobel M, Bechtel N, Weber P, et al. Effects of methylphenidate on working memory functioning in children with attention deficit/hyperactivity disorder. *Eur J Paediatr Neurol*. Nov 2009;13(6):516-23. doi:10.1016/j.ejpn.2008.10.008
212. Schweitzer JB, Lee DO, Hanford RB, et al. Effect of methylphenidate on executive functioning in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: normalization of behavior but not related brain activity. *Biol Psychiatry*. Oct 15 2004;56(8):597-606. doi:10.1016/j.biopsych.2004.07.011
213. Mehta MA, Owen AM, Sahakian BJ, Mavaddat N, Pickard JD, Robbins TW. Methylphenidate enhances working memory by modulating discrete frontal and parietal lobe regions in the human brain. *J Neurosci*. Mar 15 2000;20(6):Rc65. doi:10.1523/JNEUROSCI.20-06-j0004.2000
214. Tannock R, Ickowicz A, Schachar R. Differential effects of methylphenidate on working memory in ADHD children with and without comorbid anxiety. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. Jul 1995;34(7):886-96. doi:10.1097/00004583-199507000-00012
215. Sonders MS, Zhu SJ, Zahniser NR, Kavanaugh MP, Amara SG. Multiple ionic conductances of the human dopamine transporter: the actions of dopamine and psychostimulants. *J Neurosci*. Feb 1 1997;17(3):960-74. doi:10.1523/jneurosci.17-03-00960.1997
216. Ziereis S, Jansen P. Effects of physical activity on executive function and motor performance in children with ADHD. *Res Dev Disabil*. Mar 2015;38:181-91. doi:10.1016/j.ridd.2014.12.005
217. Klingberg T, Forssberg H, Westerberg H. Training of working memory in children with ADHD. *J Clin Exp Neuropsychol*. Sep 2002;24(6):781-91. doi:10.1076/jcen.24.6.781.8395

218. Kennedy SH. Core symptoms of major depressive disorder: relevance to diagnosis and treatment. *Dialogues Clin Neurosci.* 2008;10(3):271-7. doi:10.31887/DCNS.2008.10.3/shkennedy
219. Helm K, Viol K, Weiger TM, Tass PA, Grefkes C, Del Monte D, Schiepek G. Neuronal connectivity in major depressive disorder: a systematic review. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2018;14:2715-2737. doi:10.2147/ndt.S170989
220. Porter RJ, Bowie CR, Jordan J, Malhi GS. Cognitive remediation as a treatment for major depression: A rationale, review of evidence and recommendations for future research. *Aust N Z J Psychiatry.* Dec 2013;47(12):1165-75. doi:10.1177/0004867413502090
221. Potkin SG, Turner JA, Brown GG, et al. Working memory and DLPFC inefficiency in schizophrenia: the FBIRN study. *Schizophr Bull.* Jan 2009;35(1):19-31. doi:10.1093/schbul/sbn162
222. Carter CS, Perlstein W, Ganguli R, Brar J, Mintun M, Cohen JD. Functional hypofrontality and working memory dysfunction in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* Sep 1998;155(9):1285-7. doi:10.1176/ajp.155.9.1285
223. Fukumoto-Motoshita M, Matsuura M, Ohkubo T, et al. Hyperfrontality in patients with schizophrenia during saccade and antisaccade tasks: a study with fMRI. *Psychiatry Clin Neurosci.* Apr 2009;63(2):209-17. doi:10.1111/j.1440-1819.2009.01941.x
224. Shenton ME, Dickey CC, Frumin M, McCarley RW. A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophr Res.* Apr 15 2001;49(1-2):1-52. doi:10.1016/s0920-9964(01)00163-3
225. Bittner RA, Linden DE, Roebroek A, et al. The When and Where of Working Memory Dysfunction in Early-Onset Schizophrenia-A Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *Cereb Cortex.* Sep 2015;25(9):2494-506. doi:10.1093/cercor/bhu050
226. Miskowiak KW, Carvalho AF, Vieta E, Kessing LV. Cognitive enhancement treatments for bipolar disorder: A systematic review and methodological recommendations. *Eur Neuropsychopharmacol.* Oct 2016;26(10):1541-61. doi:10.1016/j.euroneuro.2016.08.011
227. Wykes T, Huddy V, Cellard C, McGurk SR, Czobor P. A meta-analysis of cognitive remediation for schizophrenia: methodology and effect sizes. *Am J Psychiatry.* May 2011;168(5):472-85. doi:10.1176/appi.ajp.2010.10060855
228. McGurk SR, Twamley EW, Sitzer DI, McHugo GJ, Mueser KT. A meta-analysis of cognitive remediation in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* Dec 2007;164(12):1791-802. doi:10.1176/appi.ajp.2007.07060906
229. Eack SM, Hogarty GE, Cho RY, Prasad KM, Greenwald DP, Hogarty SS, Keshavan MS. Neuroprotective effects of cognitive enhancement therapy against gray matter loss in early schizophrenia: results from a 2-year randomized controlled trial. *Arch Gen Psychiatry.* Jul 2010;67(7):674-82. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2010.63
230. Barr MS, Farzan F, Rajji TK, et al. Can repetitive magnetic stimulation improve cognition in schizophrenia? Pilot data from a randomized controlled trial. *Biol Psychiatry.* Mar 15 2013;73(6):510-7. doi:10.1016/j.biopsych.2012.08.020

231. Lett TA, Voineskos AN, Kennedy JL, Levine B, Daskalakis ZJ. Treating working memory deficits in schizophrenia: a review of the neurobiology. *Biol Psychiatry*. Mar 1 2014;75(5):361-70. doi:10.1016/j.biopsych.2013.07.026

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

Die Arbeitsgedächtniskapazität bei Patienten mit bipolarer affektiver Störung

am Zentrum der Psychischen Gesundheit, in der Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Universitätsklinikums Frankfurt am Main unter Betreuung und Anleitung von Herrn Prof. Dr. Andreas Reif mit Unterstützung durch Herrn Dr. Robert Bittner 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.

Vorliegende Ergebnisse der Arbeit wurden in folgendem Publikationsorgan veröffentlicht:

Barnes-Scheufler CV, Passow C, Rösler L, et al. Transdiagnostic comparison of visual working memory capacity in bipolar disorder and schizophrenia. *Int J Bipolar Disord.* Apr 2 2021;9(1):12. doi:10.1186/s40345-020-00217-x

(Ort, Datum)

(Unterschrift)