

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie,
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
Prof. Dr. P. Falkai
Forschungsbereich kognitive Neurowissenschaften
Prof. Dr. O. Gruber

**Funktionelle Integrität neuronaler Netzwerke mit
Aufmerksamkeits- und Exekutivfunktionen bei
bipolar-affektiven Patienten**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
2007

vorgelegt von: Eva-Maria Becker
geb. am: 29.10.1981 in Neunkirchen/Saar

Inhaltsverzeichnis

1.1 Zusammenfassung	4
1.2 Summary	5
2 Einleitung und Fragestellung	6
2.1 <i>Klinische Grundlagen der bipolaren Erkrankung</i>	6
2.1.1 Epidemiologie	6
2.1.2 Klinische Symptomatik der Depression und der Manie	6
2.1.3 Verlauf	8
2.1.4. Komorbidität	9
2.1.5 Ätiologie	9
2.1.6 Pathophysiologie	9
2.1.7 Therapie	10
2.1.7.1 Pharmakotherapie	11
2.1.7.2 Nichtmedikamentöse Therapie	12
2.1.8 Neuroanatomische Veränderungen	12
2.1.8.1 CT-Funde	12
2.1.8.2 MRT-Funde	13
2.1.8.3 Veränderungen auf zellulärer Ebene	14
2.2 <i>Anatomische Grundlagen des Frontalhirns</i>	15
2.2.1 Der Präfrontale Kortex	15
2.2.2. Der anteriore cinguläre Kortex	16
2.3. <i>Grundlagen zu Aufmerksamkeits- und Exekutivfunktionen</i>	16
2.3.1 Exekutivprozesse	17
2.3.2 Klassische neuropsychologische Testverfahren	18
2.3.3 <i>Neuere experimentalpsychologische Paradigmen</i>	20
2.3.3.1 Oddballparadigma	20
2.3.3.2 Aufgabenvorbereitungsparadigma	21
2.3.4 <i>Funktionell-bildgebende Vorstudien</i>	22
2.3.4.1 Studie „Perseus“ von Gruber et al., 2007	23
2.3.4.2 Studie „Agamemnon“ von Gruber et al., 2006	25

2.3.5 A-Priori-Hypothesen	27
3. Material und Methoden	29
3.1 Patienten	29
3.2 Kontrollen	31
3.3 Experimentelles Design	33
3.3.1 Allgemeine Vorbereitungen	33
3.3.2 Erstes Telexperiment: Mismatch-Aufgabe	33
3.3.3 Zweites Telexperiment: Vorbereitungsaufgabe	36
3.3.4 Experimentalpsychologische Effekte	39
3.4 Psychopathologischer Befund	40
3.5 Medikation	42
3.6 Statistische Auswertung	43
4. Ergebnisse	45
4.1 Telexperiment „Mismatch“: Kognitive Kontrollprozesse im Rahmen sensorischer Orientierungsreaktionen und Abwehr von Konflikten	46
4.1.1 Experimentalpsychologische Effekte	46
4.1.2 Fehlerraten	47
4.1.3 Reaktionszeiten	49
4.2 Telexperiment“ Vorb“: Mentale Aufgabenvorbereitung im Aufgabenwechselparadigma	50
4.2.1 Experimentalpsychologische Effekte	50
4.2.2 Fehlerraten	51
4.2.3 Reaktionszeiten	53
4.3 Korrelationsanalysen	54
5. Diskussion	55
5.1 Diskussion des signifikant erhöhten Reaktionszeitmittelwertes	55
5.2 Kognitive Kontrollprozesse im Rahmen sensorischer Orientierungsreaktionen und der Abwehr von Konflikten	57
5.2.1 Inkongruenzeffekt	57
5.2.2 Mismatcheffekt	59
5.3 Mentale Aufgabenvorbereitung im Aufgabenwechselparadigma	59

5.3.1 Fähigkeit zur Aufgabenvorbereitung und max. Vorbereitungseffekt	59
5.3.2 Switchkosten	61
5.4 Konklusion	63
6. Literaturverzeichnis	64
7. Veröffentlichungen	78
8. Danksagung	78
9. Lebenslauf	79

1.1 Zusammenfassung

In neueren fMRT-Studien konnten neuronale Systeme identifiziert werden, die spezifischen Aufmerksamkeits- und Exekutivfunktionen (mentale Aufgabenvorbereitung, Hintergrundüberwachung) bei gesunden Probanden zugrunde liegen. Ziel unserer Studie war es, die Funktion dieser Netzwerke bei bipolaren Patienten zu untersuchen und etwaige Dysfunktionen aufzudecken.

Hierzu führten 14 bipolare Patienten und 14 nach Alter, Geschlecht und Bildungsstand gematchte Kontrollpersonen ein kombiniertes Oddball- und Aufgabenwechselparadigma durch. In beiden Varianten des Experiments waren geometrische Figuren nach ihrer Form bzw. Farbe zu beurteilen. Im ersten Telexperiment wurden zur Erzeugung von Antwortkonflikten inkongruente Stimuli in der augenblicklich irrelevanten Dimension sowie zur Auslösung sensorischer Orientierungsreaktionen Oddball-Reize ebenfalls in der irrelevanten Dimension dargeboten. Im zweiten Telexperiment wurde zur Überprüfung der Fähigkeit der Probanden zur mentalen Vorbereitung auf eine neue Aufgabe das Cue-Stimulus-Intervall systematisch variiert.

Bipolare Patienten wiesen gegenüber den gesunden Kontrollen in beiden Telexperimenten erhöhte Reaktionszeiten auf. Diese erreichten vor allem im zweiten Telexperiment hohe Signifikanz, besonders in Aufgaben ohne Möglichkeit zur mentalen Aufgabenvorbereitung. Weiterhin fanden sich auf Seiten der Patienten ein trendmäßig erhöhter maximaler Vorbereitungseffekt sowie signifikant erhöhte Switchkosten. Diese signifikant erhöhten Switchkosten könnten darauf hindeuten, dass es den bipolaren Patienten schwerer fällt, als Gesunden, sich auf eine neue Aufgabe einzustellen. Bezüglich der Fehlerraten in beiden Telexperimenten konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen nachgewiesen werden. Die vom bipolaren Patientenkollektiv gezeigten Mismatch-, Vorbereitungs- und Inkongruenzeffekte entsprachen in ihrem Ausprägungsgrad denen der gesunden Kontrollpersonen.

Diese Daten sprechen somit eher gegen das Vorliegen von Dysfunktionen der in den Vorstudien ermittelten neuronalen Netzwerke, welche mentaler Aufgabenvorbereitung bzw. dem Verarbeiten seltener irrelevanter Reize zugrunde liegen, bei Patienten mit bipolarer affektiver Störung.

1.2 Summary

Functional integrity of neuronal networks underlying attentional and executive functioning in bipolar patients

Recent fMRT studies on healthy volunteers succeeded in identifying neuronal networks which are underlying specific processes of attention and executive function (mental task preparation and background monitoring). The aim of our study was to examine these networks in manic depressive patients and to uncover any dysfunctions.

Therefore 14 bipolar and healthy participants who were matched for age, sex and educational level performed a combined oddball and task switching paradigm.

In the experiment's both variants geometrical figures had to be classified according either to their shape or to their colour. In the first part of the experiment incongruent stimuli and oddballs, both in the actually irrelevant dimension, were presented in order to evoke response conflicts and sensory orienting responses. In the second part the cue-stimulus-interval was systematically varied to check the participants' ability for mental task preparation.

Bipolar patients showed, compared to healthy volunteers, increased reaction times.

This increase reached a significant level mainly in the second part, especially in trials without the possibility to mentally prepare the task. Furthermore, we discovered an increased max. preparation effect as well as significantly increased switch costs. The latter finding could indicate a slight deficit in mental task preparation. Concerning error rates, no significant differences could be observed. All the other behavioral effects shown by bipolar patients were comparable to those of the healthy participants.

In summary these results suggest that bipolar patients do not suffer from a dysfunction of those neuronal networks which had been identified in recent fMRT studies, to underly specific processes of attention and executive functions.

2. Einleitung und Fragestellung

2.1 Klinische Grundlagen der bipolaren Erkrankung

2.1.1 Epidemiologie (Ebert, 2003)

Bipolare Erkrankungen gehören zu den häufigsten psychiatrischen Erkrankungen in Deutschland und weltweit. Aktuelle Untersuchungen zeigten eine Prävalenz von bis zu 10% und ein ebenso häufiges Vorkommen wie die unipolare Depression. Jedoch handelt es sich bei der bipolaren Erkrankung um kein einheitliches Krankheitsbild. Vielmehr wird unter diesem Begriff eine Gruppe von Störungen der Affektivität zusammengefasst, die sich durch das Auftreten von depressiven, manischen, hypomanischen und gemischten Episoden auszeichnen. Die ersten Anzeichen der bipolaren Erkrankung treten oft bereits im jungen Erwachsenenalter auf. Die meisten Patienten erkranken zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr. Männer und Frauen sind hiervon gleich häufig betroffen. Auf Grund ihrer Vielgestaltigkeit wird die bipolare Erkrankung initial oft fehldiagnostiziert. Nahezu jede zweite rezidivierende Depression erweist sich im Verlauf als eine bipolare Störung. Eine genaue Diagnostik wird oft zusätzlich durch die Tatsache erschwert, dass bipolare Patienten in einer manischen oder hypomanischen Phase auf Grund fehlender Krankheitseinsicht keinen Anlass für einen Arztbesuch sehen. So verzögert sich die Diagnosestellung oft um Jahre.

2.1.2 Klinische Symptomatik der Manie und der Depression (Ebert, 2003)

Im Rahmen bipolarer Erkrankungen können manische und depressive Episoden ganz verschiedene psychopathologische Formen annehmen. So können manische Symptome im Rahmen hypomanischer und manischer Episoden mit oder ohne psychotische Symptome auftreten und mit eher gereiztem oder euphorischem Affekt verbunden sein. Depressive Symptome können sich in allen Abstufungen von einer leichten bis hin zu einer schweren depressiven Episode darstellen und ebenfalls mit psychotischen Symptomen einhergehen. Typische depressive bzw. manische Symptome sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Hypomanische Phasen unterscheiden sich von echten manischen Phasen lediglich durch einen schwächeren Ausprägungsgrad der Symptome. Sonderformen stellen Mischzustände dar, bei denen depressive und manische Symptome gleichzeitig vorhanden sind oder in raschem Wechsel hintereinander auftreten.

Tabelle 1 Symptome der Manie und der Depression

	Manie	Depression
Affekt		
• Stimmung	gehoben, gereizt, euphorisch, dysphorisch	missmutig, depressiv, dysphorisch-gereizt, leer, gesenkt
• Reagibilität	ungezügelt	eingeeengt
Antrieb	gesteigert, Rededrang (Logorrhoe)	vermindert, gehemmt, agitiert,
Denken		
• Formal	beschleunigt, Ideenflucht, Gedankenrasen, Zerfahrenheit	verlangsamt, gehemmt, Grübeln
• inhaltlich	Größenideen, übersteigerte Selbsteinschätzung, Ablenkbarkeit	Wahnthemen (Krankheit, Schuld, Verarmung)
Verhalten	tollkühn, leichtsinnig, gehen hohe Risiken ein	Interessenverlust, Desinteresse, Freudlosigkeit an sonst angenehmen Aktivitäten
Schlaf	vermindertes Schlafbedürfnis	Schlafstörungen (Hyper-Hyposomnie), Früherwachen, ständig müde und erschöpft
Libido	gesteigert	vermindert, sexuelle Störungen
Appetit	normal	vermindert, gesteigert
Andere Affektstörungen	gesteigertes Selbstwertgefühl	vermindertes Selbstwertgefühl, Schuldgefühle, Insuffizienzgefühle
Konzentration und Aufmerksamkeit	Ablenkbarkeit, ständiger Wechsel von Plänen oder Aktivitäten	vermindert, Unschlüssigkeit
Abnorme Wahrnehmungen	sehr selten akustische Halluzinationen	selten akustische Halluzinationen
Suizidgedanken	selten	sehr häufig
Suizidversuch	extrem selten	relativ häufig
Tagesschwankungen	unregelmäßig	ausgeprägt

2.1.3 Verlauf (Ebert, 2003)

Die Dauer der einzelnen Episoden ist individuell sehr unterschiedlich mit Episodenlängen von einigen Tagen bis zu mehreren Monaten oder sogar Jahren. Hierbei können die einzelnen Episoden abrupt innerhalb weniger Tage enden, oder es zeigt sich über Wochen hinweg eine langsame, aber kontinuierliche Besserung der Symptomatik. Ein Umschlag in die entgegengesetzte Episode ist möglich. 50-70% aller Manien treten unmittelbar vor oder im Anschluss an eine depressive Episode auf. Bei 10-20% aller Patienten folgen auf depressive Episoden sog. hypomanische Nachschwankungen. Viele Patienten behalten über den gesamten Krankheitsverlauf hinweg ein Verhaltensmuster mit ähnlichen Episodenlängen und Abfolgen bei. In der Regel besteht zwischen den einzelnen Episoden ein symptomfreies Intervall von interindividuell variabler Dauer. Die Zeitspanne, die zwischen dem Beginn zweier aufeinander folgender Episoden liegt, beträgt anfangs im Durchschnitt 3-4 Jahre. Im Laufe der Erkrankung kann sich dieses symptomfreie Intervall jedoch zunehmend verkürzen und im schlimmsten Fall völlig ausbleiben. So entwickeln sich in 20-50% der Fälle Residualsymptome oder allgemein chronische Bilder. Die Wahrscheinlichkeit eines Residuums steigt mit wachsender Episodenanzahl und Krankheitsdauer. Dann kann es unter anderem auch zu deutlichen, irreversiblen Persönlichkeitsveränderungen kommen. Sonderformen des Verlaufes stellen die folgenden Patientengruppen dar:

Typ Bipolar II: Diese Patienten erfüllen nie die Kriterien einer echten Manie. Es treten immer lediglich hypomanische Episoden auf.

„Rapid cycler“: Hierbei handelt es sich um Extremverläufe mit sehr schnellem, teilweise täglichem Wechsel zwischen depressiven, manischen oder auch symptomfreien „gesunden“ Phasen. Definitionsgemäß müssen jedoch jährlich mindestens vier verschiedene Episoden vorliegen.

2.1.4 Komorbidität

Im Zuge einer bipolaren Erkrankung finden sich oft Assoziationen mit folgenden Erkrankungen oder Störungen:

- Substanzmissbrauch bzw. Abhängigkeit von psychotropen Substanzen, inklusive Alkohol (*Goldstein et al., 2006*)
- Symptome einer Angststörung: Phobien, Panikstörungen oder generalisierte Angststörungen. Diese sind jedoch oft nur vorübergehend vorhanden und könnten auch als Ausdruck bipolarer Residualzustände verstanden werden. (*Keller et al., 2006*)
- Essstörungen, Persönlichkeitsstörungen (*Stone et al., 2006*)
- Hyperkinetische Störungen in der Kindheit oder im Erwachsenenalter im Sinne eines Aufmerksamkeitsdefizits- bzw. eines Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndroms. (*Masi et al., 2006*)

2.1.5 Ätiologie (*Ebert, 2003*)

Als ätiologische Faktoren der bipolaren Erkrankung werden hauptsächlich genetische und neurobiologische Modelle diskutiert. Die Morbiditätsraten für bipolare Störungen und rezidivierende depressive Störungen bei Verwandten bipolarer Patienten betragen etwa 5-25 %. In Zwillingsuntersuchungen fanden sich bei monozygoten Zwillingen im Vergleich zu Dizygoten stark erhöhte Konkordanzraten. Bestimmte Genloci, welche eine erhöhte Vulnerabilität vermitteln, wurden auf den Chromosomen 4p, 12q, 18q, 18p, Xq, 21q und 22q lokalisiert. Psychosoziale Faktoren scheinen hierbei lediglich für die Auslösung einzelner Episoden von Bedeutung zu sein, sind aber höchstwahrscheinlich an der Ätiologie der Störung unbeteiligt. Vor allem manische Episoden scheinen zu einem Großteil genetisch verursacht zu sein.

2.1.6 Pathophysiologie (*Ebert, 2003*)

Während einer manischen Phase scheint eine Hyperaktivität bestimmter Neurotransmitter wie **Noradrenalin** und **Dopamin** zu bestehen. In neurobiochemischen Untersuchungen fanden sich vermehrt die jeweiligen Abbauprodukte MHPG (Methoxy-Hydroxy-Phenyl-Glucol) und HVA (Homovanillinmandelsäure), was als indirekter Hinweis auf eine verstärkte Aktivität der beiden Neurotransmitter angesehen wurde. Hierfür spricht weiterhin die gute therapeutische Wirksamkeit antidopaminerg

Neuroleptika sowie die Tatsache, dass manische Syndrome oft durch den Gebrauch von Substanzen ausgelöst werden, welche eine noradrenerge und dopaminerge Neurotransmission verstärken (z.B. Kokain und Amphetamine).

Auch während einer depressiven Episode findet man Veränderungen der Neurotransmission. Hierbei scheint jedoch die Gesamtgruppe aller Patienten mit depressiver Episode hinsichtlich der neurobiologischen Veränderungen nicht homogen zu sein, d.h. es finden sich nicht alle Veränderungen bei allen Depressionen im gleichen Ausmaß. Außer Noradrenalin und Dopamin scheinen auch **Serotonin, Acetylcholin** und **Gamma-Aminobuttersäure** einer veränderten Neurotransmission zu unterliegen. Des Weiteren wird vermutet, dass auch sekundäre Signaltransduktionssysteme (G-Proteine, Inositolphosphat) betroffen sind. Dies erweckt den Anschein, dass bei Patienten mit depressiven Episoden nicht ein einzelnes Transmittersystem gestört ist, sondern dass es sich vielmehr um eine Interaktions- und Gleichgewichtsstörung multipler Signaltransduktionssysteme handelt.

2.1.7 Therapie (*Leitlinien der DGPPN, 2000*)

Da mit wachsender Krankheitsdauer akute manische und depressive Phasen in immer kürzeren Abständen auftreten und häufig auch über immer längere Zeiträume anhalten, sind viele bipolare Patienten oft jahrzehntelang durch die Erkrankung beeinträchtigt. Daher sollte das Ziel jeder therapeutischen Maßnahme sein, nicht nur die aktuelle Episode zu verkürzen, sondern auch die krankheitsfreien Intervalle zu verlängern und den Patienten vor neuen Episoden zu schützen.

Die Behandlung der manisch-depressiven Erkrankung lässt sich in drei Abschnitte unterteilen:

- Akuttherapie einer Manie oder Depression
- Schutz vor einem erneuten Rückfall in die gerade abgeklungene Episode, aber auch vor einem Umkippen in die entgegengesetzte Episode
- Schutz vor dem Auftreten neuer manischer oder depressiver Episoden (Phasenprophylaxe)

2.1.7.1 Pharmakotherapie

Zur medikamentösen Therapie akuter manischer Episoden eignen sich vor allem sog. Stimmungsstabilisierer. Hierzu zählen Lithium als Goldstandard, Valproat, Carbamazepin und Lamotrigin. Als zusätzliche Therapieoptionen stehen atypische Neuroleptika (z.B. Olanzapin) auf Grund der im Vergleich zu herkömmlichen Neuroleptika reduzierten extrapyramidal-motorischen Nebenwirkungen und kurzzeitig auch Benzodiazepine zur Verfügung. Beim Vorliegen dysphorischer oder psychotischer Manien sowie verschiedener Mischzustände oder einem „Rapid cycling“ gilt Valproat als Mittel der ersten Wahl. Eine antimanische Therapie sollte jedoch nie sofort nach dem Abklingen der Akutsymptomatik, sondern frühestens nach 6 Monaten beendet werden. In der Regel ist schon nach einer einzelnen manischen Episode eine Rezidivprophylaxe über viele Jahre hinweg notwendig.

Die im Rahmen der bipolaren Erkrankungen auftretenden Depressionen werden zunächst ebenfalls mit antibipolar-wirksamen Stimmungsstabilisierern wie Lithium, Valproat oder Carbamazepin behandelt. Reicht eine solche Monotherapie nicht aus, sollte ein geeignetes Antidepressivum (vorzugsweise selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (SSRI) wie z.B. Citalopram oder selektive Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren (SNRI) hinzugefügt werden. Bei ca. einem Drittel der Patienten, welche bereits einen Rückfallschutz erhalten, lassen sich leichtere depressive Episoden oft schon durch alleinige Erhöhung der Lithiumdosis abfangen. Die Erhaltungstherapie bei bipolar-depressiven Episoden, bestehend aus einer Kombination von Antidepressivum und antibipolarer Medikation, wird nach Abklingen der akuten Symptomatik ebenfalls für mindestens 6 Monate weiter verabreicht. Hiervon ausgenommen sind „Rapid cyclers“, da in diesem Fall das Antidepressivum schnellstmöglich ausgeschlichen werden sollte, da auch durch Antidepressiva ein Phasenwechsel ausgelöst werden kann. Als Goldstandard der Rezidivprophylaxe wird trotz der Entwicklung neuer Pharmaka immer noch Lithium angesehen. Carbamazepin oder Valproat werden an dieser Stelle meist nur bei Lithiumunverträglichkeit oder Nichtansprechen auf eine Lithiumtherapie eingesetzt. Generell gilt, dass diejenige Therapie, welche sich in der Akutphase der jeweiligen Episode als wirksam erwiesen hat, als Rezidivprophylaxe weitergeführt werden sollte. Die oben bereits erwähnten Stimmungsstabilisierer finden darüber hinaus auch Anwendung zur Phasenprophylaxe.

2.1.7.2 Nichtmedikamentöse Therapie

Akute manische Episoden können bei Therapieversagen einer medikamentösen Therapie auch mittels Elektrokonvulsion (EKT) behandelt werden. Depressive Patienten profitieren in hohem Maße von einer begleitenden psychotherapeutischen Behandlung. Zur Basis zählen hierbei unter anderem Psychoedukation sowie der Aufbau eines vertrauensvollen Arzt-Patienten-Verhältnisses. Als spezifische Psychotherapieverfahren kommen interpersonelle und kognitive Psychotherapie, Verhaltenstherapie, sowie Gesprächspsychotherapie in Betracht. Darüber hinaus sollten die Angehörigen des Patienten in die Therapie miteinbezogen werden und es sollte sicher gestellt sein, dass dem Patienten Hilfen für die Alltagsbewältigung vermittelt werden, sodass letztendlich auch eine stufenweise Wiedereingliederung in die Arbeitswelt erfolgen kann.

2.1.8 Neuroanatomische Veränderungen

2.1.8.1 CT-Funde

In zahlreichen computertomographischen Studien zeigten sich die verschiedensten neuroanatomischen Veränderungen bei bipolar-affektiven Patienten. Hierbei waren folgende Befunde gut replizierbar:

- Erweiterte Ventrikel
- Kortikale Atrophie
- Atrophie des Kleinhirnwurms

Erweiterte Ventrikel: 6 Studien (*Pearlson et al., 1981; Nasrallah et al., 1982; Rieder et al., 1983; Pearlson et al., 1984; Dewan et al., 1988; Woods et al., 1990*) verglichen das VBR (Ventricle:Brain-Ratio) von bipolaren Patienten mit dem einer gesunden Kontrollpopulation. In 5 dieser 6 Studien fand sich ein signifikant erhöhtes VBR bei bipolaren Patienten. Eine Studie konnte keine signifikanten Unterschiede feststellen. Ob Patienten mit einem erhöhten VBR vermehrt psychotische Symptome zeigen oder gar ein schlechteres Outcome besitzen als bipolare Patienten ohne Ventrikelerweiterungen, ist unklar.

Kortikale Atrophie: In verschiedenen CT-Studien (*Pearlson et al., 1981; Dolan et al., 1986*) zeigten sich bei bipolaren Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen kortikal erweiterte Sulci. Dieser Befund wurde als ein Indikator für das Vorliegen einer

kortikalen Atrophie bei bipolaren Patienten angesehen. Dieses Phänomen lässt sich auch in besonderem Maße bei schizophrenen Patienten beobachten.

Kleinhirnwurmatrophie: *Nasrallah et al.* verglichen 1981 bipolare und schizophrene Patienten mit gesunden Kontrollen. Hierbei fand sich eine signifikante Atrophie des Kleinhirnwurms bei bipolaren Patienten im Vergleich zur Kontrollpopulation, jedoch keine signifikanten Unterschiede beim Vergleich von Schizophrenen mit gesunden Kontrollpersonen.

2.1.8.2 MRT-Funde

Mit bipolar-affektiven Patienten wurden neben großen computertomographischen Studien auch zahlreiche kernspintomographische Studien durchgeführt. Hierbei fanden sich vor allem folgende Auffälligkeiten:

- Hyperintensität der weißen Substanz in der T2-Wichtung, vor allem periventrikulär und in tiefer gelegenen Hirnregionen (*z.B. Strakowski et al., 1993; Botteron et al., 1995*)
- Hyperintensität der Basalganglien, des Frontallappens und des fronto-parietalen Übergangsgebietes (*Chowdhury et al., 2003*)

Als Ursachen dieser Hyperintensitätsphänomene wurden verschiedene Faktoren wie z.B. Demyelinisierung, Astroglie, Axonenverlust, ischämische Prozesse, Nekrosen oder kleine Gefäßmalformationen diskutiert. Die genaue Ätiologie bleibt jedoch weiterhin unklar. Es scheinen hiervon sowohl ältere als auch jüngere Patienten betroffen zu sein. Einige Studien replizierten dieses Phänomen vor allem bei sog. Late-Onset-Patienten, d.h. Patienten, bei denen sich die Erkrankung erst in höherem Lebensalter manifestiert (*z.B. Hickie et al., 1995*). Andere Studien zeigten, dass dieses Phänomen auch schon bei First-Episode-Patienten nachgewiesen werden kann (*z.B. Botteron et al., 1995*). Interessanterweise findet sich eine solche Hyperintensität auch bei schizophrenen und unipolar depressiven Patienten, am häufigsten wird sie jedoch bei bipolaren Patienten beobachtet. Hierbei scheinen Bipolar-I-Patienten häufiger betroffen zu sein als Bipolar-II-Patienten. Als weitere, jedoch inkonstante MRT-Funde sind Veränderungen des Temporallappenvolumens (*Hauser et al., 1989, Altshuler et al., 1991; Harvey et al., 1994; Swayze et al., 1992; Johnstone et al., 1989; Roy et al., 1989*) sowie

Veränderungen innerhalb des limbischen Systems zu erwähnen. Hierzu zählen vor allem ein erhöhtes Amygdalavolumen (*Strakowski et al., 1999*), ein erhöhtes Volumen des Ncl. caudatus bei männlichen bipolaren Patienten (*Aylward et al., 1994*), sowie ein verändertes Thalamusvolumen (*Altshuler et al., 1991; Dasari et al.; 1999; Strakowski et al., 1993 und 1999*)

2.1.8.3. Veränderungen auf zellulärer Ebene

Veränderungen auf zellulärer Ebene sind im Bereich des vorderen cingulären Kortex besonders gut erforscht. Hierzu zählen vor allem die Brodmann-Areale 9 und 24 (v.a. subgenual).

Area 9: Hier fand sich in den Studien von *Rajkowska et al. (1999)* eine reduzierte Gliazellendichte vor allem in den kortikalen Schichten 3c und 5b, sowie eine reduzierte Pyramidenzellendichte in den Schichten 2, 3 und 5. Des Weiteren zeigten sich Veränderungen hinsichtlich Gliaform und Gliagröße.

Area 24: Es liegen verschiedene, teilweise widersprüchliche Ergebnisse hinsichtlich zellulärer Veränderungen im Brodmann-Areal 24 bei bipolaren Patienten vor. Während *Öngür et al. (1998)* subgenual zwar eine Reduzierung von Gliadichte und Gliazahl, jedoch keine Neuronenveränderungen nachweisen konnten, fanden *Bouras et al. (2001)* eine um 30 % verminderte Neuronendichte vor allem in den Schichten 2, 4 und 6 sub- und supragenual sowie eine Reduzierung der Schichttiefe in diesen Schichten. Prägenual zeigte sich in der Studie von *Benes et al. (2001)* eine reduzierte Neuronendichte besonders in Lamina 2 sowie eine Reduzierung der Pyramidenzellendichte. Bezüglich der Gliadichte konnten in dieser Studie keine Unterschiede nachgewiesen werden.

2.2 Anatomische Grundlagen des Frontalhirns (Trepel,1999)

Der Lobus frontalis, einer der vier großen Lappen des menschlichen Telencephalons, umfasst ungefähr ein Drittel der gesamten Großhirnrinde. Er wird nach hinten durch den Sulcus centralis vom Parietallappen und nach unten durch den Sulcus lateralis vom Temporallappen abgegrenzt und umfasst die folgenden Anteile:

- Motorkortex: Gyrus praecentralis, Pyramidenbahn und Pyramidal-motorik (Ursprungsort der Willkürbewegungen)
- Prämotorische bzw. Supplementärmotorische Rinde
- Frontales Augenfeld (frontales Blickzentrum, unmittelbar vor der prämotorischen Rinde lokalisiert)
- Motorisches Sprachzentrum (= Broca-Sprachzentrum)
- Präfrontale Rinde (= Präfrontaler Kortex)
 - Dorsolateraler präfrontaler Kortex
 - Orbitomedialer präfrontaler Kortex
 - Anteriorer cingulärer Kortex

2.2.1 Der Präfrontale Kortex

Unter dem Begriff präfrontaler Kortex (PFC) werden diejenigen neokortikalen Anteile des Frontallappens zusammengefasst, welche rostral der prämotorischen Rinde liegen und bis ganz nach vorne zum Frontalpol reichen. Ein herausragendes Merkmal des PFC ist seine massive Vernetzung mit perzeptuellen, motorischen und limbischen Hirnregionen. Seine afferenten Projektionen stammen aus parietalen und temporalen kortikalen Assoziationsfeldern sowie aus subkortikalen Zentren wie dem Thalamus, den Basalganglien, dem Cerebellum, der Amygdala, dem Hippocampus und den Kerngebieten des Stammhirns. Somit kommt ihm eine informationsassoziiierende, -integrierende und -modulierende Funktion zu. Das präfrontale System wird speziell in Verbindung gebracht mit abstraktem Denken, Problemlösung, Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis, Antrieb (sowohl im Sinne von Planung und Zielsetzung, als auch als elementarer Antrieb, z.B. bei Bewegungen), zeitliche Integration von Informationen und Entstehung und Modulation von Affekten. Läsionen oder eine Hypofunktion des dorsolateralen PFC (vor allem linksseitig) erzeugen ein apathisches Syndrom mit Affektverarmung und –verflachung, Deprimiertheit, Antriebsminderung,

Sprachverarmung, Konzentrationsstörungen und Störungen der abstrakten Begriffsbildung. Weiterhin kommt es zu einer Beeinträchtigung höherer kognitiver Funktionen (z.B. Planung von Handlungssequenzen, aktive Aufrechterhaltung aufgabenrelevanter Informationen und flexibler Wechsel zwischen kognitiven Einstellungen). Läsionen des orbitomedialen Kortex hingegen erzeugen oft ein „euphorisches Syndrom“ mit flachem euphorischem Affekt, zielloser Antriebssteigerung, vermehrter Ablenkbarkeit und antisozialem Verhalten. Oft zeigen sich auch eine mangelnde Impulskontrolle sowie Persönlichkeitsveränderungen (*Fuster et al., 1998; Stuss & Benson, 1998*)

2.2.2 Der anteriore cinguläre Kortex (ACC)

Der ACC ist eine phylogenetisch ältere frontale Hirnregion auf der medialen Oberfläche des Frontallappens. Seine exakte Funktion ist bis heute ungeklärt. Einer Hypothese zufolge ist er an der Detektion von Fehlern beteiligt. Diese Hypothese wird durch Befunde verschiedener MRT-Studien gestützt, in denen sich zeigte, dass in Reaktionszeitaufgaben im ereigniskorrelierten Potential etwa 100 ms nach einer fehlerhaften Reaktion eine erhöhte fehlerbezogene Negativität (error-related negativity) auftritt, welche offenbar im ACC generiert wird (*Gehring et al., 1990; Falkenstein et al., 1995; Dehaene et al., 1993*). Eine weitere Hypothese schreibt ihm eine Rolle als Überwacher von Antwortkonflikten zu, welcher signalisiert, ob weitere kognitive Kontrollprozesse mobilisiert werden müssen, um eine korrekte Reaktion zu produzieren (*Botvinick et al. 2000*). Für diese Hypothese spricht, dass in fMRT-Studien erhöhte Aktivierungen des ACC vor allem in solchen Aufgabenbedingungen gefunden wurden, in denen starke Antwortkonflikte ausgelöst wurden (z.B. *Mac Donald et al., 2000*)

2.3 Grundlagen zu Aufmerksamkeits- und Exekutivfunktionen

Aufmerksamkeits- und Exekutivfunktionen des menschlichen Gehirns sind seit Jahren ein zentrales Thema verhaltenspsychologischer Forschungen. So wurde jahrelang die Theorie einer einheitlichen zentralen Exekutive postuliert, welche aufgabenspezifische „Verarbeitungsmodule“ kontrolliert, koordiniert und überwacht (*Baddeley et al., 2001, Norman et al., 1986*). In den vergangenen Jahrzehnten gelang durch stetige Bemühungen die Entwicklung neuer funktionell-neuroanatomischer Modellvorstellungen. Dies wurde vor allem durch Kombination kognitionspsychologischer Verhaltenstestmethoden mit neuester Neuroimaging-Technik erreicht. So geht man

heute eher davon aus, dass sich die verschiedenen Exekutivprozesse nicht einem einzigen einheitlichen System im Sinne einer „Zentralen Exekutive“ zuordnen lassen, sondern vielmehr das Produkt einer Interaktion verschiedener separater Systeme sind, welche darüber hinaus auch gegenseitige Kontrollfunktionen innehaben (*Goschke et al., 1996 und 2003; Miyake et al., 2000*). Hierbei scheint vor allem der präfrontale Kortex (PFC) von besonderer Wichtigkeit.

2.3.1 Exekutivprozesse

Exekutivprozesse des menschlichen Gehirnes beinhalten verschiedenste Funktionen, welche für korrektes situations- und anforderungsspezifisches Verhalten von entscheidender Bedeutung sind. Zu diesen Funktionen gehören unter anderem:

- Konfliktmonitoring (*Goschke et al., 1996 und 2003; Miyake et al., 2000*).
- Aufgabenwechsel (*Goschke et al., 1996 und 2003; Miyake et al., 2000*).
- Aktive Aufrechterhaltung aufgaben- und anforderungsrelevanter Informationen (*Smith & Jonides, 1999*)
- Aufmerksamkeitsfokussierung auf relevante Informationen und Prozesse sowie die Inhibierung irrelevanter Informationen und Prozesse („Aufmerksamkeit und Inhibition“) (*Smith & Jonides, 1999*)
- Planungs- und Vorbereitungsprozesse bei komplexen Aufgabenstellungen, welche einen schnellen Wechsel der Aufmerksamkeitsfokussierung zwischen verschiedenen Aufgabenarten verlangen („Taskmanagement“) (*Smith & Jonides 1999*)
- Planung einer Sequenz von Teilschritten, um ein Ziel zu erreichen („Planning“) (*Smith & Jonides, 1999*)
- Überprüfung und Erneuerung der Inhalte des Arbeitsgedächtnisses, um den nächsten Schritt einer Aufgabensequenz festzulegen („Monitoring“) (*Smith & Jonides, 1999*)
- Kodierung von Arbeitsgedächtnisinhalten hinsichtlich Zeit und Ort des Erscheinens der Aufgabe („Coding“) (*Smith & Jonides, 1999*)

2.3.2 Klassische neuropsychologische Testverfahren zur Untersuchung von Aufmerksamkeits- und Exekutivfunktionen

Für die Untersuchung von Aufmerksamkeits- und Exekutivfunktionen wurden bislang eine Reihe verschiedener traditioneller neuropsychologischer Paradigmen wie z. B. der Wisconsin Card Sorting Test (WCST), ID/ED-Shifting, der Stroop Colour Word Test (SCWT) oder die Tower of London-, Tower of Hanoi-, Stockings of Cambridge-Paradigmen verwendet. Hierbei handelt es sich um sehr komplexe Testparadigmen, welche jedoch wenig Spezifität für bestimmte kognitive Prozesse aufweisen. So werden vom Probanden während eines Durchganges verschiedene kognitive Funktionen gleichzeitig gefordert, zwischen denen nicht exakt differenziert werden kann. Die in dieser Studie verwendeten experimentalpsychologischen Paradigmen lassen sich im Gegensatz dazu sehr genau bestimmten Aufmerksamkeits- und Exekutivfunktionen zuordnen.

Wisconsin Card Sorting Test (Heaton, 1981)

Hierbei handelt es sich um ein Testverfahren zur Detektion von Beeinträchtigungen von Exekutivfunktionen des Frontallappens. Hierzu zählen vor allem kognitive Flexibilität, abstraktes Denken, Strategienwechsel und die Fähigkeit des mentalen „Set-Shifting“ (Wechsel zwischen Aufgabenregeln). In diesem Test besteht die Aufgabe darin, Karten, auf denen verschiedene Symbole abgebildet sind (z.B. ein rotes Dreieck, zwei grüne Sterne, drei gelbe Kreuze oder vier blaue Kreise) nach einem bestimmten Kriterium zu sortieren, welches sich der Versuchsleiter ausdenkt (z.B. Farbe, Form, Anzahl). Lautet das Zuordnungskriterium beispielsweise „Farbe“, so sind alle Karten mit der gleichen Farbe einem Stapel zuzuordnen, unabhängig von der Art und Anzahl der sich auf den Karten befindlichen Symbole. Den Probanden ist das Sortierungskriterium zunächst nicht bekannt. Sie erhalten jedoch nach jedem Versuch der Zuordnung einer Karte Rückmeldung darüber, ob die Karte korrekt zugeordnet wurde oder nicht. Nachdem der Proband zehn Karten korrekt klassifiziert hat, wechselt der Untersucher das Kriterium, ohne dies dem Probanden mitzuteilen. Dieser muss nun eine richtig erkannte Regel aufgeben und zu einer neuen Regel wechseln. Hierbei wird die Fähigkeit des Probanden geprüft, ein Konzept zu erstellen und dies über bestimmte Rückmeldungsprozesse wieder zu ändern. Patienten mit Störungen im Bereich des dorsolateralen PFC machen bei dieser Aufgabe gehäuft Perseverationsfehler, d.h. sie behalten nach einem Wechsel des Sortierkriteriums das vormals als das korrekt erkannte Kriterium länger bei, auch

wenn dies zu einer wiederholten Fehlerrückmeldungen führt. fMRI- Studien haben gezeigt, dass die Performance dieser Aufgabe von Interaktionsprozessen zwischen dorsalem und ventralem PFC abhängt. Ein ähnliches Paradigma stellt das sog. ID/ED-Shifting dar, welches im wesentlichen der Untersuchung der gleichen kognitiven Funktionen wie der Wisconsin Card Sorting Test dient.

In der hier vorliegenden Studie wurde durch die Bestimmung von Switchkosten beim Aufgabenwechsel (gegenüber Wiederholungsaufgaben) ebenfalls die Fähigkeit der Patienten zum Strategienwechsel untersucht.

Stroop Colour Word Test (Trennery et al., 1988)

Dieses traditionelle neuropsychologische Paradigma gilt als Maß für kognitive Flexibilität und vor allem als Maß für selektive Aufmerksamkeitsprozesse. Hierbei sind die Probanden in einem ersten Durchgang angehalten, eine Liste von Farbwörtern zu lesen, welche andersfarbig eingefärbt sind (z.B. das Wort Rot, welches in blauer Farbe geschrieben ist). Das Lesen der Worte stellt ein Verhaltensmuster dar, welches intensiv erlernt wurde. Exakt dieses Verhaltensmuster soll in einem zweiten Durchgang unterdrückt werden. Statt die Farbworte laut vorzulesen, sollen nun die Farben benannt werden, in denen die Wörter geschrieben sind. An dieser Stelle wird vom Probanden verlangt, ein habituelles Verhaltensmuster zu Gunsten eines ungewohnten Verhaltens zu unterdrücken. Hierbei spielt die Fähigkeit des Probanden zur Unterdrückung unpassender Antworten und zur Abwehr von Interferenzkonflikten eine zentrale Rolle. Gemessen wird diese Fähigkeit mittels des sog. Stroop-Interferenzeffekts. Hierbei zeigen sich verlängerte Reaktionszeiten bei inkongruenten Stimuli, da eine absolute Suppression der Wortbedeutung nicht erreicht werden kann.

Diese beiden oben genannten Fähigkeiten wurden in der vorliegenden Studie durch die Erfassung von Inkongruenzeffekten im Aufgabenwechselfparadigma untersucht. Hierbei handelte es sich jedoch nicht um die Untersuchung hochgradig überlernter und automatisierter Verhaltensmuster wie z.B. Lesen. Vielmehr erlernten die Patienten erst unmittelbar vor Experimentbeginn die geltenden Verhaltensregeln durch Instruktion.

Tower of London (Tower of Hanoi, Stockings of Cambridge) (Shallice, 1989)

Bei diesen drei Paradigmen handelt es sich um klassische Testverfahren für Exekutivfunktionen. Durch mentale Vorausplanung gilt es, komplexe Problemstellungen zu lösen. In dieser Aufgabe gibt es drei Stäbe, auf denen 1, 2 oder 3

Bälle aufgereiht sein können. Die Probanden müssen die Bälle von einer Ausgangskonfiguration ausgehend so umarrangieren, dass eine vorgegebene Zielkonfiguration hergestellt wird, wobei bestimmte Regeln zu beachten sind (z.B. darf nur ein Ball zu einer Zeit bewegt werden, und ein ausgewählter Ball muss immer erst auf einen bestimmten Stab bewegt werden, bevor der nächste Ball verschoben werden darf). Da die Stäbe unterschiedlich hoch sind, sodass nur eine begrenzte Zahl von Bällen auf ihnen Platz findet, wird zusätzlich eingeschränkt, welche Bälle in welche Reihenfolge auf welche Position bewegt werden können. Somit erfordert diese Aufgabe eine mentale Planung und Organisation von Teilschritten zum Erreichen eines übergeordneten Zieles. Die Fähigkeiten der Patienten, Aufgaben durch mentale Vorbereitung korrekt zu lösen, wurde auch in der vorliegenden Studie untersucht. Hierzu diente die Ermittlung der sog. Vorbereitungseffekte im Aufgabenwechselfparadigma.

2.3.3 Neuere experimentalpsychologische Paradigmen

2.3.3.1 Oddballparadigma

Oddballs sind selten auftretende, unerwartete Ereignisse, welche unwillkürlich die Aufmerksamkeit des Probanden auf sich lenken und zu einer sensorischen Orientierungsreaktion mit unbeabsichtigtem Aufmerksamkeitswechsel führen. Da die Oddballs in unserer Studie stets in der aktuell irrelevanten Stimulusdimension auftraten, können sie in diesem Zusammenhang auch als aufgabenirrelevante Oddballs bezeichnet werden. Es hat sich in der Vergangenheit bereits in verschiedenen Studien wiederholt gezeigt, dass aufgabenirrelevante Informationen, welche unregelmäßig auftreten, in größerem Maße Aufmerksamkeit auf sich ziehen und die Verarbeitung aufgabenrelevanter Informationen beeinträchtigen (*Schröger & Wolf, 1998; Berti & Schröger, 2001*). Die durch solche Oddballs entstehenden Orientierungsreaktionen sollen in diesem Zusammenhang vor allem dazu dienen, die Aufmerksamkeit auf potentiell wichtige Veränderungen in der Umwelt zu fokussieren (*Goschke, 2003; Gruber & Goschke, 2004*). So kann dieser Prozess als eine Art hochadaptives Backgroundmonitoring angesehen werden. Gleichzeitig beeinträchtigt dieser Prozess jedoch die Durchführung der jeweils aktuellen Aufgabenstellung, so dass eine bewusste Re-Orientierung der Aufmerksamkeit nötig wird, um eine adäquate Leistung zu erbringen. Erste Untersuchungen auf diesem Gebiet wurden bereits im Jahre 1963 von *Sokolov* durchgeführt. Dieser beschrieb und erklärte das Auftreten unfreiwilliger

Aufmerksamkeitswechsel mit der sog. Theorie des Orientierungsreflexes (OR) im Sinne eines neuronalen Detektionsmechanismus für Stimuluswechsel. *Näätänen et al.* (1978, 1990, 1992) untersuchten die neuronale Stimuluswechsel-Detektion für den auditorischen Bereich mittels EEG-Ableitung. Es zeigte sich hierbei ein frontozentrales ereignisbezogenes Potential immer dann, wenn sich ein repetitives Geräusch plötzlich in seinem Klangcharakter änderte. Näätänen interpretierte diese so genannte Mismatch-Negativity als ein neuronales Korrelat automatischer kortikaler Wechsel-Detektionsprozesse. *Milham* und Kollegen untersuchten 2003 erstmals in mit einem Aufgabenparadigma sowohl Oddballinterferenz als auch Inkongruenzeffekte und detektierten hierbei einen Bereich des posterior inferioren Kortex in der Nachbarschaft des prämotorischen Kortex, welcher durch beide Paradigmen aktiviert wurde und somit vermutlich beteiligt ist an Prozessen, welche posteriore Regionen manipulieren, um aufgabenrelevante Informationen herauszufiltern.

2.3.3.2 Aufgabenvorbereitungsparadigma

Aufgabenvorbereitung, ein zentraler Bestandteil kognitiver Kontrollprozesse, beschreibt die menschliche Fähigkeit, sich bereits im Vorfeld verschiedenster Aufgabenstellungen und Anforderungen auf die Lösung einer kommenden Aufgabe einzustellen, bevor ein entsprechender Stimulus gezeigt wird. Durch sie wird das Individuum zur schnellen und flexiblen Handlungsanpassung an äußere Geschehnisse sowie zur voraussichtigen Handlungsplanung befähigt. Zur Prüfung derartiger Fähigkeiten bei psychiatrischen Patienten eignet sich in hohem Maße ein Hinweisreiz-gesteuertes Aufgabenwechselparadigma, wie es in dieser Studie zur Anwendung kam. Hierbei indiziert der Hinweisreiz die anzuwendende Regel bereits bevor die eigentliche Aufgabe ausgeführt wird. So war es in verschiedenen fMRI-Studien möglich, die durch Aufgabenvorbereitung hervorgerufene Aktivierung von der durch Aufgabendurchführung bedingten neuronalen Aktivierung zu unterscheiden. Da sich der Proband in diesem Paradigma ständig wechselnden Aufgabenregeln gegenüber sieht, ist ein permanentes kognitives Aufrechterhalten der jeweilig aktuellen Aufgabenstellung von Nöten (*Meiran, 1996; Mayr&Kringel, 2000*). Hierzu müssen in einem gewissen Maße Anstrengungen zur kognitiven Kontrolle durchgeführt werden. Diese Kontrollbemühungen äußern sich laut einiger Autoren (*Meiran et al., 2000*) in den sog. Switchkosten. Dennoch besteht weiterhin Unklarheit darüber, worum es sich bei dem "Phänomen" Switchkosten im Detail handelt. Es wurde postuliert, dass sie durch

Prozesse der Rekonfiguration der Aufgabenstellung entstehen (*Rogers & Monsell, 1995; Meiran et al., 2000*). Weiterhin wurde ihre Entstehung von einigen Autoren als eine Art Fehlleistung des Probanden angesehen, welcher in solchen Aufgabendurchgängen nicht in der Lage sein soll, kognitive Kontrollprozesse zur Aufgabenvorbereitung zu aktivieren (*De Jong, 2000*). Andere Autoren sehen sie wiederum verursacht durch eine noch übermäßige vorhandene Aktivierung der vorangehenden Aufgabenstellung, sodass der Proband nicht rechtzeitig in der Lage zur neuen Prozessaktivierung scheint (*Allport et al., 1994*). Erst kürzlich wurde durch *Altmann et al. (2004)* eine völlig neue Betrachtungsweise eingeführt. Altmann postulierte, dass nicht der Aufgabenwechsel, sondern die Aktivierung der Aufgabe an sich der eigentliche funktionelle Prozess kognitiver Kontrolle darstellt und dass es sich bei Switchkosten lediglich um einen durch Priming hervorgerufenen Nebeneffekt handelt. Zum besseren Verständnis der bei Aufgabenwechselfaradigmen involvierten kognitiven Kontrollprozesse sowie der Rolle der Switchkosten sind auch zukünftig weitere Untersuchungen von Nöten. Ein Ziel unserer Studie war es, zu prüfen, ob bipolar-affektive Patienten in der Lage sind, sich aktiv auf eine neue Aufgabe vorzubereiten und die hierbei beteiligten Kontrollprozesse in angemessenem Maße zu nutzen.

2.3.4 Funktionell-bildgebende Vorstudien

Die Identifizierung neuronaler Korrelate von Aufmerksamkeits- und Exekutivfunktionen des menschlichen Gehirns ist heute Gegenstand zahlreicher Studien. So detektierten verschiedene fMRI-Studien bei Gesunden neuronale Netzwerke, welche bestimmten Aufmerksamkeits- und Exekutivfunktionen zu Grunde liegen bzw. an der Durchführung entsprechender Aufgaben beteiligt sind. Zu diesen zählen unter anderem auch die Studien „Agamemnon“ von Gruber et al. 2006 und „Perseus“ von Gruber et al. 2007, auf deren Design und Ergebnissen die hier vorliegende Studie aufbaut. Da in unserer Studie dieselben Aufgabenparadigmen verwendet wurden wie in diesen Vorstudien, ließe sich aus einem Defizitmuster des bipolaren Patientenkollektivs auf etwaige Dysfunktionen der von Gruber et al. identifizierten Netzwerke schließen.

2.3.4.1 Studie „Perseus“ von Gruber et al., 2007

Gruber et al. untersuchten neuronale Korrelate des humanen Gehirns, welche dem Menschen eine kontext-sensitive Verhaltensanpassung ermöglichen. Hierzu führten 12 gesunde Probanden während einer fMRI-Untersuchung ein kombiniertes Oddball-Aufgabenwechselfaradigma durch, in welchem geometrische Schlauchfiguren gemäß eines Hinweisreizes durch einen entsprechenden Tastendruck entweder nach ihrer Form oder ihrer Farbe klassifiziert werden sollten. In den meisten Durchgängen handelte es sich um neutrale Durchgänge, d.h. die irrelevante Dimension war nicht mit einer Antwortmöglichkeit verknüpft. In seltenen Fällen verhielt sich die irrelevante Dimension entweder kongruent oder inkongruent hinsichtlich der zu betätigenden Antworttaste. In inkongruenten Situationen wurde durch simultane Aktivierung unterschiedlicher Antworttendenzen ein sog. Antwortkonflikt erzeugt. Auf verhaltensexperimenteller Ebene zeigte sich neben signifikant erhöhten Swichkosten auch ein signifikanter Inkongruenzeffekt, sowohl in der Form- als auch in der Farbaufgabe als Ausdruck eines Antwortkonfliktes. Des Weiteren fanden sich auch bei Formaufgaben mit kongruenter irrelevanter Stimulusdimension (Farbe) im Vergleich zu Formaufgaben mit neutralen Farben trendmäßig verlängerte Reaktionszeiten. Da es sich bei farbigen Formaufgaben in diesem Fall um seltene Ereignisse handelte, könnten die verlängerten Reaktionszeiten im Sinne eines mismatch-ähnlichen Effektes gedeutet werden, d.h. die seltene Farbe lenkte die Aufmerksamkeit der Probanden von der eigentlich relevanten Dimension ab. Auf fMRI-Ebene fanden sich sowohl für den mismatch-ähnlichen Effekt als auch für den durch Inkongruenz erzeugten Antwortkonflikt erhöhte Aktivierungen in einem ähnlichen kortikalen Netzwerk. Dieses Netzwerk beinhaltete vornehmlich:

- **den posterioren medialen frontalen/cingulären Kortex**
- **den inferior lateralen präfrontalen Kortex**
- **den dorsalen Anteil des Broca-Areals (IFJA)**
- **bilateral die Kortices entlang des Sulcus frontalis inferior**
- **bilateral intraparietale und inferior parietale Kortices**
- **linksseitig betont die posterior inferioren temporalen Kortices**
- **den linken superior frontalen Kortex nahe dem frontalen Augenzentrum**

Diese oder ähnliche Aktivierungsmuster fanden sich schon in anderen Studien, welche sich mit Detektion und Lösung von Antwortkonflikten beschäftigten (*Durston et al., 2003; Zysset et al., 2001*). Da diese Effekte jedoch von kongruenten Stimuli ebenso erzeugt wurden wie von inkongruenten Stimuli, handelte es sich hier offenbar nicht um einen Antwortkonflikt im engsten Sinne. Daher vermuteten Gruber et al., dass die gezeigten Aktivierungsmuster eher allgemeiner durch solche Stimuli hervorgerufen werden könnten, welche einen möglichen Antwortkonflikt anzeigen und immer auftreten, wenn ein potentieller Verhaltenskonflikt entstehen könnte. Hierbei spielt es keine Rolle, ob diese Stimuli auch zu einem tatsächlichen Antwortkonflikt führen oder nicht. Diese Hirnregionen scheinen somit an Hintergrund-Überwachungsprozessen beteiligt zu sein, welche bedeutsam sind für das aktuelle Verhalten eines Individuums. Weiterhin vermuteten sie, dass ein Verhaltenskonflikt auch durch seltene Reize hervorgerufen werden kann, die nicht zwingend inkongruente Informationen beinhalten müssen. Um diese Theorien zu bestätigen oder zu widerlegen, bedarf es weiterer Untersuchungen.

Abb.1 Neuronale Korrelate sensorischer Orientierungsreaktionen

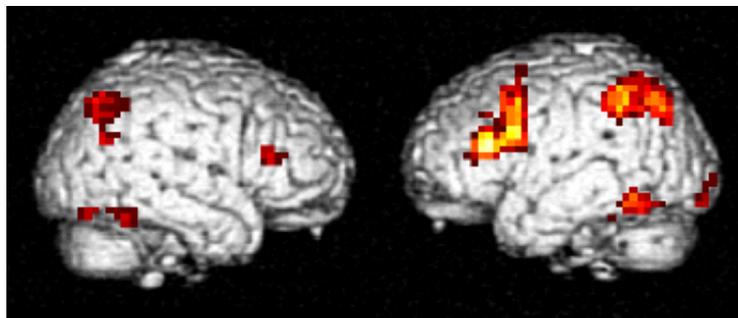
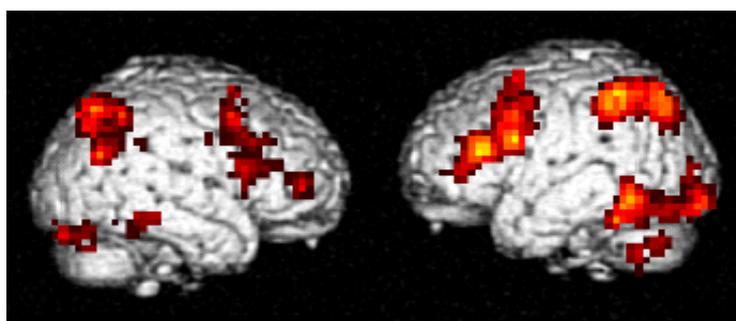


Abb.2 Neuronale Korrelate von Antwortkonflikten



2.3.4.2 Studie „Agamemnon“ von Gruber et al., 2006

Gruber et al. konzentrierten sich in dieser Studie auf einen weiteren zentralen Aspekt kognitiver Kontrolle: die Fähigkeit des menschlichen Gehirns zur Aufgabenvorbereitung. Diese ermöglicht dem Menschen eine schnelle und flexible Reaktion auf umweltbedingte Ereignisse und befähigt ihn, Handlungen nach umweltbedingten Gegebenheiten schon im Voraus zu planen. Zur Untersuchung von Aufgabenvorbereitungsprozessen und –effekten eignet sich ebenfalls in hohem Maß ein hinweisreizgesteuertes Aufgabenwechselfaradigma. Da die Aufgabenstellung von Durchgang zu Durchgang sowohl wechseln als auch gleich bleiben kann, müssen sich die Probanden konstant an die jeweilig relevante Situation anpassen (*Meiran, 1996*) (siehe hierzu auch Abschnitt 2.3.3.2). Hierbei sind kognitive Kontrollprozesse involviert, was sich laut einigen Autoren in den so genannten Switchkosten widerspiegelt (*Meiran, 2000*). So zeigte sich in verschiedene Studien eine Reduktion der Switchkosten, wenn den Probanden nach Erscheinen des Hinweisreizes noch Zeit eingeräumt wurde, sich auf die kommende Aufgabe vorzubereiten (*Meiran 1996 und 2000, Rogers & Monsell, 1995*). Gruber et al. verwendeten auch in dieser fMRI-Studie mit gesunden Probanden ein hinweisreizgesteuertes Aufgabenwechselfaradigma. Jedoch wurde in dieser Studie das Intervall zwischen dem Erscheinen des Hinweisreizes und dem Erscheine der zu beurteilenden Schlauchfigur systematisch variiert (0ms, 500ms, 1000ms, 1500ms). Es zeigten sich neben signifikant verlängerten Reaktionszeiten in Aufgabenwechselfaradigmen und signifikant reduzierten Reaktionszeiten unter Aufgabenvorbereitung auch signifikant reduzierte Switchkosten, wenn den Probanden Zeit zur mentalen Vorbereitung auf die kommende Aufgabe zugestanden wurde. Auch bezüglich der Fehlerraten fand sich mit zunehmender Vorbereitungszeit eine signifikante Reduktion. Wie erwartet wurde, waren auch in dieser Studie inkongruente Durchgänge mit signifikant erhöhten Reaktionszeiten und Fehlerraten im Vergleich zu kongruenten Durchgängen vergesellschaftet. Auf fMRI-Ebene zeigten sich frontoparietale Aktivierungsmuster im Sinne eines frontoparietalen Netzwerkes, welches eine Rolle bei mentaler Aufgabenvorbereitung zu spielen scheint und sich sowohl für Aufgabenwechselfaradigmen als auch für Durchgänge mit Aufgabenwiederholung gleichermaßen darstellen ließ.

Es handelte sich hierbei vor allem um Hinweisreiz-assoziierte Aktivierungen:

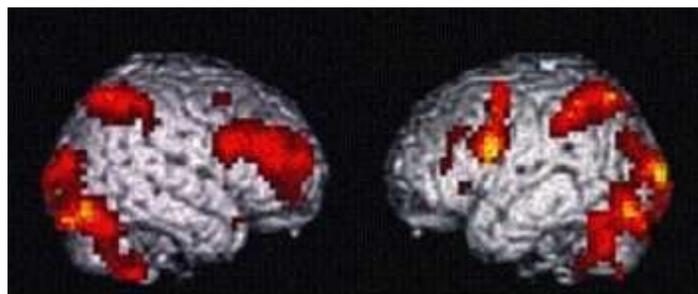
- **im linken prämotorischen Kortex**
- **entlang des rechten anterioren inferioren frontalen Sulcus**
- **entlang des mittleren Gyrus frontalis,**
- **im linken frontalen Augenfeld,**
- **im Bereich des extrastriatalen Kortex**
- **entlang der ventralen Sehbahn.**

Des Weiteren fanden sich auch Aktivierungsmuster in Assoziation zu den präsentierten Zielreizen:

- **vor allem okzipital**
- **im Bereich des linken motorischen Handareals**
- **im Bereich des cingulären motorischen Areal**
- **im Bereich des frontalen Augenfeldes**
- **im Cerebellum**

Hierbei handelte es sich am ehesten um eine Aktivierung bestimmter Hirnregionen, welche der visuellen Verarbeitung von Reizen und der motorischen Ausführung von Aufgaben dienen. *Es wurden keine spezifischen Aktivierungsmuster, die mit Aufgabenwechsel, Switch-Kosten oder dem Interaktionseffekt der Vorbereitungszeit auf die Switch-Kosten assoziiert sind, gefunden.* Weiterhin wurden die Aktivierungen bei Durchgängen ohne Vorbereitung untersucht, wobei sich eine erhöhte Aktivität in den Hinweisreiz-assoziierten Arealen ergab.

Abb. 3. Neuronale Korrelate mentaler Aufgabenvorbereitung



Die Identifizierung neuronaler Netzwerke, welche spezifischen Aufmerksamkeits- und Exekutivfunktionen des menschlichen Gehirns zugrunde liegen, erfolgte somit in einem ersten Schritt durch fMRI-Studien bei gesunden Probanden. In einem zweiten Schritt galt es nun zu untersuchen, ob bei psychisch kranken Patienten eine Funktionsstörung dieser Netzwerke vorliegt. Hierzu eignen sich in besonderem Maße computergestützte Verhaltensexperimente. Sofern in diesen dieselben Aufgabenparadigmen eingesetzt werden wie in den zugrunde liegenden Bildgebungsstudien, kann von den beobachteten Defizitmustern indirekt auf Dysfunktionen spezifischer neuronaler Systeme geschlossen werden (*Gruber et al., 2005*).

2.3.5 A-Priori-Hypothesen

Zur Formulierung von A-Priori-Hypothesen wurde die neuropsychologische Ergebnislage der vergangenen 15 Jahre für bipolar-affektive Patienten gesichtet. In den Tabellen 2-4 sind die Ergebnisse von Studien unter Verwendung der im Kapitel 2.3.2 charakterisierten klassischen neuropsychologischen Paradigmen zusammengestellt. In einer Mehrzahl der Fälle hat sich gezeigt, dass bipolare Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen schlechtere Ergebnisse erzielten, wenngleich nicht in allen Studien Signifikanzniveau ($p < 0.05$) erreicht wurde. Daher erwarteten wir auch in der vorliegenden Studie bei bipolaren Patienten im Vergleich zu einem klinisch gesunden Kontrollkollektiv Defizite im Bereich Aufmerksamkeits- und Exekutivfunktionen. Diese sollten sich in verlängerten Reaktionszeiten, erhöhten Fehlerraten, erhöhten Switchkosten usw. darstellen.

Folgende Arbeitshypothesen fanden bei der Studiendurchführung Berücksichtigung:

Im ersten Telexperiment „Mismatch“ wurde erwartet, dass bipolare Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen verlängerte Reaktionszeiten und erhöhte Fehlerraten zeigen. Eine Dysfunktion der spezifischen Netzwerke sollte sich vor allem in den Aufgabentypen mit inkongruenten oder seltenen Reizen (Inkongruenzeffekt und Mismatcheffekt) darstellen. An dieser Stelle erwarteten wir eine besonders ausgeprägte Reaktionszeitverlängerung, da in diesen Durchgängen Antwortkonflikte bzw. sensorische Orientierungsreaktionen erzeugt werden und zur Ver- und Bearbeitung dieser Prozesse eine korrekte Funktion der Netzwerke unabdingbar ist. Auch für das zweite Telexperiment „Vorbereitung“ wurde die Hypothese aufgestellt, dass bipolare Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen sowohl längere Reaktionszeiten als auch

höhere Fehlerraten aufweisen als das psychiatrisch gesunde Kontrollkollektiv. In Durchgängen mit Aufgabenwechsel sollten diese Unterschiede stärker ausgeprägt sein als in Wiederholungsaufgaben. Daher sollten sich auf Seiten der Patienten bei einem Aufgabenwechsel erhöhte Switchkosten finden. Die Ursache hierfür könnte in einer Dysfunktion neuronaler Netzwerke liegen, welche für eine Refokussierung der Aufmerksamkeit verantwortlich sind. Fehlfunktionen in Netzwerken, welcher der aktiven Vorbereitung auf eine neue Aufgabe dienen, sollten sich in einer reduzierten Fähigkeit zur Nutzung der verschiedenen angebotenen Vorbereitungszeiten darstellen. So erwarten wir einen reduzierten Vorbereitungseffekt auf Seiten der bipolaren Patienten, d.h. die Reaktionszeiten der Patienten sollten auch bei längeren Vorbereitungszeiten nur unwesentlich sinken.

Tabelle 2 Ergebnisse der Literaturrecherche: Stroop Colour Word Test bei bipolaren Patienten

Bipolare signifikant schlechter als Kontrollen	Bipolare trendmäßig schlechter als Kontrollen	Bipolare numerisch schlechter als Kontrollen	Kein Unterschied zwischen Bipolare und Kontrollen
Olley, 2005	Cavanagh, 2002	Zalla, 2004	Kronhaus, 2006
Strakowski, 2005		Blumberg, 2003	Frangou, 2006
Thompson, 2005		Clark, 2001	Altshuler, 2004
Balanza-Martinez, 2005		Krabbendam, 2000	Martinez-Aran, 2003
Gruber, 2004			Van Gorp, 1998
Zubieta, 2001			
Mc Grath, 1997			
Jones, 1994			

Tabelle 3 Ergebnisse der Literaturrecherche: Wisconsin Card Sorting Test und ID/ED-Shifting bei bipolaren Patienten

Bipolare signifikant schlechter als Kontrollen	Bipolare trendmäßig schlechter als Kontrollen	Bipolare numerisch schlechter als Kontrollen	Kein Unterschied zwischen Bipolaren und Kontrollen
Balanza-Martinez, 2005	Rubinsztein, 2000	Olley, 2005	Frangou, 2006
Altshuler, 2004		Tam, 2004	Sweeney, 2000
Martinez-Aran, 2003		Clark, 2002	Rossi, 2000
Clark, 2002		Clark, 2001	Ali, 2000
Zubieta, 2001		Tam, 1998	Gard, 1999
Mc Grath, 1997		Van Gorp, 1998	
Morice, 1990			
Coffman, 1990			

Tabelle 4 Ergebnisse der Literaturrecherche: Tower of London, Stockings of Cambridge, Tower of Hanoi bei bipolaren Patienten

Bipolare signifikant schlechter als Kontrollen	Bipolare trendmäßig schlechter als Kontrollen	Bipolare numerisch schlechter als Kontrollen	Kein Unterschied zwischen Bipolare und Kontrollen
Thompson, 2005	Rubinsztein, 2000	Olley, 2005	Clark, 2002
El-Badri, 2001			
Sweeney, 2000			
Murphy, 1999			
Ferrier, 1999			

3. Material und Methoden

3.1 Patienten

Die Rekrutierung der Patienten erfolgte nach einem standardisierten Verfahren. In der morgendlichen Frühkonferenz der Psychiatrischen Universitätsklinik wurden über einen Zeitraum von 20 Monaten alle am Vortag neu in die Klinik aufgenommenen

Patienten, die als potentielle Studienteilnehmer in Betracht kamen, erfasst und mit einer persönlichen Identifizierungsnummer versehen. Als Kriterium hierfür diente die Verdachtsdiagnose bei Aufnahme. Anschließend wurde mit den jeweiligen behandelnden Ärzten geklärt, ob die Patienten spezielle Ein- oder Ausschlusskriterien erfüllten. Wenn sich kein Kriterium fand, das gegen eine Studienteilnahme des jeweiligen Patienten sprach, wurden diesem in einem persönlichen Gespräch und anhand eines Informationsblattes die Inhalte und Ziele der Studie sowie der grobe Aufbau des Experimentes dargelegt. Es wurde auch erläutert, dass die Teilnahme vollkommen freiwillig erfolge, unabhängig von der stationären ärztlichen Behandlung sei und sich bei Ablehnung keinerlei Konsequenzen für die weitere Klinikbehandlung ergäben. Der Patient konnte über eine Teilnahme frei entscheiden. Hierfür wurde soviel Bedenkzeit wie nötig eingeräumt. Die Einwilligung in die Studienteilnahme erfolgte in schriftlicher Form anhand eigens dafür erstellter Formulare und konnte jederzeit ohne die Angabe von Gründen und ohne weitere Folgen für den Patienten widerrufen werden. Auf die oben genannte Art und Weise ließen sich 29 Patienten mit der Verdachtsdiagnose bipolar-affektive Störung erfassen. Hiervon stimmten 9 Patienten einer Teilnahme an der vorliegenden Studie zu, 15 Patienten erfüllten eines oder mehrere der in Tabelle 5 genannten Ausschlusskriterien, 3 Patienten wurden bereits vor Kontaktaufnahme entlassen und 2 Patienten mussten die Experimentdurchführung vorzeitig beenden. Bei 7 der 9 teilnehmenden Patienten bestätigte sich die Verdachtsaufnahmediagnose im Verlauf der Behandlung. Bei 2 Patienten kam es jedoch im Behandlungsverlauf zu einem Diagnosewechsel, so dass deren Ergebnisse in unserer Studie keine Verwendung mehr finden konnten. Des Weiteren konnten 8 von 10 erfassten ambulanten Patienten mit der gesicherten Diagnose einer bipolaren Störung, die bereits Teilnehmer anderer Studien der Psychiatrischen Universitätsklinik waren, zur Teilnahme an dieser Studie gewonnen werden. Die anderen Patienten erfüllten ebenfalls eines oder mehrere der unten genannten Ausschlusskriterien. Im Rahmen der Diagnoseüberprüfung jedes einzelnen Studienteilnehmers stellte sich bei 2 ehemals als unipolar-depressiv klassifizierten Patienten im Verlauf der Behandlung ein Diagnosewechsel in die Gruppe der bipolar-affektiven Störungen heraus. 3 Patienten wurden auf Grund von stark erhöhten Fehlerraten nachträglich von der Ergebnisauswertung ausgeschlossen, so dass letztendlich die Ergebnisse von 14 bipolaren Patienten (6 Frauen, 8 Männer) in eine detaillierte Datenanalyse einbezogen

werden konnten (Durchschnittliches Alter = 42,4 Jahre, SD = 13,17 Jahre; durchschnittlicher Bildungsstand: Realschulabschluss).

3.2 Kontrollen:

Es nahmen insgesamt 49 psychiatrisch gesunde Kontrollen an der Studie teil. Diese wurden sowohl im akademischen als auch in einem nicht akademischen Umfeld rekrutiert. Die Ergebnisse von 14 nach Alter, Geschlecht und Bildungsstand gematchten Kontrollpersonen (6 Frauen, 8 Männer) dienen als Vergleichswerte zu denen der bipolaren Patienten (Durchschnittliches Alter = 42,2 Jahre, SD = 13,6 Jahre, durchschnittlicher Bildungsstand: Realschulabschluss).

Tabelle 5 Ein- und Ausschlusskriterien

<u><i>Ausschlusskriterien</i></u>	<u><i>Einschlusskriterien</i></u>
<ul style="list-style-type: none"> - Fehlendes Einverständnis - Akute Suizidalität - Unfreiwilligkeit der Behandlung - Substanzabhängigkeit - Neurologische Erkrankungen / Hirnorganische Beeinträchtigungen - Schädel-Hirn-Trauma (mit zerebraler Schädigung) - Erkrankungen, die den zerebralen Metabolismus verändern - Unkorrigierte Hörbehinderung - Unkorrigierte Sehbehinderungen - Minderbegabung - Relatives Ausschlusskriterium: schwere körperliche Erkrankung 	<ul style="list-style-type: none"> - Alter: 18-65 Jahre - (Verdachts-)Diagnose: bipolare affektive Störung (ICD-10: F31)

Tabelle 6 Statistische Daten und klinische Parameter der Probanden

	<i>Bipolare Patienten</i>	<i>Kontrollen</i>
Personenanzahl	14	14
Geschlecht (% männlich)	57,1	57,1
Alter (Jahre)	42,43 (SD= 13,17)	42,21 (SD=13,65)
Symptomschweregrad		
CGI	3,14	---
MADRS	12,79	---
BDI	16,21	---
PANSS	19,08	---
YMRS	3,00	---
Medikation am Experimenttag		
<u>Antidepressiva</u>		
- nur Tricyclika	1	---
- nur Tetracyclika	2	---
- nur SSRI	2	---
- nur SNRI	2	---
- SSRI + Tetracyclika	2	---
- SSRI + SNRI	2	---
<u>Stimmungsstabilisatoren</u>		
Lithium	3	---
Carbamazepin	1	---
Valproat	6	---
Lamotrigin	6	---
<u>Neuroleptika</u>		
- nur typische	1	---
- nur atypische	2	---
- beide	0	---
Geschätztes CPZ-Äquivalent	46,43	---
<u>Benzodiazepine</u>	1	---
<u>Andere</u>	5	---
<u>Keine Medikation</u>	0	14

3.3 Experimentelles Design

3.3.1 Allgemeine Vorbereitungen

Bei der Durchführung des Experimentes herrschten im Testraum standardisierte Testbedingungen (geschlossene Vorhänge, spezielle Beleuchtungsverhältnisse, geschlossene Fenster und Türen). Die Durchführung erfolgte mittels handelsüblichen ERTS-fähigen Computers mit Monitor und europäischer Tastatur. Ein spezieller Instruktionsbogen diente als erste genaue Experimenterklärung und –anleitung. Der Patient wurde aufgefordert, den Bogen gründlich und sorgfältig zu studieren und sich mit dem Ablauf des Experimentes vertraut zu machen. Im Anschluss wurden noch von Seiten des Patienten bestehende Fragen geklärt. In einer sich anschließenden Übungsphase am PC konnte sich der Patient mit dem Aufbau und dem Ablauf des Experimentes, sowie mit der Beantwortung der Stimuli vertraut machen. Die Übungsphase dauerte solange, bis das jeweilige Telexperiment verstanden wurde, jedoch höchstens 10 Minuten. Die Reihenfolge der beiden Telexperimente wurde anhand der Probandennummer des Patienten in standardisierter Weise festgelegt, um die Entstehung eines systematischen Fehlers zu vermeiden. Patienten mit ungerader Probandennummer begannen mit dem Telexperiment „Vorbereitung“, Patienten mit gerader Probandennummer führten zuerst das Telexperiment „Mismatch“ durch. Die Probanden waren bei allen Aufgaben angehalten, jeweils möglichst schnell und richtig zu antworten.

3.3.2 Erstes Telexperiment: Mismatch-Aufgabe

Es handelte sich hierbei um ein durch Hinweisreize (sog. Cues) gesteuertes Aufgabenwechselfaradigma, in welchem geometrische Schlauchfiguren (Targets), die sich in ihrer Form und Farbe (Rot, Blau oder Weiß) unterschieden, anhand des Hinweisreizes entweder nach ihrer Farbe oder nach ihrer Form beurteilt werden sollten.

Der Hinweisreiz (Cue) bestand in diesem Telexperiment aus den zentral in weißer Farbe geschriebenen Wörtern **FORM** oder **FARBE** auf schwarzem Monitorhintergrund. Er zeigte in jedem Durchgang an, welche Dimension für die Beurteilung der unmittelbar folgenden Schlauchfigur im aktuellen Durchgang von Bedeutung war. Die Beurteilung erfolgte durch einen Druck verschiedener Tasten.

Es gab insgesamt zwei verschieden geformte geometrische Schlauchfiguren (Targets). Diese konnten die Farben Rot, Blau oder Weiß annehmen.

Abb.4 Formen der geometrischen Schlauchfiguren
(Diese konnten die Farbe Rot, Blau oder Weiß annehmen)

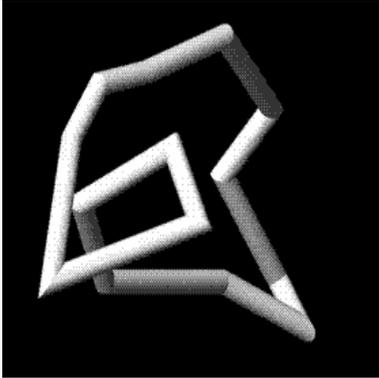


Abb.4.1 Form A

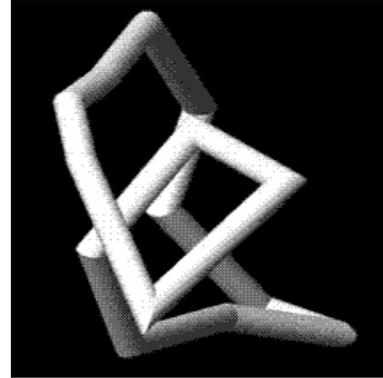
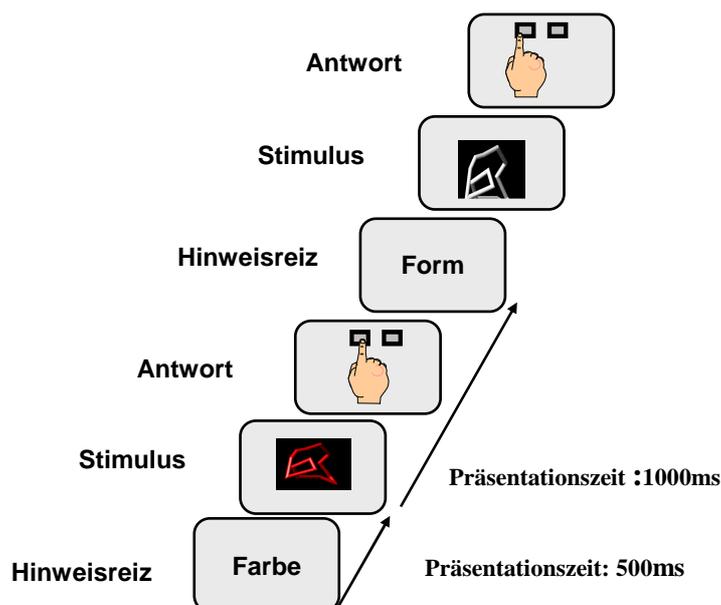


Abb.4.2 Form B

Sollte die Farbe der nachfolgenden Schlauchfigur beurteilt werden, wurde zunächst der Hinweisreiz „Farbe“ für 500 ms präsentiert und verschwand dann wieder. 250 ms später erschien die nach ihrer Farbe zu beurteilende Schlauchfigur in der Bildschirmmitte. Diese blieb für 1000ms sichtbar. War die gezeigte Figur rot gefärbt, sollte so schnell wie möglich die Linke Alt-Taste gedrückt werden. Hatte die gezeigte Figur jedoch die Farbe Blau, war umgehend mit der rechten Alt-Taste zu antworten. Insgesamt verblieben den Probanden 1000ms Antwortzeit ab dem Verschwinden der Schlauchfigur bevor ein neuer Cue den nächsten Durchgang ankündigte. Insgesamt verbleib den Probanden somit eine Antwortzeit von 2000ms. Der Tastendruck erfolgte mit dem Zeigefinger der jeweiligen Hand. Diese sollten während des gesamten Experimentes auf den beiden Alt-Tasten positioniert bleiben. Ein kompletter Durchgang (Trial) dauerte 2,75 sec. Die Form der Schlauchfiguren sollte bei den Farbaufgaben völlig unbeachtet bleiben. Sie stellte in diesem Fall die sog. irrelevante Stimulusdimension dar. Die Farbe Weiß spielte für die Beantwortung der Farbaufgabe ebenfalls keine Rolle, da sie nur in Formaufgaben vorkam. Es handelte sich bei der weißen Farbe um einen sog. Oddball-Reiz, d.h. einen selten auftretenden Stimulus (siehe unten).

Sollte die nachfolgende Schlauchfigur nach ihrer Form beurteilt werden, erschien zuerst für 500ms der Hinweisreiz „FORM“ und verschwand. Die zu beurteilende Figur erschien 250ms später und blieb 1000ms sichtbar. Handelte es sich bei der gezeigten Figur um die der Form A (Abb. 4.1), sollte umgehend die linke Alt-Taste gedrückt werden. Handelte es sich um Form B (Abb. 4.2), war umgehend die rechte Alt-Taste zu drücken. 1000ms nach dem Verschwinden des vorausgegangenen Stimulus erschien der nächste Cue und läutete einen neuen Trial ein. Auch bei Beurteilung der Formaufgabe hatte der Proband insgesamt 2000ms Zeit zur Verfügung. In diesen Durchgängen stellte die Farbe die irrelevante Dimension dar. Sie diente lediglich der Erzeugung von Antwortkonflikten, da sie entweder kongruent (d.h. sowohl die relevante, als auch die irrelevante Dimension hatten denselben Tastendruck zur Folge) oder inkongruent (beide Dimensionen bedeuteten jeweils einen unterschiedlichen Tastendruck) sein konnte. Des Weiteren wurden in der Formaufgabe „Oddballs“ (seltene Reize) präsentiert. Bei einem seltenen Reiz handelte es sich in diesem Experiment um die weiße Farbe der gezeigten Schlauchfigur. Diese besaß jedoch keine Relevanz bezüglich der Aufgabenbeantwortung, da es ausschließlich die Form der Figur zu beurteilen galt. Die Oddball-Präsentation diente der Auslösung sensorischer Orientierungsreaktionen. Solche Aufgabendurchgänge wurden als sog. Mismatch-Trials bezeichnet.

Abb. 5 Beispieltrials im Telexperiment Mismatch



Die Aufgabenreihenfolge variierte in pseudorandomisierter und ausbalancierter Abfolge sowohl zwischen Aufgabenwiederholungen („Repeats“, z.B. zwei oder mehrere Farbdurchgänge hintereinander) und Aufgabenwechseln („Switches“, d.h. Form- und Farbaufgaben wechselten sich ab) als auch zwischen Form-, Farb- und Oddballaufgaben, um Lern- und Gewöhnungseffekte zu vermeiden.

Das Teilexperiment setzte sich aus zwei durch eine Pause voneinander getrennten Experimentblöcken zusammen. Die Dauer der Pause konnte vom Probanden selbst bestimmt werden. Auf dem Monitor erschien dann das Wort PAUSE. An diese schloss sich ein zweiter Experimentblock mit identischem Aufbau an.

Pro Block kamen 32 Mismatch-Trials, 32 kongruente Trials und 32 inkongruente Trials in der Formaufgabe vor. Bei der Farbaufgabe wurden 48 kongruente und 48 inkongruente Trials präsentiert. Insgesamt bestand ein Experimentblock aus 192 Trials à 2,75 Sekunden Dauer. Daraus ergibt sich pro Block eine Gesamtexperimentdauer von 8 Minuten und 42 Sekunden.

3.3.3 Zweites Teilexperiment: Vorbereitungsaufgabe

Auch in diesem Experimentteil galt es, geometrische Schlauchfiguren entweder nach ihrer Farbe oder ihrer Form mittels spezifischen Tastendrucks zu beurteilen.

In der Formaufgabe (d.h. wenn die Form die aktuell relevante Dimension darstellte) handelte es sich um die in **Abb.6** dargestellten geometrischen Schlauchfiguren. Diese waren in diesem Experimentteil immer weiß gefärbt, so dass an dieser Stelle kein Antwortkonflikt durch Inkongruenz erzeugt wurde. Auf Schlauchfiguren der Form A (Abb.6.1) sollte wieder durch Drücken der linken Alt-Taste reagiert werden und auf solche der Form B (Abb.6.2) mit Druck der rechten Alt-Taste.

In der Farbaufgabe konnte die Schlauchfigur wie im ersten Teilexperiment die Farben Rot oder Blau annehmen (**Abb.7**). Auf eine rote Figur hin war die linke, auf eine blaue Figur die rechte Alt-Taste schnellstmöglich zu betätigen. Die Schlauchfiguren der Farbaufgaben besaßen eine andere geometrische Form als die der Formaufgaben. Somit wurde auch in diesem Aufgabentyp keine Antwortkonflikt durch Inkongruenz erzeugt.

Abb.6 Schlauchfiguren in der Formaufgabe

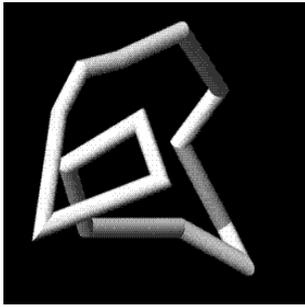


Abb. 6.1 Form A

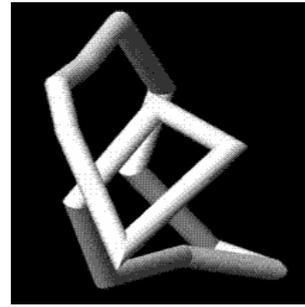
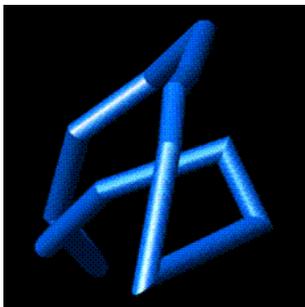


Abb. 6.2 Form B

Abb.7 Schlauchfiguren in der Farbaufgabe



Jeder Durchgang begann mit dem Erscheinen des Hinweisreizes (cues). Dieser zeigte die jeweils relevante Dimension für die folgende Antwort auf den Target-Stimulus an. In diesem Telexperiment diente ein um die mittig positionierte Schlauchfigur angeordneter weißer quadratischer Rahmen (**Abb.8.1**) als Hinweisreiz für die Formaufgabe und ein weißer diamantförmiger Rahmen (**Abb.8.2**) als Reiz für die Farbaufgabe.

Abb.8: Hinweisreize im 2. Telexperiment

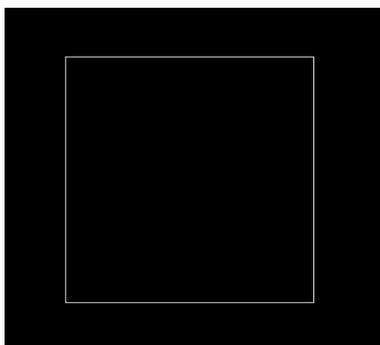


Abb8.1 Cue Form

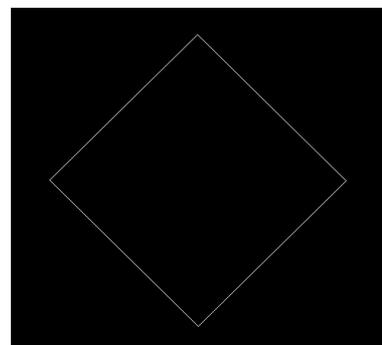
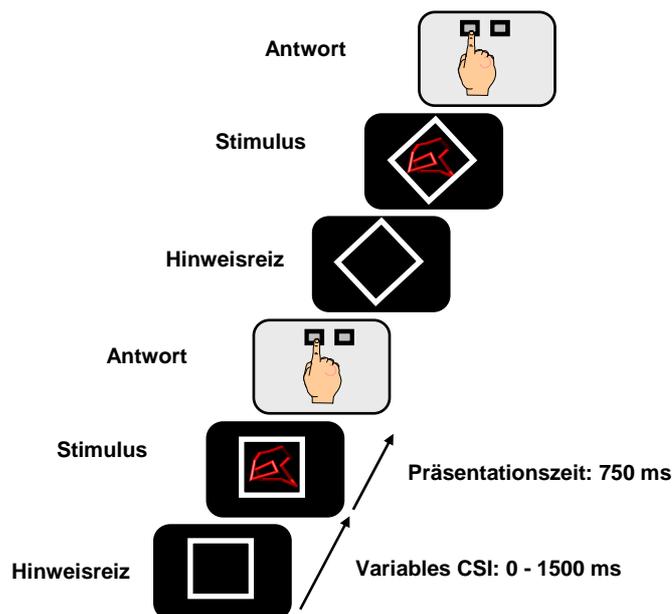


Abb.8.2 Cue Farbe

Die Zeit zwischen dem Erscheinen des Hinweisreizes und dem Erscheinen der Schlauchfigur (= Cue-Target-Intervall, CTI) wurde systematisch variiert und reichte von 0-1500ms (jeweils in 500ms-Schritten). Durch diese unterschiedlich langen Vorbereitungszeiten sollte die Fähigkeit der Teilnehmer zur mentalen Vorbereitung auf eine neue Aufgabe und (in Switchaufgaben) auf einen Aufgabenwechsel getestet werden. Während der Vorbereitungszeit sollte die relevante Aufgabendimension für die Beantwortung des aktuellen Trials aktiv reflektiert werden. Eine Vorbereitungszeit von 0ms bedeutete in diesem Fall, dass der Cue und das Target gleichzeitig auf dem Bildschirm erschienen und dem Probanden somit keine aktive Vorbereitungsmöglichkeit verblieb. Die Präsentationszeit des Targets betrug 750ms. Der Cue blieb während dieser Zeit sichtbar und bildete einen Rahmen um das Target. Eine Antwortphase von 1500ms Dauer folgte im Anschluss an die Cue-Target-Präsentation. Die Variation des Cue-Target-Intervalls diente der Untersuchung von Vorbereitungseffekte und der sog. Switchkosten.

In insgesamt 384 Trials waren 192-mal die Farbe und 192-mal die Form der gezeigten Schlauchfiguren zu beurteilen. Jede der verschiedenen Vorbereitungszeiten stand 86-mal zur Verfügung, d.h. 86 Durchgänge konnten nicht aktiv vorbereitet werden. Weitere 86 Durchgänge waren mit jeweils 500ms, 1000ms bzw. 1500ms Vorbereitungszeit versehen. Nach der Hälfte aller Durchgänge wurde den Probanden eine Pause von variabler Dauer eingeräumt.

Abb.9 Beispieltrials im Telexperiment Vorbereitung



Alle Stimuli beider Telexperimente wurden mittels ERTS- Software generiert und präsentiert. (ERTS: Experimental Run Time System, Version 3.11, BeriSoft Cooperation, Frankfurt am Main, Deutschland)

3.3.4 Experimentalpsychologische Effekte

Die zu untersuchenden experimentalpsychologischen Effekte ließen sich wie folgt errechnen:

Inkongruenzeffekt: Er errechnete sich aus der Reaktionszeitdifferenz von inkongruenter und kongruenter Farb- bzw. -Formaufgabe im ersten Telexperiment und dient als Maß für die Ablenkbarkeit und Irritierbarkeit der Probanden durch inkongruente Reize.

Mismatcheffekt: Dieser ließ sich bestimmen, indem man von den Reaktionszeiten der Aufgaben mit seltenem Reiz in der Formaufgabe die Reaktionszeiten der kongruenten Formaufgaben subtrahiert. Der Mismatcheffekt ist ein gutes Maß für Ablenkungsprozesse und Prozesse der Refokussierung von Aufmerksamkeit auf die relevanten Anforderungen einer Aufgabe.

Maximaler Vorbereitungseffekt: Der Vorbereitungseffekt gilt als ein Messparameter der mentalen Aufgabenvorbereitung. Er beschreibt, inwiefern die Probanden in der Lage sind, eine variable, zusätzlich angebotene Vorbereitungszeit zur mentalen Aufgabenvorbereitung zu nutzen. Rechnerisch handelt es sich hierbei um die Reaktionszeitdifferenz der Aufgaben ohne Vorbereitungsmöglichkeit (0ms) und der Aufgaben mit maximaler Vorbereitungszeit.

Switchkosten: Bei den sog. Switchkosten handelt es sich um die Reaktionszeit, welche man bei einem Aufgabenwechsel (Switch, z.B. Wechsel von Farbaufgabe zu Formaufgabe) im Vergleich zu Wiederholungsaufgaben (z.B. zweimal hintereinander Farbaufgabe) zusätzlich benötigt. Diese wurden insbesondere für Aufgabendurchgänge ohne Vorbereitungsmöglichkeit bestimmt, d.h. durch Differenzbildung der Reaktionszeiten der Aufgabenwechselfurchgänge und der Wiederholungsaufgaben bei 0 ms Vorbereitungszeit.

3.4 Psychopathologischer Befund

Im Anschluss an die experimentalpsychologische Testung am Computer erfolgte bei allen Patienten die Erhebung eines ausführlichen psychopathologischen Befundes.

Die im Durchschnitt von den Patienten erreichten Punktzahlen können der Tabelle 6 entnommen werden. Folgende psychopathologische Skalen kamen hierbei zur Anwendung:

- PANSS (Positiv und Negativ Syndrom Skala)
- MADRS (Montgomery Asberg Depression Scale)
- BDI (Beck Depressions Inventar)
- YMRS (Young Mania Rating Scale)
- CGI (Clinical Global Impression Scale)

PANSS: Es handelt sich um Fremdbeurteilungsskala, die sich aus drei Teilbereichen zusammensetzt: Positivskala, Negativskala und Skala der allgemeinen Psychopathologie. Die Positivskala erfasst die so genannte Positivsymptomatik seelischer Erkrankungen. Hierzu zählen Wahnideen, formale Denkstörungen, Halluzinationen, Erregung, Größenideen, Misstrauen, Verfolgungsideen und Feindseligkeit. Die Negativskala hingegen erfasst das Vorhandensein von Negativsymptomen wie Affektverflachung, emotionaler Rückzug, mangelnder affektiver Rapport, soziale Passivität und Apathie, Schwierigkeiten beim abstrakten Denken, Mangel an Spontaneität und Flüssigkeit der Sprache sowie stereotype Gedanken. Mittels Skala der allgemeinen Psychopathologie konnte zusätzlich das Vorhandensein folgender Symptome erfragt bzw. beurteilt werden: Sorge um die Gesundheit, Angst, Schuldgefühle, Anspannung, Manierismen und unnatürliche Körperhaltung, Depression, motorische Verlangsamung, unkooperatives Verhalten, ungewöhnliche Denkinhalte, Desorientiertheit, mangelnde Aufmerksamkeit, Mangel an Urteilsfähigkeit und Einsicht, Willensschwäche, schwache Impulskontrolle, Befangenheit und aktive soziale Meidung. Bei dieser Studie gingen jedoch nur die Items der Positiv- und Negativskala in die statistische Auswertung ein. Alle zu beurteilenden Aspekte wurden vom Untersucher mit einer Punktzahl von 1 (nicht vorhanden) bis 7 (extrem vorhanden) je nach Ausprägungsgrad bewertet. Im Durchschnitt erreichten die bipolaren Patienten 19,1 Punkte.

MADRS: Die Bewertung dieser Skala sollte nach einem Interview durchgeführt werden, das von allgemeinen Fragen ausgeht und zu detaillierten Symptomen führt, um eine genaue Bewertung des Schweregrades der Erkrankung zu erreichen. Es werden in dieser Skala bestimmte Beurteilungsstufen (0, 2, 4, 6) bezüglich des Ausprägungsgrades eines Merkmales vorgegeben (0 = keine oder nur leichte Ausprägung, 6 = sehr starke Ausprägung). Der Untersucher muss entscheiden, ob seine Beurteilung mit der genauen Beschreibung einer Stufe übereinstimmt oder dazwischen liegt (1, 3, 5). Der Reihe nach wurden folgende Aspekte der depressiven Erkrankung durch Beobachtung oder Erfragung erfasst: Sichtbare Traurigkeit, berichtete Traurigkeit, innere Spannung, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Konzentrationsschwierigkeiten, Untätigkeit, Gefühllosigkeit, pessimistische Gedanken und Selbstmordgedanken. Die Gesamtpunktzahl ergab sich aus der Addition aller Einzelwerte. Hier erreichten unsere Patienten eine durchschnittliche Punktzahl von 12,8 Punkten.

BDI: Hierbei handelt es sich um ein Selbstbeurteilungsverfahren, bei dem der Patient aufgefordert war, bestimmte depressionstypische Aspekte bei sich selbst zu reflektieren und zu beurteilen. Hierzu zählten Stimmung (Traurigkeit), Pessimismus, Gefühl des Versagens, Mangel an Befriedigung, Schuldgefühle, Gefühl der Bestrafung, Selbsthass, Selbstvorwürfe, Selbstbestrafungswünsche, Weinen, Reizbarkeit, sozialer Rückzug, Unentschlossenheit, Körperbild (Unattraktivität), Arbeitshemmung, Ermüdbarkeit, Appetitverlust, Gewichtsverlust, Körperbezogenheit (Sorgen um Gesundheit) und Libidoverlust. Die Punktevergabe (0-3) richtete sich nach dem vom Patienten selbst eingeschätzten Ausprägungs- und Schweregrad der Erkrankung. Der kritische Wert zur Feststellung eines depressiven Syndroms liegt bei 18 Punkten. Hierbei war es von besonderer Wichtigkeit, dass die Patienten die Fragen ehrlich beantworteten. Im Durchschnitt erreichten die teilnehmenden bipolaren Patienten 16,2 Punkte.

YMRS: In der Young Mania Rating Scale werden Symptome exploriert, welche typischerweise gehäuft bei Patienten in einer manischen Phase auftreten. Dazu zählen gehobene Stimmung, gesteigerte motorische Aktivität und Energie, gesteigertes sexuelles Interesse, reduziertes Schlafbedürfnis, Reizbarkeit, gesteigerte Sprechweise (Geschwindigkeit und Qualität), Sprach- und Denkstörungen, (abnorme) Denkinhalte, expansiv-aggressives Verhalten, veränderte äußere Erscheinung und (fehlende) Krankheitseinsicht. Beurteilt wurde, welchen Ausprägungsgrad diese Symptome bei den

einzelnen Patienten angenommen hatten. Nach aufsteigendem Schweregrad wurde dann eine bestimmte Punktzahl (0-8) vergeben. Die maximal erreichbare Punktzahl beträgt 64 Punkte und würde auf das Vorliegen des schwersten Krankheitsausprägungsgrades hindeuten. Patienten in einer hypomanen Krankheitsphase liegen im Schnitt zwischen 13 und 20 Punkten. Patienten mit erhöhtem Rückfallrisiko erreichen über 14 Punkte. Ab einer Punktzahl > 20 spricht man vom Vorliegen einer manifesten Manie. Unsere Patienten erreichten im Schnitt jedoch nur eine Punktzahl von 3.

CGI: Es handelt sich hierbei um eine Fremdbeurteilungsskala, die eine Aussage über den Schweregrad der seelischen Erkrankung des Patienten erlaubt. Darüber hinaus können mittels CGI die therapeutische Wirksamkeit einer medikamentösen Therapie, deren Nebenwirkungen und eine aus der Pharmakotherapie resultierende Änderung des seelischen Zustandes des Patienten beurteilt werden. Da es sich in dieser Studie um eine einmalige Beurteilung des Patienten am Experimenttag handelte, konnten die beiden zuletzt genannten Punkte nicht bewertet werden. Es wurde lediglich eine Aussage hinsichtlich des Schweregrades der seelischen Erkrankung des Patienten getroffen. Die Skala erlaubte folgende Beurteilung: 0 (nicht beurteilbar), 1 (Patient ist überhaupt nicht krank), 2 (Patient ist ein Grenzfall psychiatrischer Erkrankung), 3 (Patient ist nur leicht krank), 4 (Patient ist mäßig krank), 5 (Patient ist deutlich krank), 6 (Patient ist schwer krank), 7 (Patient gehört zu den extrem schwer Kranken). In dieser Studie wurden für die teilnehmenden Patienten im Durchschnitt 3,1 Punkte vergeben.

3.5 Medikation:

11 Patienten standen am Experimenttag unter antidepressiver Behandlung. 4 von ihnen erhielten eine Kombinationstherapie aus selektiven Serotonin-Reuptake-Hemmern (SSRI) und tetracyclischen Antidepressiva (Remergil) bzw. SSRI und dem selektiven Noradrenalin-Reuptake-Inhibitor (SNRI) Trevilor. Des Weiteren gehörte ein sog. Stimmungsstabilisierer zur Medikation aller 14 Patienten am Experimenttag. Drei der 14 Patienten nahmen zusätzlich ein Neuroleptikum ein (Risperdal, Seroquel oder Perazin). Die durchschnittliche Medikation entsprach einem geschätzten Chlorpromazin-Äquivalent von 46,43mg pro Patient. Ein Patient wurde zusätzlich mit einem Benzodiazepin (Tavor) behandelt. Zur erweiterten Medikation von 5 Patienten zählten ein Betablocker (Metoprolol), ein Schilddrüsenmedikament (Euthyrox), ein Schlafmittel (Ximovan), ein Prostatamedikament (Omnicep) sowie ein Medikament zur

Verdauungsregulation (Bifiteral) (siehe hierzu auch Tab.2). Folgende Medikamente weisen hierbei sedierende oder müde/schläfrig machende Eigenschaften auf: Tri- und tetracyclische Antidepressiva, SNRI, SSRI (Zoloft, Seroxat, Cipralex), alle Stimmungsstabilisierer, Benzodiazepine sowie das Neuroleptikum Risperdal. Somit nahmen alle Patienten am Tag des Experimentes ein oder mehrere Medikamente mit sedierender oder Müdigkeit bzw. Schläfrigkeit verursachender Eigenschaft ein.

3.6 Statistische Auswertung:

Die verhaltensexperimentelle Testung der Probanden am Computer diente der Erfassung von Rohdaten. Ein speziell konstruiertes Programm errechnete im Anschluss für jeden Probanden eine gemittelte Reaktionszeit sowie eine gemittelte Fehlerrate über alle Durchgänge hinweg für alle verschiedenen Aufgabenbedingungen. Unbeantwortete Durchgänge wurden von der Analyse ausgeschlossen. Mittels explorativer Datenanalyse konnten alle Ausreißer außerhalb von zwei Standardabweichungen der jeweiligen Durchschnittsantwortzeiten ermittelt und nachträglich aus der Studie ausgeschlossen werden. Unter der Annahme einer Normalverteilung der Mittelwerte der verschiedenen Reaktionszeiten und Fehlerraten, welche sich durch einen Kolmogorov-Smirnov-Test bestätigen ließ, wurde ein T-Test für unabhängige Stichproben durchgeführt und hiermit alle Variablen, für die A-Priori-Hypothesen existierten, auf Erreichen des Signifikanzniveaus getestet. Zur Untersuchung spezifischer experimental-psychologischer Effekte dienten fünf spezielle Variablen, die sich aus den gemessenen Reaktionszeiten berechnen ließen: 1. der „Mismatch-Effekt“ als Differenz der mittleren Reaktionszeiten bei allen Formaufgaben mit seltenem Reiz (Oddball) und allen Formaufgaben mit kongruenter Farbe; 2. der „Inkongruenzeffekt der Formaufgabe“ berechnet aus der Differenz der mittleren Reaktionszeiten bei Formaufgaben mit inkongruenter Farbe und Formaufgaben mit kongruenter Farbe; 3. der „Inkongruenzeffekt der Farbaufgabe“ als Reaktionszeitverlängerung bei Farbaufgaben mit inkongruenter Form gegenüber Farbaufgaben mit kongruenter Form; 4. die „Switch-Kosten“ errechnet aus der Reaktionszeitdifferenz bei Aufgabenwechsel (Switch) und Aufgabenwiederholung (Repeat) ohne Vorbereitung, d.h. bei 0ms Vorbereitungszeit; 5. der „maximale Vorbereitungseffekt“ entsprechend der Reaktionszeitverkürzung bei einer Vorbereitungszeit von 1500ms im Vergleich zu Aufgaben ohne Vorbereitungszeit. Zur statistischen Überprüfung, ob diese Effekte innerhalb der einzelnen Gruppen vorhanden sind, diente ein T-Test für gepaarte Stichproben. Anschließend wurde mittels

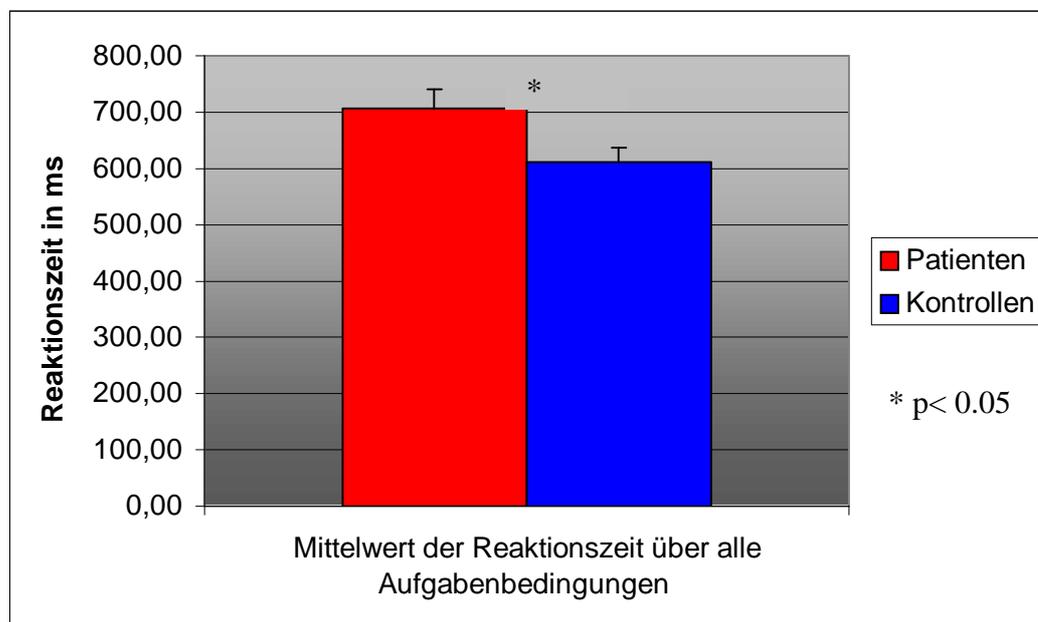
zwei- und später auch einseitigem T-Test geprüft, ob bezüglich der oben genannten Effekte zwischen Bipolaren und Kontrollen signifikante Unterschiede bestanden. Zu einer detaillierteren Auswertung der Reaktionszeitunterschiede bei den unterschiedlichen Vorbereitungszeiten wurde das allgemeine lineare Modell mit Messwiederholung herangezogen. Die Auswertung erfolgte sowohl getrennt nach den einzelnen Gruppen, als auch über beide Gruppen hinweg einschließlich der Korrekturen nach Bonferroni und Sidak. Dieses Verfahren fand auch Anwendung bei einer detaillierteren Analyse der Aufgabenwechselsituationen aller verschiedenen Vorbereitungszeiten. Um etwaige Zusammenhänge zwischen einzelnen Variablen statistisch zu erfassen, wurden bivariate Korrelationen einzelner Variablen durchgeführt und auf Signifikanz geprüft. Diese Vorgehensweise kam erneut zum Ausschluss eines Speed-Accuracy-Trade-Offs zur Anwendung. Des Weiteren wurde ebenfalls mittels bivariater Korrelationsanalysen der Zusammenhang von neuropsychologischen Testergebnissen, einer Lithiumdauermedikation, sowie der Zusammenhang mit der Erkrankungsdauer in Jahren und der Anzahl der klinischen Voraufenthalte untersucht und auf Signifikanz geprüft.

Eine detaillierte Analyse der wissenschaftlichen Studienlage der vergangenen 15 Jahre ermöglichte die Erstellung gezielter A-Priori-Hypothesen für bipolar-affektive Patienten im Sinne spezifischer neuropsychologischer Defizite in den Bereichen Aufmerksamkeits- und Exekutivfunktionen. Die Erstellung dieser rechtfertigte die Durchführung eines einseitigen T-Testes für unverbundene Stichproben auf der Basis eines statistischen Signifikanzniveaus von $p < 0.05$ zur genaueren Analyse der experimentalpsychologischen Effekte.

4. Ergebnisse

Bipolar-affektive Patienten antworteten langsamer als das gesunde Kontrollkollektiv. In beiden Telexperimenten fanden sich bei bipolaren Patienten im Vergleich zu den gesunden Kontrollen allgemein verlängerte Reaktionszeiten bei allen Aufgabentypen. Die Betrachtung des Mittelwertes der Reaktionszeiten über alle Aufgabenbedingungen und Durchgänge hinweg betrachtet erbrachte im einseitigen T-Test ein signifikantes Ergebnis ($p= 0.02$).

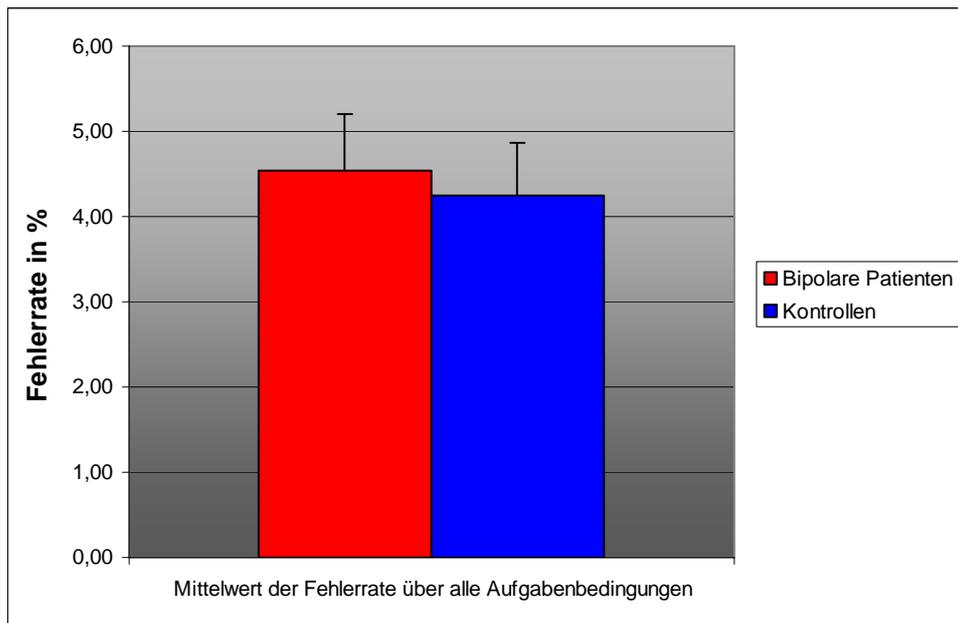
Abb. 10 Mittelwert der Reaktionszeit über alle Aufgabenbedingungen



(Fehlerindikator: Standardfehler des Mittelwertes)

In Abbildung 11 ist der Mittelwert der Fehlerrate, welcher über alle Aufgabentypen beider Telexperimente hinweg ermittelt wurde, dargestellt. Hierbei waren die Fehlerraten der bipolaren Patienten und die des gesunden Kontrollkollektivs nahe zu identisch (Bipolare 4,5%, Kontrollen 4,2%)

Abb. 11 Mittelwert der Fehlerrate über alle Aufgabenbedingungen



(Fehlerindikator: Standardfehler des Mittelwertes)

Im Folgenden werden nun die spezifischeren Effekte in beiden Telexperimenten betrachtet.

4.1. Telexperiment „Mismatch“: Kognitive Kontrollprozesse im Rahmen sensorischer Orientierungsreaktionen und der Abwehr von Konflikten

4.1.1 Experimentalpsychologische Effekte:

Effekte innerhalb der Gruppen:

Das Vorhandensein der experimentalpsychologischen Effekte wurde statistisch für jede der beiden Gruppen geprüft. Es zeigte sich, dass sowohl der Inkongruenzeffekt als auch der Mismatcheffekt innerhalb der einzelnen Gruppen vorhanden waren (Tab. 7). Alle Effekte erreichten innerhalb der Kontrollgruppe das Signifikanzniveau (Inkongruenzeffekt: Mittelwert = 22ms +/- 30ms; p= 0.01; Mismatcheffekt: Mittelwert = 21ms +/- 27ms; p= 0.01, siehe auch Tab.7). In der Gruppe der Bipolaren erreichte der Mismatcheffekt auf Grund einer enorm hohen jeweiligen Standardabweichung keine statistische Signifikanz, war jedoch numerisch vorhanden (Mismatcheffekt: Mittelwert = 15ms +/- 50ms; p= 0.15). Der Inkongruenzeffekt konnte noch Trendniveau erreichen (Inkongruenzeffekt: Mittelwert = 21 ms +/- 52 ms; p= 0.08, siehe Tab. 7)

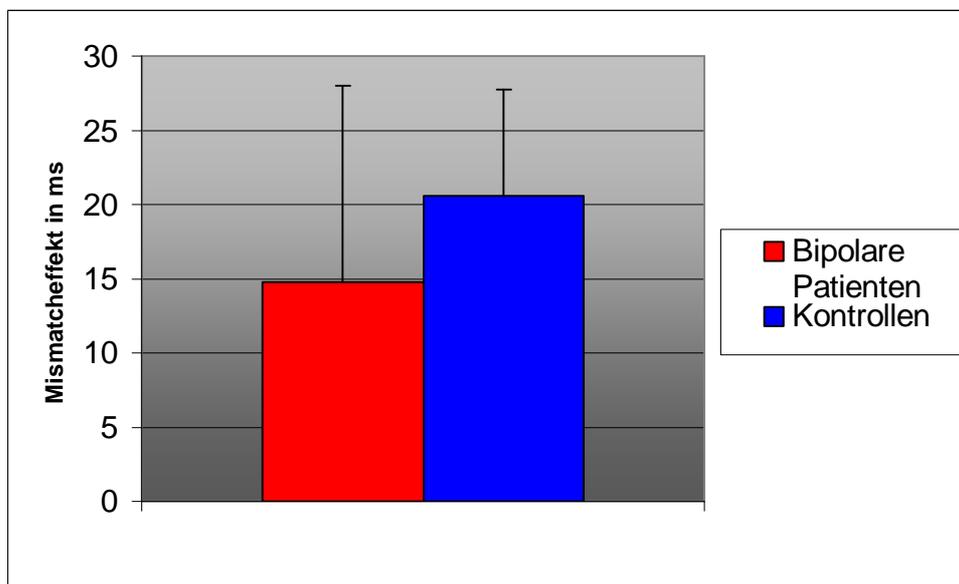
Tabelle 7 Experimentalpsychologische Effekte bei Bipolaren und Gesunden

	Innerhalb der Gruppe der bipolaren Patienten	Innerhalb der Gruppe der Kontrollen	Im Gruppenvergleich
Inkongruenzeffekt	21 +/- 52ms; p= 0.08	22 +/- 30ms; p= 0.01	p= 0.48
Mismatcheffekt	15 +/- 50ms; p= 0.15	21 +/- 27ms; p= 0.01	P= 0.35

Effekte zwischen den Gruppen

Es ließ sich im Vergleich zwischen den Gruppen kein signifikanter Unterschied feststellen. Der Inkongruenzeffekt der bipolaren Patienten entsprach in seinem Ausprägungsgrad dem der gesunden Kontrollen. Die bipolare Gruppe wiesen einen numerisch etwas geringeren Mismatcheffekt auf, ohne Signifikanzniveau zu erreichen. (Inkongruenzeffekt: p= 0.48, Mismatcheffekt: p= 0.35 jeweils im einseitigen T-Test)

Abb.12 Mismatcheffekt (in ms) im ersten Telexperiment



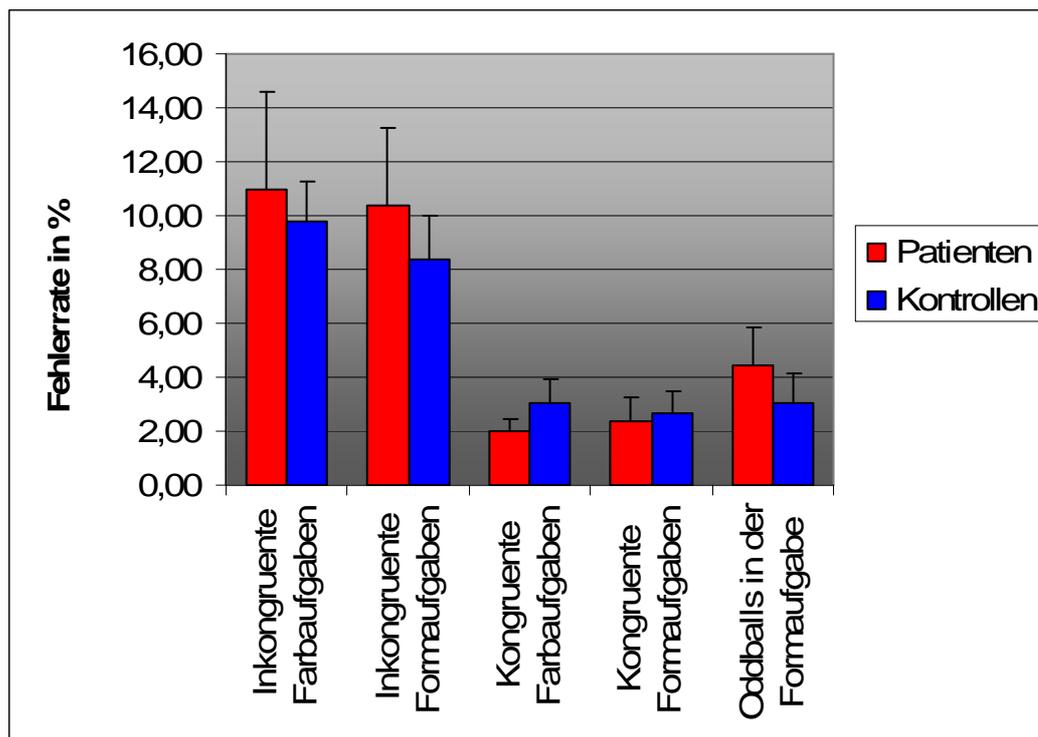
(Fehlerindikator: Standardfehler des Mittelwertes)

4.1.2 Fehlerraten

In 3 der Aufgabentypen dieses Telexperiments zeigten bipolare Patienten im Vergleich zu Kontrollen numerisch erhöhte Fehlerraten, die weder ein Signifikanzniveau von $p \leq 0.05$ noch ein Trendniveau von $p < 0.1$ erreichten. Es handelte sich hierbei um die Aufgabentypen „Farbaufgaben mit inkongruenten Formen“ (p= 0.38), „Formaufgaben

mit inkongruenter Farbe“ ($p= 0.27$), sowie „Formaufgaben mit seltenen Reizen“ (Oddballs) ($p= 0.22$). Im Aufgabentypus „Farbaufgaben mit kongruenten Formen“ ($p= 0.15$) sowie im Typus „Formaufgaben mit kongruenten Farben“ ($p= 0.41$) zeigten sich jedoch auf Seiten bipolarer Patienten numerisch niedrigere Fehlerraten als auf Seiten gesunder Kontrollen. Auch hier konnte weder Signifikanzniveau noch Trendniveau erreicht werden.

Abb.13 Fehlerrate (in %) im Telexperiment „Mismatch“



(Fehlerindikator: Standardfehler des Mittelwertes)

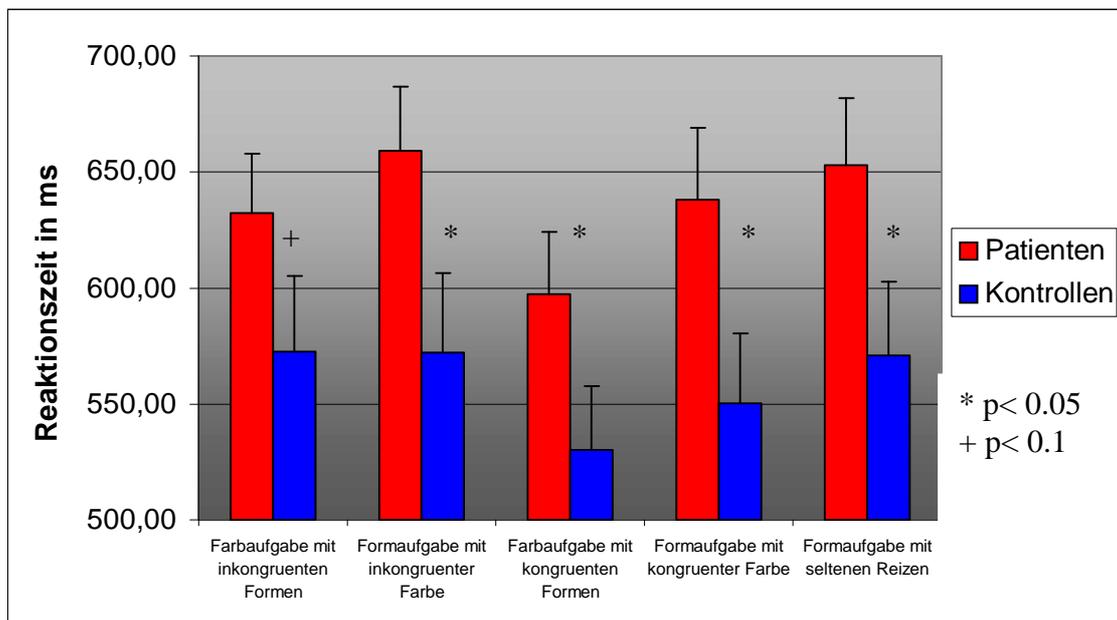
Test auf Speed-Accuracy-Trade-Off

Da bipolare Patienten in Kongruenzaufgaben langsamer waren und zugleich auch weniger Fehler machten als die Kontrollen, musste ein Speed-Accuracy-Trade-Off ausgeschlossen werden. Der p -Wert des Unterschieds in der Fehlerrate zwischen Bipolaren und Kontrollen betrug im einseitigen T-Test $p= 1.000$. Die Korrelation der Fehlerraten und der Reaktionszeiten bei Kongruenzaufgaben ergab durchweg positive Korrelationen, sodass erhöhte Fehlerraten mit erhöhten Reaktionszeiten korrelieren. Somit lässt sich einen Speed-Accuracy-Trade-Off ausschließen. Die erniedrigten Fehlerraten lagen eher im Bereich der Zufallsvariation.

4.1.3 Reaktionszeiten

Bei der Analyse der Reaktionszeiten wurden nur solche Durchgänge berücksichtigt, in denen eine korrekte Antwort gegeben wurde. Bipolare Patienten zeigten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen im einseitigen T-Test signifikant verlängerte Reaktionszeiten für alle verschiedenen Aufgabenbedingungen außer im Aufgabentypus „Farbaufgabe mit inkongruenten Formen“. Hier wurde jedoch zumindest noch Trendniveau ($p < 0.1$) erreicht.

Abb.14 Reaktionszeit (in ms) im Telexperiment „Mismatch“



(Fehlerindikator: Standardfehler des Mittelwertes)

Tabelle 8 Signifikanzwerte der Reaktionszeitdifferenzen zwischen Patienten und Kontrollen im einseitigen T-Test

Aufgabentypus	Signifikanzwert p
Farbaufgabe mit inkongruenten Formen	0.08
Formaufgabe mit inkongruenten Farben	0.03
Farbaufgabe mit kongruenten Formen	0.05
Formaufgabe mit kongruenten Farben	0.03
Formaufgabe mit seltenen Reizen	0.03

4.2 Telexperiment „Vorb“: Mentale Aufgabenvorbereitung im Aufgabenwechselparadigma

4.2.1 .Experimentalpsychologische Effekte

Effekte innerhalb der Gruppen

Mittels einseitigem T-Test ließ sich die Existenz sowohl eines hochsignifikanten Vorbereitungseffektes als auch hochsignifikanter Switchkosten für beide Gruppen nachweisen ($p < 0.001$).

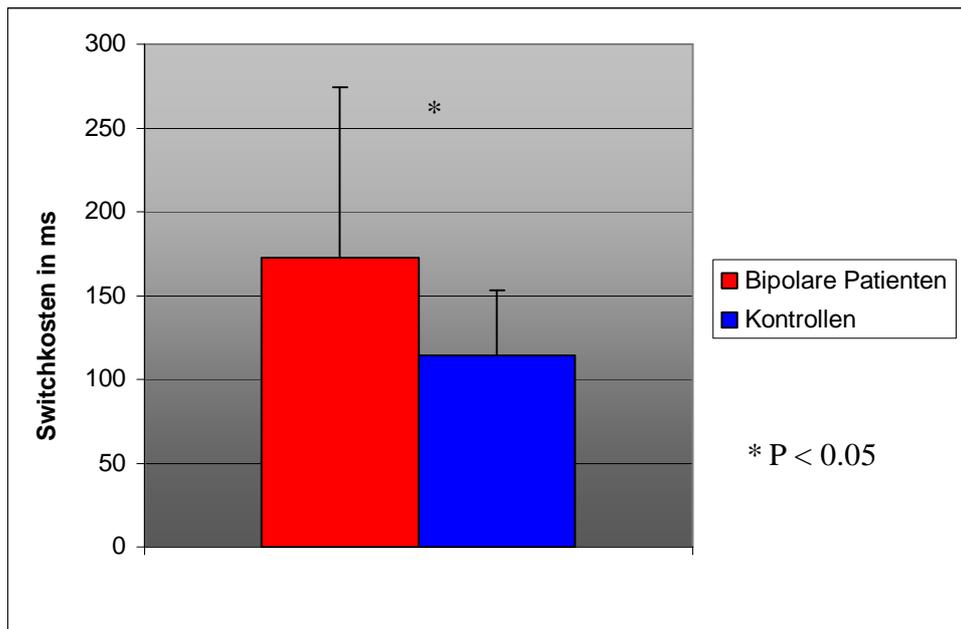
Effekte zwischen den Gruppen

Zwischen den beiden Gruppen konnte bezüglich des Vorbereitungseffektes im einseitigen T-Test lediglich ein trendmäßiger Unterschied festgestellt werden ($p = 0.07$). Bezüglich der Switchkosten ergab sich jedoch ein signifikanter Unterschied. Bipolare Patienten wiesen im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen im einseitigen T-Test signifikant erhöhte Switchkosten ($p = 0.03$) auf. In Aufgabenwechselfurchgängen ohne Vorbereitungsmöglichkeit antworteten die bipolaren Patienten hochsignifikant langsamer als das gesunde Kontrollkollektiv (mittlere Reaktionszeitdifferenz 173ms, $p = 0.01$ im einseitigen T-Test). Mit steigender Vorbereitungszeit kompensierten die Patienten jedoch zumindest teilweise ihre schlechte Performanz (siehe hierzu auch im Abschnitt 4.2.3 „Reaktionszeiten“ und Abb. 17)

Tabelle 9 Reaktionszeit der experimentalpsychologischen Effekte

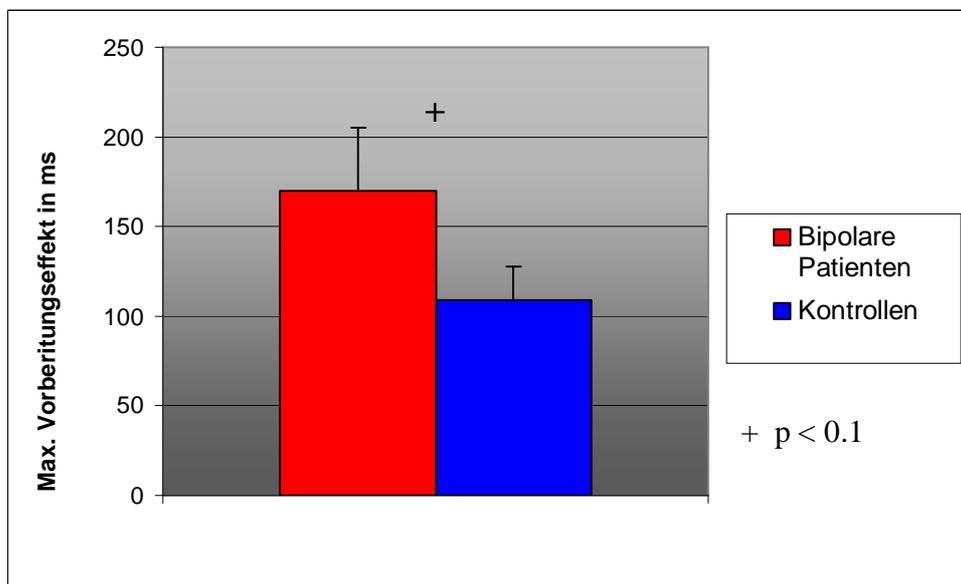
	Switchkosten	Maximaler Vorbereitungseffekt
Bipolare Patienten	172ms +/- 102ms	170ms +/- 133ms
Kontrollen	114ms +/- 39ms	109ms +/- 71ms

Abb. 15 Switchkosten (in ms) im Aufgabenvorbereitungsexperiment



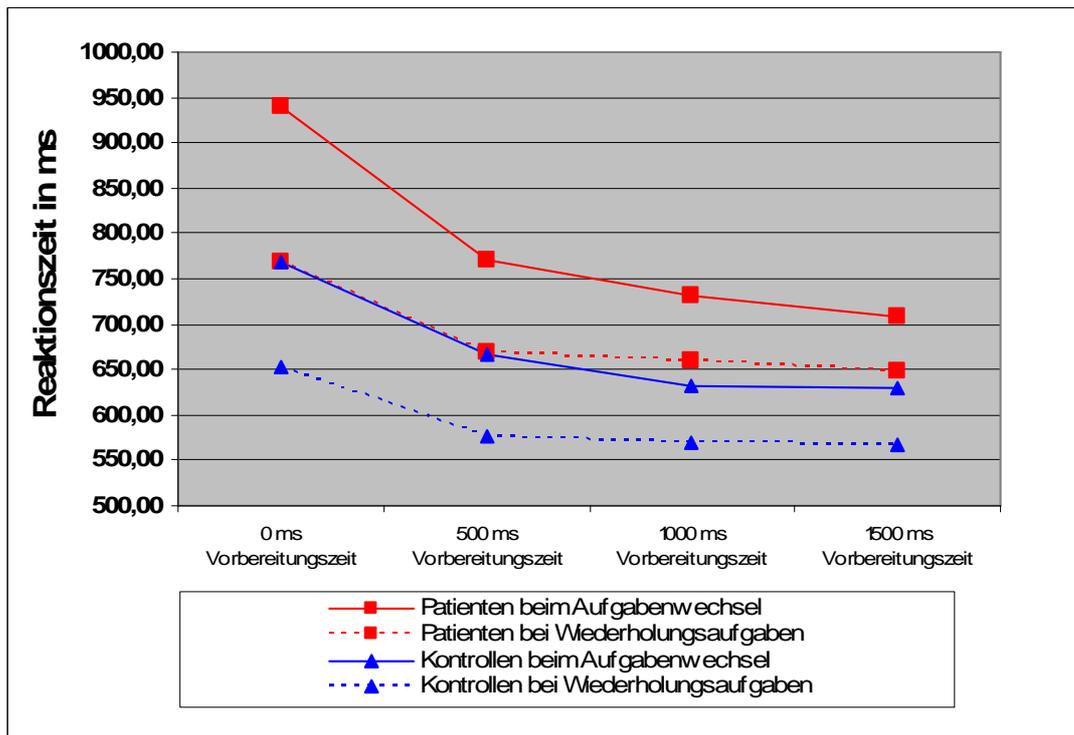
(Fehlerindikator: Standardfehler des Mittelwertes)

Abb. 16 Maximaler Vorbereitungseffekt im Aufgabenvorbereitungsexperiment



(Fehlerindikator: Standardfehler des Mittelwertes)

Abb.17 Reaktionszeiten (in ms) bei Aufgabenwiederholung und Aufgabenwechsel



4.2.2. Fehlerraten

Es ließen sich im zweiten Telexperiment keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Fehlerraten feststellen. Bipolare Patienten machten vor allem in Durchgängen ohne Vorbereitungsmöglichkeit sowohl beim Aufgabenwechsel als auch bei Aufgabenwiederholung numerisch sogar weniger Fehler als die gesunde Kontrollgruppe. Im Zusammenhang mit den signifikant erhöhten Reaktionszeiten in diesen Aufgabenbedingungen könnte dies auch an dieser Stelle auf das Vorliegen eines bei den Patienten gegenüber den Kontrollen veränderten „Speed-Accuracy-Trade-Off“ auf Seiten der Patienten hindeuten. Hierunter versteht man die Tatsache, dass Probanden bewusst langsamer antworten, um weniger Fehler zu machen. Somit finden sich in einem solchen Fall erhöhte Reaktionszeiten bei erniedrigten Fehlerraten. Statistisch (mittels Korrelationsanalyse) ließ sich jedoch zeigen, dass das Vorliegen eines solchen Effektes an dieser Stelle eher unwahrscheinlich ist (durch positive Korrelation zwischen Fehlerraten und Reaktionszeiten) und es sich hierbei eher um einen Befund im Bereich der Zufallsvariation handelte.

4.2.3 Reaktionszeiten

Bei der Analyse der Reaktionszeiten wurden nur solche Durchgänge berücksichtigt, in denen eine korrekte Antwort erfolgte. Auch im zweiten Teilexperiment zeigten bipolare Patienten in allen Aufgabenbedingungen verlängerte Reaktionszeiten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen. Diese Reaktionszeitverlängerung stellte sich vor allem in den Durchgängen ohne Vorbereitungsmöglichkeit (Vorbereitungszeit = 0 ms) als hochsignifikant dar (Reaktionszeitdifferenz 141ms; $p= 0.01$). Mit steigender Vorbereitungszeit verringerte sich dieser Reaktionszeitunterschied kontinuierlich (500ms Vorbereitungszeit \rightarrow Reaktionszeitdifferenz 97ms, $p= 0.03$; 1000ms Vorbereitungszeit \rightarrow Reaktionszeitdifferenz 93ms, $p= 0.04$) bis bei maximaler Vorbereitung (1500ms) nur noch Trendniveau erreicht wurde (Reaktionszeitdifferenz 81ms, $p= 0.06$). Betrachtet man speziell alle Durchgänge ohne Vorbereitungsmöglichkeit, so finden sich sowohl bei Wiederholungsaufgaben ($p= 0.01$) als auch beim Aufgabenwechsel ($p= 0.01$) signifikant verlängerte Reaktionszeiten, als auch signifikant erhöhte Switchkosten auf Seiten der bipolaren Patienten ($p= 0.03$) (Switchkosten = Zeit, die man beim Aufgabenwechsel im Vergleich zur Aufgabenwiederholung länger benötigt, siehe hierzu auch im Abschnitt experimentalpsychologische Effekte). Wie in Abb. 18 und Tab. 10 dargestellt profitieren sowohl die Patienten als auch die Kontrollen signifikant von einer Vorbereitungsmöglichkeit von 500ms im Vergleich zu unvorbereiteten Aufgabendurchgängen. Auch aus einer zusätzlich angebotenen Vorbereitungszeit können die Patienten noch Profit ziehen. Die Kontrollgruppe zeigt noch eine trendmäßige Verbesserung bei 1000ms Vorbereitungszeit. Von einer Vorbereitungszeit von 1500ms können die Patienten im Vergleich zum Kontrollkollektiv sogar noch trendmäßig profitieren ($p= 0.09$).

Tabelle 10 Vergleich des Profites von der jeweiligen Vorbereitungszeit bei Patienten und Kontrollen

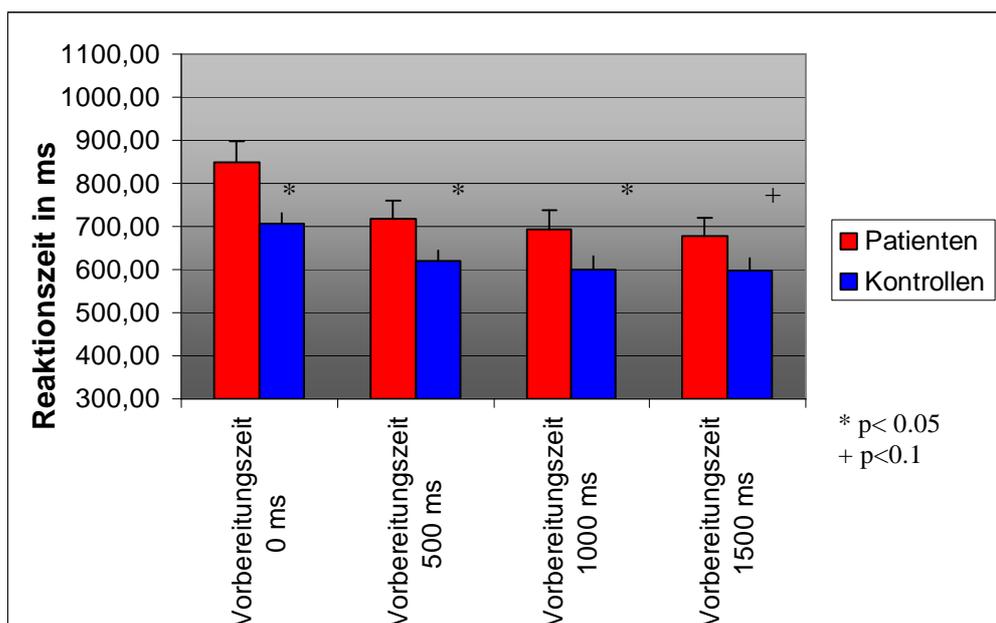
Vergleich Vorbereitungszeit	Reaktionszeitdifferenz bei Patienten	Reaktionszeitdifferenz bei Kontrollen	Signifikanz bei Patienten	Signifikanz bei Kontrollen
0ms \rightarrow 500ms	130ms	86ms	0.000	0.000
500 \rightarrow 1000ms	24ms	20ms	0.13	0.06
1000 \rightarrow 1500ms	16ms	2ms	0.099	0.65

Korrektur aller Daten für multiples Testen nach Bonferroni

Tabelle 11 Vergleich des Profites von der jeweiligen Vorbereitungszeit bei Patienten und Kontrollen beim Aufgabenwechsel

Vergleich Vorbereitungszeit	Reaktionszeitdifferenz bei Patienten	Reaktionszeitdifferenz bei Kontrollen	Signifikanz bei Patienten	Signifikanz bei Kontrollen
0ms → 500ms	169ms	100ms	0.000	0.000
500 → 1000ms	40ms	36ms	0.44	0.006
1000 → 1500ms	23ms	2ms	0.23	1.0

Abb. 18 Reaktionszeiten (ms) über alle Bedingungen hinweg betrachtet



(Fehlerindikator: Standardfehler des Mittelwertes)

4.3 Korrelationsanalysen

In verschiedenen Korrelationsanalysen fanden sich folgende Zusammenhänge:

Je höher der Einstufungsscore bipolarer Patienten in der Young Mania Rating Scale war (= je manischer), desto schneller antworteten sie im Vorbereitungsexperiment, d.h. es fand sich eine signifikante negative Korrelation zwischen den Reaktionszeiten der bipolaren Patienten im Vorbereitungsexperiment und dem erzielten Wert der YMRS.

Bezüglich der restlichen Psychopathologie ergaben sich in allen weiteren Korrelationsanalysen keine signifikanten Zusammenhänge.

Eine Analyse der Zusammenhänge der wichtigsten experimentalpsychologischen Effekte mit der Erkrankungsdauer der Patienten in Jahren, der Anzahl der klinischen Voraufenthalte und der Einnahme einer Lithiumdauermedikation blieb ohne statistisch signifikantes Ergebnis.

5. Diskussion

Ziel der hier vorliegenden Studie war es, mittels eines neuropsychologischen Aufgabenwechselfparadigmas Störungen der Aufmerksamkeits- und Exekutivfunktionen bei bipolaren Patienten zu identifizieren und diese der Dysfunktion spezifischer neuronaler Netzwerke zuzuordnen. Erwartungsgemäß zeigten bipolaren Patienten in beiden Teilerperimenten sowohl erhöhte Reaktionszeiten als auch erhöhte Fehlerraten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen. Als Hauptbefunde ließen sich auf Seiten der bipolar-affektiven Patienten eine signifikante Erhöhung des Reaktionszeitmittelwertes, signifikant erhöhte Switchkosten sowie ein trendmäßig erhöhter maximaler Vorbereitungseffekt ermitteln.

5.1.Diskussion des signifikant erhöhten Reaktionszeitmittelwertes

Bipolar-afektive Patienten zeigten in der vorliegenden Studie im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen einen signifikant erhöhten Reaktionszeitwert, wenn über alle Experimentdurchgänge und Aufgabenstellungen hinweg gemittelt wurde. Da sich im Rahmen gezielterer Untersuchungen verschiedener Netzwerkkomponenten und Netzwerkfunktionen mittels spezifischerer experimentalpsychologischer Effekte jedoch keine bzw. nur teilweise signifikante Unterschiede zwischen bipolar-afektiven Patienten und gesunden Kontrollen ergaben, ist eher nicht von einem generellen Defizit der involvierten Netzwerke auszugehen. So könnte es sich bei der vorliegenden Erhöhung des Reaktionszeitmittelwertes um eine Erhöhung im Rahmen eines Speed-Accuracy-Trade-Offs handeln. Dies würde bedeuten, dass die Patienten im Vergleich zum gesunden Kontrollkollektiv absichtlich langsamer antworten, um bei ihrer Antwort weniger Fehler zu begehen. Diese absichtlich in Kauf genommene Reaktionszeiterhöhung würde sich natürlich auch im Mittelwert der Reaktionszeiten widerspiegeln. Diese Begründung scheint jedoch eher unwahrscheinlich, da bei einer genaueren Betrachtung deutlich wird, dass in den meisten Fällen signifikant verlängerte Reaktionszeiten auch mit erhöhten Fehlerraten verbunden sind. Für derartige Aufgabentypen mit erniedrigten Fehlerraten konnte in statistischen Überprüfungen mittels Korrelationsanalysen gezeigt werden, dass es sich hierbei wohl eher um einen Effekt im Bereich der Zufallsvariation handelt, als um das tatsächliche Vorliegen eines Speed-Accuracy-Trade-Offs. Weiterhin könnte es sich hierbei um einen phasenspezifischen Effekt bei bipolaren Patienten handeln, welcher sich nur im Rahmen

einer depressiven Episode zeigt (z.B. Antriebsarmut, generelle Verlangsamung im Denken und bei der Ausführung von Tätigkeiten usw.). Jedoch durchliefen nicht alle Patienten zum Zeitpunkt der Testung eine depressive Episode. Vielmehr befanden sich die Patienten zum Experimentzeitpunkt in den unterschiedlichsten Krankheitsphasen und -episoden. Vor allem bei den zahlreichen ambulanten Studienteilnehmern handelte es sich um Patienten, welche sich zum Teil seit mehreren Jahren in einer symptomfreien euthymen Phase befanden bzw. bei welchen sich allenfalls eine subklinische Psychopathologie eruieren ließ. Die Annahme einer allgemeinen kognitiven (und motorischen) Verlangsamung im Sinne einer bleibenden kognitiven Beeinträchtigung, welche durch die Krankheit an sich bedingt ist, könnte eine weitere Erklärungsmöglichkeit für die gefundene Mittelwert-Reaktionszeiterhöhung darstellen, obwohl die allgemeine Auswertung der Studienergebnisse keine signifikante Erhöhung der totalen Fehlerrate ergab. Diese ist jedoch auch nicht zwingenderweise von Nöten, da es sich lediglich um eine psychomotorische Verlangsamung ansonst intakter Denkprozesse handeln könnte. Da alle 14 teilnehmenden Patienten zum Zeitpunkt der Experimentdurchführung unter sedierender Medikation standen, könnte es sich bei der signifikanten totalen Reaktionszeitverlängerung auch um einen medikamenten-induzierten Effekt handeln. Ob eine psychopharmakologische Behandlung kognitive Funktionen in irgendeiner Art beeinträchtigt, ist nicht endgültig geklärt. Vor allem Lithium wurde dieser Effekt lange Zeit nachgesagt (*Kocsis et al., 1993*). Andere Studien fanden hingegen keine signifikanten Defizite über einen Kohorten-Beobachtungszeitraum von 6 Jahren hinweg (*Engelsmann et al., 1988*). Dennoch konnten verschiedene Studien zeigen, dass sowohl eine Pharmakotherapie mit Lithium, als auch Antipsychotika deletäre Auswirkungen auf Reaktionsschnelligkeit und Gedächtnisleistungen haben können (*Shaw et al., 1987; Cassen et al., 1990*). Den zur Akuttherapie und zur Rezidivprophylaxe angewandten Antikonvulsiva wird zum heutigen Zeitpunkt allenfalls eine geringe kognitive Beeinträchtigung nachgesagt (*Devinsky et al., 1995*) Gleiches gilt auch weitestgehend für die zum Einsatz kommenden Antidepressiva (*Thompson et al., 1991*). Jedoch weisen alle diese Medikamente sedierende Eigenschaften auf und könnten für den hier diskutierten Effekt verantwortlich sein. Der signifikant erhöhte Reaktionszeitmittelwert auf Seiten bipolarer Patienten lässt sich daher am ehesten auf eine medikamentöse Sedierung, pharmakologisch induzierte Müdigkeit und Schläfrigkeit und/oder depressions- und krankheitsspezifische Eigenschaften zurückführen.

5.2.Kognitive Kontrollprozesse im Rahmen sensorischer Orientierungsreaktionen und der Abwehr von Konflikten

5.2.1 Inkongruenzeffekt

In der hier vorliegenden Studie zeigte sich ein signifikanter Inkongruenzeffekt sowohl innerhalb der Gruppe der bipolaren Patienten als auch innerhalb des gesunden Kontrollkollektivs. Dieser unterschied sich jedoch zwischen den Gruppen nicht signifikant sondern stellte sich bei beiden Gruppen als annähernd gleich stark ausgeprägt dar, d.h. bei Bipolaren kam es in Inkongruenzdurchgängen zu einer ähnlichen Reaktionszeitverlängerung wie bei gesunden Kontrollen. Auch stieg die Fehlerrate der bipolaren Patienten in Durchgängen mit inkongruentem Reiz nicht wesentlich stärker an als die der gesunden Kontrollen. Vielmehr zeigte das bipolare Patientenkollektiv zum Teil sogar numerisch bessere Ergebnisse als die Gesunden. Dieser Befund spricht gegen die Annahme einer erhöhten Ablenkbarkeit auf Seiten der Patienten und deutet darauf hin, dass es den bipolaren Patienten ähnlich gut gelang wie den Kontrollen, ihre Aufmerksamkeit auch in Antwortkonfliktsituationen auf die aktuell relevante Dimension zu fokussieren und schnell und korrekt zu antworten. Die Verarbeitung von Antwortkonflikten scheint somit gegenüber gesunden Kontrollen nicht beeinträchtigt zu sein. Daher ist an dieser Stelle nicht von einer Dysfunktion der von *Gruber et al. (2007)* identifizierten Netzwerke auszugehen. Hierbei sollte jedoch die kleine Teilnehmerzahl berücksichtigt werden. Bei einer größeren Anzahl von Studienteilnehmern könnte sich ein solcher Effekt unter Umständen nachweisen lassen. Hierbei wären angesichts der vorliegenden Ergebnisse sowohl ein signifikant schlechteres, als auch ein signifikant besseres Abschneiden der Patientengruppe denkbar. Eine Vergrößerung der Teilnehmerzahl sollte daher für zukünftige Untersuchungen angestrebt werden. Der hier untersuchte Inkongruenzeffekt ließ sich hinsichtlich der eher klassischen neuropsychologischen Paradigmen am ehesten mit dem Stroop-Colour-Word-Interference-Paradigma vergleichen. Hierbei handelt es sich um ein bei bipolaren Patienten häufig angewandtes Paradigma zur Untersuchung von Exekutivfunktionen wie kognitive Flexibilität und selektive Aufmerksamkeitsprozesse. Die aktuelle Studienlage zu diesem Paradigma liefert inkonsistente Ergebnisse. In zahlreichen Studien fanden sich signifikante kognitive Beeinträchtigungen bei mit diesem Paradigma untersuchten bipolaren Patienten (*Strakowski et al., 2005, Thompson et al., 2005; Balanza-Martinez et al., 2005; Zubieta et al., 2001; McGrath et al., 1997*).

In anderen Studien wiederum zeigten sich nur trendmäßige oder allenfalls nur noch numerische schlechtere Leistungen bei bipolar-affektiven Patienten (*Olley et al., 2005; Cavanagh et al., 2002; Clark et al., 2001; Blumberg et al., 2003; Zalla et al., 2004*). In einigen weiteren Studien zeigten sich gar keine Unterschiede zwischen der Leistung bipolarer Patienten und gesunder Kontrollen (*Kronhaus et al., 2006; Van Gorp et al., 1998; Frangou et al., 2006; Altshuler et al., 2004*). Es handelte sich hierbei zum Teil um Studien mit ebenfalls sehr kleinen Teilnehmerzahlen. So fanden z.B. *Cavanagh et al. (2002)* einen statistischen Trend hinsichtlich exekutiver Funktionsstörungen, welche mittels Stroop Colour Word Test ermittelt wurden. Eine Vergrößerung des Patientenkollektivs hätte an dieser Stelle laut Autoren vermutlich zum Erreichen signifikanter Studienergebnisse beitragen können. So sahen auch *Clark et al. (2001)* und *Olley et al. (2005)* eine Limitierung der Interpretation ihrer Studienergebnisse in der kleinen Anzahl ihres Patientenkollektivs. Dennoch bleibt die Ergebnislage für dieses schon relativ alte neuropsychologische Paradigma sehr inhomogen. Hierbei lassen sich trendmäßig schlechtere und numerisch schlechtere Ergebnisse auf verschiedene Weise deuten. Die meisten Studien, welche nur numerische unterschiedliche Resultate lieferten, interpretieren diese nicht als eine Beeinträchtigung kognitiver Frontalhirnfunktionen. Eine Stroop-Studie, bei der bipolare Patienten bessere Ergebnisse als das gesunde Kontrollkollektiv erzielten, fand sich nicht. Bei der Interpretation dieses Studienergebnisses sollte berücksichtigt werden, dass sich das von uns verwendete Paradigma in einem wesentlichen Punkt vom traditionellen Stroop-Colour-Word-Interference-Paradigma unterscheidet. Während in diesem ein inkongruentes unpassendes, aber jedoch zugleich menschlich hochgradig überlerntes Verhaltensmuster wie das Lesen von Worten unterdrückt werden soll, mussten die Teilnehmer unserer Studie lediglich inkongruente Informationen nach gewissen Regeln unterdrücken, welche sie erst unmittelbar vor der Durchführung des Experimentes erlernt hatten. Es handelte sich in diesem Fall also keineswegs um einen Unterdrückungsprozess eines intensiv erlernten, automatisierten Verhaltens. Weiterhin unterscheidet sich unsere Studie von denen mit Stroop-Colour-Word-Paradigma auch dadurch, dass diese oft nur euthyme Patienten in ihr Studienkollektiv miteinbezogen, wobei das Kriterium der Euthymie in den einzelnen Studien oft unterschiedlich definiert war (z.B. *Frangou et al., 2006; Kronhaus et al., 2006*). Das Patientengut unserer Studie gestaltet sich nicht ausschließlich euthym, sondern beinhaltet vielmehr Patienten in allen verschiedenen Phasen der manisch-depressiven Erkrankung. Weitere Gründe für

unsere sich im Vergleich zur internationalen Studienlage unterschiedliche darstellenden Ergebnisse könnten auch in den Charakteristika der verwendeten Paradigmen liegen. Das von uns angewandte „Mismatch-Paradigma“ testete sehr spezifisch die Verarbeitung sensorischer Orientierungsreaktionen und die Abwehr von Antwortkonflikten. Mittels Stroop-Paradigma hingegen werden mehrere exekutive Funktionen und somit auch mehrere unterschiedliche neuronale Netzwerke beansprucht. Ob und in welcher Weise die oben beschriebenen kognitiven Funktionen bei bipolar-afektiven Patienten beeinträchtigt sind, bleibt unklar und bedarf zukünftiger detaillierterer Untersuchungen. Die Ergebnisse unserer Studie sprechen an dieser Stelle jedoch eher nicht für das Vorliegen kognitiver Beeinträchtigungen.

5.2.2 Mismatcheffekt

Auch der Mismatcheffekt bipolarer Patienten entsprach in seinem Ausprägungsgrad annähernd dem gesunder Kontrollen. Vielmehr war er sogar marginal kleiner als der des Kontrollkollektivs. Dies bedeutete, dass die Reaktionszeiten und Fehlerraten der Patienten in Mismatchdurchgängen ähnlich anstiegen, wie die der Kontrollen und Bipolare somit genau wie Gesunde in der Lage waren, einen seltenen Reiz adäquat zu ignorieren und die eigentlich geforderte Aufgabenstellung zu bearbeiten. Auch hier könnte durch eine Vergrößerung des Studienkollektivs in zukünftigen Studien ein signifikanter Unterschied ermittelt werden. Im Moment jedoch ist eher nicht von einer Beeinträchtigung der in den Vorstudien von *Gruber et al.* ermittelten Netzwerke, welche durch unerwartete, selten auftretende Reize aktiviert werden, die ungewollt die Aufmerksamkeit des Probanden auf sich ziehen und zu sensorischen Orientierungsreaktionen führen, auszugehen.

5.3. Mentale Aufgabenvorbereitung im Aufgabenwechselparadigma

5.3.1 Fähigkeit zur Aufgabenvorbereitung und max. Vorbereitungseffekt

Generell zeigte sich in unseren Ergebnissen, dass sowohl Patienten als auch Kontrollen die ihnen angebotene Vorbereitungszeit nutzen konnten, was sich bei beiden Gruppen in einer Abnahme der Reaktionszeiten bei längeren Vorbereitungszeiten, sowie in der Abnahme der Reaktionszeitdifferenz zwischen beiden Gruppen widerspiegelt. Dies deutete darauf hin, dass beide Gruppen in der Lage waren, sich aktiv auf eine neue

Aufgabe vorzubereiten und die in der Vorstudie von *Gruber et al.* identifizierten Netzwerke zu nutzen. Die Gruppe der Patienten profitierte hierbei sehr stark von einer Vorbereitungszeit von 500ms und konnten wie in Tabelle 10 dargestellt, ihre Reaktionszeit bei 1500ms Vorbereitungszeit, verglichen mit ihren Reaktionszeiten bei 1000ms sogar noch einmal auf statistischem Trendniveau verbessern. Der signifikant erhöhte maximale Vorbereitungseffekt, welcher sich in unserer Studie für bipolare Patienten zeigte, bedeutet nicht, dass sich bipolare Patienten mental besser auf eine neue Aufgabe vorbereiten können, als gesunde Kontrollen. Vielmehr kompensierten sie durch die angebotene Vorbereitungszeit zumindest teilweise ihre schlechte Performanz in Durchgängen ohne Vorbereitungsmöglichkeit. Mit zunehmender Vorbereitungszeit sanken auch die zunächst erhöhten Switchkosten, d.h. die Reaktionszeitdifferenz zwischen Aufgabenwechsel- und Aufgabenwiederholungsdurchgängen. Eine Beeinträchtigung von Prozessen der längerfristigen Aufmerksamkeitsfokussierung oder eine erhöhte Ablenkbarkeit der Patienten z.B. durch externe Stimuli erscheint somit unwahrscheinlich. Die Tatsache, dass die Patienten auch mit zunehmender Vorbereitungszeit numerisch betrachtet immer ungefähr gleich viele Fehler machten, die Kontrollen hingegen ihre Fehlerrate mit zunehmender Vorbereitungszeit reduzieren konnten, könnte jedoch auf kognitive Defizite z.B. in den Bereichen Handlungsplanung, Handlungsvorbereitung, Strategienentwicklung oder der Lösung komplexer Problemstellungen hinweisen.

Bei dem in unserem zweiten Telexperiment verwandten Paradigma zur Aufgabenvorbereitung handelte es sich um ein neueres experimentalpsychologisches Paradigma, welches bisher erst selten zur Anwendung kam. Am ehesten ließ es sich mit dem klassischen Tower-of-London- bzw. Stockings-of-Cambridge-Testverfahren vergleichen. Auch hier lieferte die internationale Studienlage inhomogene Ergebnisse. *Clark et al.* konnten sowohl 1999 als auch 2002 keine Beeinträchtigungen der mittels diesem Paradigma untersuchten Exekutivfunktionen bei als euthym klassifizierten bipolaren Patienten nachweisen. *Ferrier et al.* fanden 1999 zwar solche Beeinträchtigungen, dieser Effekt verschwand allerdings nach einer Korrektur der Daten für so genannte depressive Low-level-Symptome. In einer Studie von *Olley et al.* 2005 zeigten euthyme Bipolare numerisch schlechtere Leistungen im TOL, die teilweise sogar Trendniveau erreichten. Vier weiteren Studien gelang der Nachweis signifikanter exekutivfunktioneller Beeinträchtigungen im TOL bei bipolar-affektiven Patienten (*Thompson et al., 2005; El-Badri et al., 2001; Sweeney et al., 2000; Murphy et al.,*

1999). Somit steht die internationale Studienlage eher in Widerspruch zu unseren Ergebnissen einer nicht eingeschränkten Funktion der neuronalen Netzwerke zur mentalen Aufgabenvorbereitung bei bipolaren Patienten. Bei den Studien von *Sweeney et al.*, *Murphy et al.*, sowie *Clark et al.* handelte es sich jedoch um Studien mit ausschließlich manischen Patienten. Unsere Patienten hingegen wurden nicht während einer manischen Krankheitsphase getestet. Sie erreichten durchschnittlich lediglich 3 Punkte auf der Young mania rating scale. Die Patienten aus der Studie von *Clark et al.* (2001) erreichten hingegen mehr als 20 Punkte, was die Vergleichsmöglichkeiten zwischen dieser Studie und unserer Studie stark limitierte. So wäre es z. B. möglich, dass sich bei denen in der Studie von Clark et al. gezeigten Defizite um solche handelt, welche speziell in manischen, nicht jedoch in euthymen Krankheitsphasen bestehen und somit eher als phasenspezifische Defizite zu werten sind.

In unserer Studie konnten bipolare Patienten die angebotenen Vorbereitungszeiten nahezu optimal nutzen, um sich mental auf eine kommende Aufgabe vorzubereiten. Dies gelang ihnen ähnlich gut wie den gesunden Kontrollen. Diese Befunde sprechen für eine normale Funktion des Netzwerks, welches laut Gruber et al. (2006) bei mentaler Aufgabenvorbereitung aktiviert ist.

5.3.2 Switchkosten

Bipolare Patienten zeigten im Vergleich zu gesunden Kontrollen signifikant erhöhte Switchkosten. Dies könnte darauf hindeuten, dass es den Patienten schwerer fiel als den gesunden Kontrollen, einen (unvorbereiteten) Aufgabenwechsel zu registrieren. Sie antworteten dabei *nicht falsch*, sondern nur *langsam*. So scheinen Bipolare in der *Schnelligkeit* der Verarbeitung eines kognitiven Strategienwechsels beeinträchtigt. Eine solche psychomotorische Verlangsamung tritt oftmals im Rahmen depressiver Episoden zu tage. Unsere untersuchten bipolaren Patienten waren jedoch im Durchschnitt nicht deutlich depressiv (BDI mit durchschnittlich 16,2 und MADRS mit 12,8 Punkten). Auch ergaben durchgeführte Korrelationsanalysen keinen Zusammenhang zwischen Psychopathologie und ermittelten Reaktionszeiten. Somit muss wohl eher von einer episodunenabhängigen kognitiven Beeinträchtigung ausgegangen werden, die wahrscheinlich auch in euthymen Phasen bestehen bleibt (siehe hierzu auch unten die Studienergebnisse von *Clark et al. 2002* und *van Gorp et al. 1998*). Weiterhin könnten die signifikant erhöhten Switchkosten auch durch oben genannte eventuelle Beeinträchtigungen im Bereich der Entwicklung neuer Strategien und Vorgehensweisen

bedingt sein. In diesem Fall könnten die signifikant erhöhten Switchkosten eine Art gedankliches Hängen- oder Klebenbleiben an veralteten, nicht mehr aktuellen Verhaltensregeln und Strategien widerspiegeln. Diese Dysfunktion konnte in den Studien von *Gruber et al.* jedoch keinem bestimmten neuronalen Netzwerk zugeordnet werden. Mittels Wisconsin-Card-Sorting-Test, und ID/ED-Shifting, zwei schon seit längerer Zeit gebräuchlichen neuropsychologischen Testparadigmen wurde bereits häufig die Fähigkeiten bipolarer Patienten zur Regelerkennung und kognitivem „Set-Shifting“ (Wechsel zwischen kognitiven Aufgaben) untersucht. Während bipolare Patienten in der Studie von *Gard et al. 1999* sogar numerisch bessere Ergebnisse erzielten als gesunde Kontrollen, ließen sich in einer erst aktuell veröffentlichten Studie von *Frangou et al. 2006* sowie in den Studie von *Ali et al., Olley et al. und Rossi et al.* kein Unterschiede zwischen Patienten und dem Kontrollkollektiv feststellen. Jedoch deuten Befunde zahlreicher früherer Studien auf das Vorhandensein eines Defizits in exekutivfunktionellen Bereichen des kognitiven Set-Shifting hin (*Coffman et al., 1990; Morice et al., 1990; Mc Grath et al., 1997; Tam et al., 1998; Van Gorp et al., 1998; Sweeney et al., 2000; Clark et al., 2002*). In den Studien von *Zubieta et al., 2001; Clark et al., 2002, Martinez-Aran et al., 2004; Altshuler et al., 2004* und *Balanza-Martinez et al., 2005* schnitten bipolare Patienten in einem oder mehreren Teilbereichen signifikant schlechter ab als das gesunde Kontrollkollektiv. *Clark et al. (2002)* testeten in ihrer Studie 30 euthyme Patienten mit Hilfe des „ID/ED-Shift-Paradigmas“. Hierbei ergaben sich signifikante Beeinträchtigungen, welche die Autoren als eine Art minimale affektive Restsymptomatik, welche auch in euthymen Phasen bestehen bleibt, charakterisierten. Somit könnte laut *Clark et al.* das Konzept der völligen Remission der bipolaren Erkrankung in Frage gestellt werden. Auch *van Gorp et al. (1998)* fanden hinweise dafür, dass Patienten auch während euthymer Phasen unter einem selektiven neurokognitiven, episodenuabhängigen Defizit leiden. Die Studien von *Frangou et al.* und *Olley et al.*, welche keine schlechtere Performanz der Bipolaren gegenüber Kontrollen im WCST feststellen konnten, untersuchten allerdings nur Patienten in Remission mit geringen psychopathologischen Auffälligkeiten, was die Autoren selbst als mögliche Ursache für die gute Performanz der Bipolaren diskutierten.

Die in unserer Studie ermittelten signifikant erhöhten Switchkosten als Ausdruck eines Defizits im Bereich des kognitiven Aufgabenwechsels lassen sich somit mit den Ergebnissen internationaler Studien in Einklang bringen und legt die Vermutung kognitiver Defizite bei bipolaren Patienten in diesem Bereich nahe. Hierbei könnten

Beeinträchtigungen im Bereich der Regelerkennung auf eine gestörte Funktion des dorsolateralen PFC hinweisen, Defizite beim kognitiven Set-Wechsel hingegen eher auf Störungen in Bereichen des lateralen ventralen PFC. Auch zu diesem speziellen Bereich sollten zukünftig detailliertere Untersuchungen mit einem repräsentativen und hinreichend großem Studienkollektiv durchgeführt werden um genauere Einsicht in die defizitären kognitiven Bereiche zu erlangen und eventuelle neuronale Korrelate zu identifizieren.

5.4 Konklusion

Gruber et al. detektierten in ihren Studien neuronale Netzwerke, welche mentaler Aufgabenvorbereitung und der Verarbeitung seltener irrelevanter Reize zu Grunde liegen. Ziel der hier vorliegenden Studie war die Detektion etwaiger Dysfunktionen dieser Netzwerke bei bipolaren Patienten.

Bipolare Patienten zeigten im Vergleich zu gesunden Kontrollen signifikant erhöhte Reaktionszeiten, wenn über alle Aufgabendurchgänge hinweg gemittelt wurde. Dies lässt sich vermutlich am ehesten als Effekt einer sedierenden Pharmakotherapie deuten. Weiterhin zeigte das Patientenkollektiv einen trendmäßig erhöhten maximalen Vorbereitungseffekt, der zu einer Teilkompensation ihrer schlechten Performanz ohne Vorbereitungsmöglichkeit beitrug. Dies impliziert allerdings nicht, dass Patienten besser als gesunde Kontrollen in der Lage waren, sich auf eine kommende Aufgabe vorzubereiten. Vielmehr gelingt dies beiden Kollektiven etwa gleich gut. Dennoch zeigte die Patientengruppe in unserem Experiment eine eingeschränkte Fähigkeit zu kognitiver Flexibilität, was sich vor allem in signifikant erhöhten Switchkosten äußerte. Die vom bipolaren Patientenkollektiv gezeigten Mismatch-, Vorbereitungs- und Inkongruenzeffekte entsprachen in ihrem Ausprägungsgrad denen der gesunden Kontrollpersonen. Daher spricht die momentane Datenlage eher gegen das Vorliegen etwaiger Dysfunktionen der in den Vorstudien ermittelten Netzwerke.

6. Literaturverzeichnis

1. **Ali SO**, Denicoff KD, Altshuler LL, Hauser P, Li XM, Conrad AJ, Mirsky AF, Smith-Jackson EE, Post RM (2000) A preliminary study of the relation of neuropsychological performance in neuroanatomic structures in bipolar disorder. *Neuropsychol. Behav. Neurol.* 13:20-28
2. **Allport A**, Styles EA, Hsieh S (1994) Shifting intentional set; exploring the dynamic control of tasks. In: Umiltà C, Moscovitch M (Eds), *Attention and Performance XV*. MIT Press, Cambridge MA .pp 421-452
3. **Altman EM** (2004) Advance preparation in task switching: what work is being done? *Psychological Science* 15:616-622
4. **Altshuler LL**, Conrad AJ, Hauser P et al. (1991) Reduction of temporal lobe volume in bipolar disorder: a preliminary report of magnetic resonance imaging. *Arch. Gen. Psychiatry* 48:482-483
5. **Altshuler LL**, Ventura J, Van Gorp W, Green MF, Theberge DC, Mintz J (2004) Neurocognitive function in clinical stable men with bipolar disorder or schizophrenia and normal control subjects. *Biological Psychiatry* 56:560-569
6. **Aylward EH**, Roberts-Twillie JV, Barta PE, Kumar AJ, Harris GJ, Peysers CE, Pearlson GD (1994) Basal ganglia volumes and white matter hyperintensities in patients with bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry* 151:687-693
7. **Baddeley A**, Chincotta D, Adlam A (2001) Working memory and the control of action: evidence from task switching. *Journal of experimental Psychology:General*.130:641-657. In: **Gruber O, Goschke T** (2004) *Executive control emerging from dynamic interaction between brain systems mediating language, working memory and attentional processes. Acta Psychologica* 115:105-21
8. **Balanza-Martinez V**, Tabares-Seisdedos R, Selva-Vera G, Martinez-Aran A, Torrent C, Salazar-Fraile J, Leal-Cercos C, Vieta E, Gomez-Beneyto M (2005)

Persistent cognitive dysfunction in bipolar 1 disorder and schizophrenic patients: A 3-Year follow-up study. *Psychotherapy and Psychosomatics* 74:113-119

9. **Benes FM**, Vincent SL, Todtenkopf MS (2001) The density of pyramidal and nonpyramidal neurons in anterior cingulate cortex of schizophrenic and bipolar subjects. *Biological Psychiatry* 50:395-406
10. **Berti S**, Schröger E (2001) A comparison of auditory and visual distractor effects: behavioural and event-related indices. *Cognitive Brain Research* 10:265-273
11. **Blumberg HP**, Leung HC, Skudlarski P, Lacadie CM, Fredericks CA, Harris BC, Charney DS, Gore JC, Krystal JH, Peterson BS (2003) A functional magnetic resonance imaging study of bipolar disorder- State and trait related dysfunction in ventral prefrontal cortices. *Arch Gen Psychiatry* 60:601-609
12. **Botteron KN**, Vannier MW, Geller B, Todd RD, Lee BC (1995) Preliminary study of magnetic resonance imaging characteristics in 8-to-16 year-old with mania. *Journal of American Acad child Adolesc Psychiatry* 34:742-749
13. **Botvinick MM**, Braver TS, Carter CH, Barch DM, Cohen JC (2001) Conflict monitoring and cognitive control. *Psychological Review* 108:624-652
14. **Bouras C**, Kövari E, Hof PR, Riederer BM, Giannakopoulos P (2001) Anterior cingulate pathology in schizophrenia and bipolar disorder. *Acta Neuropathologica* 102:372-390
15. **Cassens G**, Inglis AK, Appelbaum PS et al. (1990) Neuroleptics: effects on neuropsychological function in chronic schizophrenic patients. *Schizophrenia Bulletin* 16:477-499
16. **Cavanagh JTO**, Van Beck M, Muir M, Blackwood DHR (2002) Case-control study of neurocognitive function in euthymic patients with bipolar disorder: an association with mania. *British Journal of Psychiatry* 180:320-326

17. **Chowdhury R**, Ferrier IN, Thompson JM (2003) Cognitive dysfunction in bipolar disorder. *Current opinion in Psychiatry* 16:7-12
18. **Clark L**, Iversen S, Goodwin GM (2001) A neuropsychological investigation of prefrontal cortex involvement in acute mania. *American Journal of Psychiatry* 158:1605-1611
19. **Clark L**, Iversen SD, Goodwin GM (2002) Sustained attention deficit in bipolar disorder. *British Journal of Psychiatry* 180:313-319
20. **Coffman JA**, Bornstein RA, Olson SC, Schwarzkopf SB, Nasrallah HA (1990) Cognitive impairment and cerebral structure by MRI in bipolar disorder. *Biological Psychiatry* 27:1188-1196
21. **Dasari M**, Friedman L, Jesberger J et al.. (1999) A magnetic resonance imaging study of thalamic area in adolescent patients with either schizophrenia or bipolar disorder as compared to healthy controls. *Psychiatry Research* 91:151-162
22. **Dehaene S**, Posner MI, Tucker DM (1994) Localisation of a neural system of error detection and compensation. *Psychological Science* 5:303-305
23. **DeJong D** (2000) An intention-activation account of residual switch in costs. In: Monsell S, Driver J (Eds), *Control of cognitive processes: Attention and Performance XVIII*. MIT Press, Cambridge, MA pp 604-612
24. **Devinski O** (1995) Cognitive and behavioural effects of antiepileptic drugs. *Epilepsia* 36: 46-65
25. **Dewan MJ**, Haldipur CV, Lane EE, Ispahani A, Boucher MF, Major LF (1988) Bipolar affective disorder: Comprehensive quantitative computed tomography. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 77:670-676
26. **DGPPN**: Kurzversion Behandlungsleitlinien Affektiver Erkrankungen (2000)
27. **Dolan RJ**, Calloway SP, Thacker PF, Mann AH (1986) The cerebral cortical appearance in depressed subjects. *Psychological Medicine* 16:775-779

28. **Drewe EA**, (1974) The effect of type and area of brain lesion on Wisconsin Card Sorting test Performance. *Cortex* 10:159-170. In: **Müsseler J, Prinz W** (Eds) (2002) *Allgemeine Psychologie.1. Auflage. Spectrum-Akademischer Verlag GmbH, Heidelberg, Berlin*
29. **Durston S**, Davidson MC, Thomas KM, Worden MS Tottenham N, Martinez A, Watts R, Ulug AM, Casey BJ (2003) Parametric manipulation of conflict and response competition using rapid mixed-trial event related fMRI. *Neuroimage* 20:2135-2141
30. **Ebert D**, Prof. Dr., Unter Mitarbeit von Prof. Dr. Thomas Loew. *Psychiatrie Systematisch*, 5. Auflage, 2003, Uni-Med-Verlag
31. **El-Badri SM**, Ashton CH, Moore PB, Marsh PB, Ferrier IN (2001) Electrophysiological and cognitive function in young euthymic patients with bipolar affective disorder. *Bipolar Disorders* 3:79-87
32. **Engelsmann F**, Katz J, Ghadarian AM et al. (1988) Lithium and memory: a long-term follow-up study. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 8:207-211
33. **Falkenstein M**, Hohnsbein J, Hoorman J (1995) Event related potential correlates of errors in reaction tasks. In: **G. Karmos, M Molnar, V Csepe, I Czigler, JE Desmedt** (Hrsg.) *Perspectives of event-related Potential Research. Elsevier Science B.V., Amsterdam, pp 287-296*
34. **Ferrier IN**, Stanton BR, Kelly TP, Scott J (1999). Neuropsychological function in euthymic patients with bipolar disorder. *British Journal of Psychiatry* 175: 246-251
35. **Frangou S**, Dakhil N, Kumari V (2006) Fronto-temporal function may distinguish bipolar disorder from schizophrenia. *Bipolar Disorders* 2006:8:47-55
36. **Fuster JM**, Alexander GE (1971) Neuron activity related to short-term memory, *Science* 173:652-54. In: **Müsseler J, Prinz W** (Eds) (2002) *Allgemeine*

Psychologie. 1.Auflage. Spectrum-Akademischer Verlag GmbH, Heidelberg, Berlin

37. **Gard D**, Harrell EH (1999) Cognitive deficits in Schizophrenia on the WAIS-R-NI sentence arrangement subtest. *Journal of clinical Psychology* 55:1085-1094
38. **Gehring WJ**, Coles MGH, Meyer DE, Donchin E (1990). The error-related negativity: An event-related potential accompanying errors. *Psychophysiology* 27:34. In: **Müsseler J, Prinz W** (Eds) (2002) *Allgemeine Psychologie.1. Auflage. Spectrum-Akademischer Verlag GmbH, Heidelberg, Berlin*
39. **Goldstein BI**, Velyvis VP, Parikh SV (2006) The association between moderate alcohol use and illness severity in bipolar disorder: A preliminary report. *Journal of clinical Psychiatry* 67:102-106
40. **Goschke T** (1996) Will and Kognition. Zur funktionalen Architektur der intentionalen Handlungssteuerung. In: **Kuhl J, Heckhausen H** (Eds.), *Enzyklopädie der Psychologie Serie 4, Band 4: Motivation, Volition und Handeln pp.583-663. Göttingen: Hogrefe*. In: **Gruber O, Goschke T** (2004) *Executive control emerging from dynamic interaction between brain systems mediating language, working memory and attentional processes. Acta Psychologica* 115:105-21
41. **Goschke T** (2002) Volition und kognitive Kontrolle. In: **Müsseler J, Prinz W** (Eds) (2002) *Allgemeine Psychologie, 1.Auflage. Spektrum Akademischer Verlag GmbH Heidelberg, Berlin*
42. **Goschke T** (2003) Voluntary action and cognition control from a cognitive neuroscience perspective. In: S. Maasen, W. Prinz, & G. Roth (Eds.), *Voluntary action: Oxford: Oxford University Press*. In: **Gruber O, Goschke T** (2004) *Executive control emerging from dynamic interaction between brain systems*

mediating language, working memory and attentional processes. Acta Psychologica 115:105-21

43. **Gruber O**, Goschke T (2004) Executive control emerging from dynamic interactions between brain systems mediating language, working memory and attentional processes. *Acta Psychologica 115:105-21*
44. **Gruber O**, Gruber E, Falkai P (2005) Neuronale Korrelate gestörter Arbeitsgedächtnisfunktionen bei schizophrenen Patienten- Ansätze zur Etablierung neurokognitiver Endophänotypen psychiatrischer Erkrankungen. *Der Radiologe 45:153-160*
45. **Gruber O**, Karch S, Schlueter EK, Falkai P, Goschke T (2006) Neural mechanisms of advance preparation in task switching. *NeuroImage 31:887-895*
46. **Gruber O**, Melcher T, Schlueter E, Karch S, Falkai P, Goschke T (2007) Brain mechanisms involved in background monitoring of the environment for potentially significant sensory events. *Neuroscience letters, submitted*
47. **Gruber SA**, Rogowska J, Yurgelun-Todd DA (2003) Decreased activation of the anterior cingulate in bipolar patients: an fMRI study. *Journal of affective disorders 82:191-201*
48. **Harrison PJ** (2002) The neuropathology of primary mood disorder. *Brain 125:1428-1449*
49. **Harvey I**, Persaud R, Ron MA, Baker G, Murray RM (1994) Volumetric MRI measurements in bipolars compared with schizophrenics and healthy controls. *Psychological Medicine 24:689-699*
50. **Hauser P**, Altshuler LL, Benettini W, Dauphinais ID, Gelernter J, Post RM (1989) Temporal lobe measurement in primary affective disorder by magnetic resonance imaging. *Journal of Neuropsychiatry and clinical neuroscience 1:128*
51. **Heaton RK** (1981). *The Wisconsin Card Sorting Test*. Odessa FL: Psychological Assessment Resource

52. **Hickie I**, Scott E, Mitchell P, Wilhelm K, Austin MP, Benett B (1995)
Subcortical hyperintensities on magnetic resonance imaging: clinical correlates and prognostic significance in patients with severe depression. *Biological Psychiatry* 37:115-160
53. **Johnstone EC**, Owens DG, Crow TJ et al.. (1989) Temporal lobe structure as determined by nuclear magnetic resonance in schizophrenia and bipolar affective disorder. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 52:736-741
54. **Jones BP**, Duncan CC, Mirsky AF, Post RM, Theodore WH (1994)
Neuropsychological profiles in bipolar affective disorder and complex partial seizure disorder. *Neuropsychology* 8:55-64
55. **Keller MB** (2006) Prevalence and impact of comorbid anxiety and bipolar disorder. *Journal of clinical Psychiatry* 67:5-7
56. **Kocsis JH**, Shaw ED, Stokes PE et al. (1993) Neuropsychological effects of lithium discontinuation. *Journal of clinical Psychopharmacology* 13:268-275
57. **Krabbendam L**, Honig A, Vuurman EFMP, Hofman PAM, Derix MMA, Nolen WA, Jolles J (2000) Cognitive dysfunctions and white matter lesions in patients with bipolar disorder in remission. *Acta Psychiatrica Scandinavia* 101:274-280
58. **Kronhaus DM**, Lawrence NS, Williams AM, Frangou S, Brammer MJ, Williams SCR, Andrew CM, Phillips ML (2004) Stroop performance in bipolar disorder: further evidence for abnormalities in the ventral prefrontal cortex. *Bipolar Disorders* 8:28-39
59. **Logan GD**, Bundesen C (2003) Clever homunculus: is there an endogenous act of control in the explicit task-cuing procedure. *Journal of experimental psychology and Human Perception and Performance* 29:575-599

60. **Masi G**, Perugi G, Toni C, Millepiedi S, Mucci M, Bertini N, Pfanner C (2006) Attention-deficit hyperactivity disorder- bipolar comorbidity in children and adolescents. *Bipolar Disorders* 8:373-381
61. **Martinez-Aran A**, Vieta E, Colom F, Torrent C, Sanchez-Moreno J, Reinares M, Benabarre A, Goikolea JM, Brugue E, Daban C, Salamero M (2003) Cognitive impairment in bipolar patients: implications for clinical and functional outcome. *Bipolar Disorders* 6:224-232
62. **Mac Donald AW**, Cohen JD, Stenger VA, Carter CS (2000) Dissociating the role of the dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex in cognitive control. *Science*, 288:1835-1838. In: **Müsseler J, Prinz W (Eds)** (2002) *Allgemeine Psychologie. 1. Auflage. Spectrum-Akademischer Verlag GmbH, Heidelberg, Berlin.*
63. **Mayr U**, Kliegl R (2000) Task-set switching and long-term memory retrieval. *Journal of Experimental Psychology, Learning, Memory and Cognition* 26:1124-1140
64. **Mc Garth J**, Scheld S, Welham J, Clair A (1997) Performance on tests sensitive to impaired executive ability in schizophrenia, mania and well controls: acute and subacute phases. *Schizophrenia Research* 26:127-137
65. **Meiran N** (1996) Reconfiguration of processing mode prior to task performance. *Journal of experimental Psychology-Learning, memory and cognition* 22:1423-1442
66. **Meiran N** (2000) Modeling cognitive control in task-switching. *Psychological research* 63:234-249
67. **Melcher T**, Karch S, Goschke T, Gruber O (2004) Brain mechanisms involved in background monitoring of potential behavioural conflicts. Presented at the 10th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, June 2004, Budapest, Hungary. Available on CD-Rom in *Neuroimage* 22 (S1)

68. **Milham MP**, Banich MT, Barad V (2003) Competition for priority in processing increases prefrontal cortex's involvement in top-down control: an event-related fMRI study of the Stroop task. *Cognitive Brain Research* 17:212-222
69. **Milner B** (1963) Effects of different brain lesions on card-sorting. *Archives of Neurology*, 9:90-100. In: **Müsseler J, Prinz W (Eds)** (2002) *Allgemeine Psychologie. 1. Auflage. Spectrum-Akademischer Verlag GmbH, Heidelberg, Berlin*,
70. **Milner B** (1964) Some effects of frontal lobectomy in man. In: JM Warren & K Akert (Eds.) *The frontal granular cortex and behavior* (pp. 313-331), New York: McGraw
71. **Miyake A**, Friedman NP, Emerson MJ, Witzki AH, Howerter A & Wagner TP (2000) The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex "frontal lobe" tasks: A latent variable analysis. *Cognitive Psychology* 41:49-100. In: **Gruber O, Goschke T** (2004) *Executive control emerging from dynamic interaction between brain systems mediating language, working memory and attentional processes. Acta Psychologica 115:105-21*
72. **Morice R** (1990) Cognitive inflexibility and pre-frontal dysfunction in schizophrenia and mania. *British Journal of Psychiatry* 157:50-54
73. **Murphy FC**, Sahakian BJ, Rubinsztein JR, Michael A, Rogers RD, Robbins TW, Paykel ES (1999) Emotional bias and inhibitory control processes in mania and depression. *Psychological Medicine* 29:1307-1321
74. **Müsseler J, Prinz W (Eds)** (2002). *Allgemeine Psychologie. 1. Auflage. Spectrum-Akademischer Verlag GmbH, Heidelberg, Berlin*,
75. **Näätänen R**, Gaillard S, Mäntysalo S (1978) Early selective attention effect on evoked potential reinterpreted. *Acta Psychologica* 42:313-329

76. **Näätänen R** (1990) The role of attention in auditory information processing as revealed by event-related potentials and other brain measures of cognitive functions. *Behavioral Brain Science* 13:291-308
77. **Näätänen R** (1992) Attention and brain function. Hillsdale, NJ: Erlbaum
78. **Nasrallah HA**, Jacoby CG, Mc Calley-Whitters M (1981) Cerebral atrophy in schizophrenia and mania. *Lancet* 1:1102
79. **Nasrallah HA**, Mc Calley-Whitters M, Jacoby CG (1982) Cerebral ventricular enlargement in young manic males: A controlled CT study. *Journal of Affective Disorders* 4:15-19
80. **Nelson HE** (1976) A modified card sorting task sensitive to frontal lobe defects. *Neuropsychologica* 12:313-324. In: **Müsseler J, Prinz W** (Eds) (2002). *Allgemeine Psychologie* 1. Auflage. Spectrum-Akademischer Verlag GmbH, Heidelberg, Berlin
81. **Norman DA**, Shallice T (1986) Attention to action: Willed and automatic control of behaviour. In: RJ Davidson, GE Schwartz & D Shapiro (Eds.), *Consciousness and self-regulation: Advances in research* (Vol.4, pp1-18). New York: Plenum press. In: **Gruber O, Goschke T** (2004). *Executive control emerging from dynamic interaction between brain systems mediating language, working memory and attentional processes. Acta Psychologica* 115:105-21
82. **Olley AL**, Malhi GS, Bachelor J, Cahill CM, Mitchell PB, Berk M (2005) Executive functioning and theory of mind in euthymic bipolar disorder. *Bipolar Disorder* 7: 43-52
83. **Ongür D**, Drevets WC, Price JL (1998) Glial reduction in the subgenual prefrontal cortex in mood disorders. *Proc Natl Acad Sci USA* 95:13290-13295
84. **PearlsonGD**, Veroff AE (1981) Computerised tomographic scan changes in manic depressive illness. *Lancet* 2:470

85. **Pearlson GD**, Garbacz DJ, Breakey WR, Ahn HS, De-Paulo JR (1984) Lateral ventricular enlargement associated with persistent unemployment and negative symptoms in both schizophrenia and bipolar disorder. *Psychiatry Research* 12:1-9
86. **Rajkowska G**, Miguel-Hidalgo JJ, Wei J, Dilley G, Pittman SD, Meltzer HY et al. (1999) Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression. *Biological Psychiatry* 45:1085-98
87. **Rieder RO**, Mann LS, Weinberger DR, Van Krammen DP, Post RM (1983) Computed tomographic scans in patients with schizophrenia, schizoaffective and bipolar affective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 40:735-739
88. **Rogers RD**, Monsell S (1995) Costs of a predictable switch between simple cognitive tasks. *Journal of experimental Psychology: General* 124:207-231
89. **Rossi A**, Arduini L, Daneluzzo E, Bustini M, Prosperini P, Stratta P (2000) Cognitive function in euthymic bipolar patients, stabilized schizophrenic patients and healthy controls. *Journal of psychiatric Resaerch* 34:333-339
90. **Roy PD**, Zipursky RB, Saint_Cry JR, Bury A, Langevin R, Seeman MV (1998) Temporal horn enlargement is present in schizophrenia and bipolar disorder. *Biological Psychiatry* 44:418-422
91. **Rubinsztein JR**, Michael A, Paykel ES, Sahakian BJ (2000) Cognitive impairment in remission in bipolar affective disorder. *Psychological Medicine* 30:1025-1036
92. **Schröger E**, Wolff C (1998) Behavioral and electrophysical effects of task-irrelevant sound change: a new distraction paradigm. *Cognitive Brain Research* 7:71-81
93. **Shallice T, 1982**. Specific impairments of planning. *Phil Trans R Soc Lond Biol* 298:199-209

94. **Shaw ED**, Stokes PE, Mann JJ et al. (1987) Effects of Lithium carbonate on memory and motor speed of bipolar patients. *Journal of Abnormal Psychology* 96:64-69
95. **Smith EE**, Jonides J (1999) Storage and Executive Processes in the Frontal Lobes. *Science* 283:1657-1661
96. **Sokolov EN** (1963) Perception and the conditional reflex. New York: Macmillan
97. **Stone MH** (2006) Relationship of Borderline personality disorder and bipolar disorder. *American Journal of Psychiatrie* 163:7
98. **Strakowski SM**, Woods BT, Tohen M, Wilson DR, Douglas AW, Stoll AL (1993) Subcortical signal hyperintensities in mania at first hospitalization. *Biological Psychiatry* 33:204-206
99. **Strakowski SM**, DelBello MP, Sax KW et al. (1999) Brain magnetic resonance imaging of structural abnormalities in bipolar disorders. *Arch Gen Psychiatriy* 56:254-260,
100. **Strakowski SM**, Adler CM, Holland SK, Mills NP, DelBello MP, Eliassen JC (2005) Abnormal fMRI brain activation in euthymic bipolar disorder patients during a counting stroop interference task. *American Journal of Psychiatry* 162:1692-1705
101. **Swayze VW**, Andreasen NC, Alliger RJ, Yuh WT, Ehrhardt JC (1992) Subcortical and temporal structures in affective disorder and schizophrenia: a magnetic resonance imaging study. *Biological Psychiatry* 31:221-240
102. **Sweeney JA**, Kmiec JA, Kupfer DJ (2000) Neuropsychologic impairments in bipolar and unipolar mood disorders on the CANTAB Neurocognitive Battery. *Biological Psychiatry* 48:674-685

103. **Tam WCC**, Sewell KW, Deng HC (1998) Information processing in Schizophrenia and bipolar disorder: a discriminant analysis. *Journal of Nervous & Mental Disease* 186:597-603
104. **Tam WCC**, Zhening L (2004) Comparison of neurocognition between drug-free patients with Schizophrenia and bipolar disorder. *Journal of Nervous & Mental Disease* 192:464-470
105. **Thompson JM**, Gallagher P, Hughes JH, Watson S, Gray JM, Ferrier IN, Young AH (2005) Neurocognitive impairment in euthymic patients with bipolar affective disorder. *British Journal of Psychiatry* 186:32-40
106. **Thompson PJ** (1991) Antidepressants and memory. *Annual Review of Human Psychopharmacology* 6:79-90
107. **Trener MR**, Crosson B, de Boer J et al.. (1988). Stroop Neuropsychological screening test manual. *Psychological Assessment resources*
108. **Trepel M** (Edt) (1999) *Neuroanatomie: Struktur und Funktion*, Urban & Fischer Verlag, 2. Auflage,
109. **Van Gorp WG**, Altshuler L, Theberge DC, Wilkins J, Dixon W (1998) Cognitive impairment in euthymic bipolar patients with and without prior alcohol dependence. *Arch. Gen. Psychiatry* 55:41-46
110. **Woods BT**, Yurgelun-Todd D, Benes FM, Frankenburg Fr, Pope HG, Jr, MC Sparren J (1990) Progressive ventricular enlargement in schizophrenia: comparison to bipolar affective disorder and correlation with clinical course. *Biological Psychiatry* 27:341-352
111. **Zalla T**, Joyce C, Szoke A, Schurhoff F, Pillon B, Komano O, Perez-Diaz F, Bellivier F, Alter C, Dubois B, Rouillon F, Houde O, Leboyer M (2004) Executive dysfunctions and potential markers of familial vulnerability to bipolar disorder and schizophrenia. *Psychiatry Research* 121:207-217

112. **Zubieta JK**, Huguelet P, O'Neil RL, Giordani BJ (2000) Cognitive function in eurhythmic bipolar-1 disorder. *Psychiatry Research* 102:9-20
113. **Zysset S**, Muller K, Lohmann G; von Cramon DY (2001). Colour Word matching stroop task: separating interference and response conflict. *Neuroimage* 13: 29-36

7. Veröffentlichungen

Becker EM., Gruber E, Melcher T., Falkai P, Gruber O (2005) Neuropsychologische Untersuchung von Aufmerksamkeits- und exekutiven Dysfunktionen bei bipolaren Patienten. Der Nervenarzt 76:566 (Suppl. 1)

Gruber O, Gruber E, Glaesner M, Becker EM, Falkai P (2005) Functional integrity of neural networks underlying cognitive control in bipolar affective disorder. The World Journal of Biological Psychiatry, 6 (Suppl. 1), 12.

8. Danksagung

Ich danke meinem Doktorvater Prof. Dr. Oliver Gruber für seine tatkräftige Unterstützung während der gesamten Zeit sowie allen Mitarbeitern des Neuroimaginglabors der Universität des Saarlandes, vor allem Tobias Melcher, Esther Schlüter, Ilona Henseler und Eva Gruber sowie allen Mitdoktoranden des „Persipat-Teams“. Des Weiteren geht mein Dank an meinen Vater Michael Becker und an Claus Ködel für ihre Hilfe in computertechnischen Fragen und an Florian Wild für das Korrekturlesen der Dissertationsschrift. Und ein ganz herzliches Dankeschön geht an meine Familie für ihre Unterstützung während der gesamten Studienzeit und darüber hinaus.

9. Lebenslauf

Persönliche Daten

Eva-Maria Becker
Ringstr.101, 66424 Homburg
Tel: 06841/6870257
Geb.29.10.1981 in Neunkirchen/Saar
Ledig

Schulbildung

1988-1992 Grundschule Bexbach
1992-2001 Gymnasium Johanneum, Homburg
Abschluss: Abitur 2001

Studium

2001-2007 Studium der Humanmedizin, Universität des Saarlandes, Homburg
2003 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
2006-2007 Praktisches Jahr am Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg

Praktisches Jahr

1. Tertial Anästhesie:

Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie,
Universitätsklinikum des Saarlandes, Direktor: Univ.-Prof. Dr. R. Larsen

2. Tertial Chirurgie:

Allgemein- und unfallchirurgische Intensivstation,
Universitätsklinikum des Saarlandes, Direktor: Univ.-Prof. Dr. R. Larsen

Klinik für Allgemeine Chirurgie, Visceral-, Gefäß- und Kinderchirurgie,
Universitätsklinikum des Saarlandes, Direktor: Univ.-Prof. Dr. M.
Schilling

Klinik für Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie,
Universitätsklinikum des Saarlandes, Direktor: Univ.-Prof. Dr. T.
Pohlemann

Klinik für Neurochirurgie,
Universitätsklinikum des Saarlandes, Direktor: Univ.-Prof. Dr. W.I.
Stedel

3. Tertial Innere:

Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie, Endokrinologie, Diabetologie und Ernährungsmedizin, Universitätsklinikum des Saarlandes, Direktor: Univ.-Prof. Dr. S. Zeuzem

Klinik für Kardiologie, Angiologie und internistische Intensivmedizin, Universitätsklinikum des Saarlandes, Direktor: Univ.-Prof. Dr. M. Böhm

Praktische Tätigkeiten

Famulaturen:

- Psychiatrie: Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum des Saarlandes, März-April 2004
- Neurochirurgie: Neurochirurgische Universitätsklinik, Universitätsklinikum des Saarlandes, Februar-April 2005
- Innere Medizin: Internistische Intensivstation, Abteilung für Kardiologie, Universitätsklinikum des Saarlandes, August 2005
- Pädiatrie: Praxis für Pädiatrie und Jugendmedizin, Homburg, März 2006
- Allgemeinmedizin: Praxis für Allgemeinmedizin, Bexbach, April 2006

Weitere Praktika

- 2001 Caritasklinik St. Theresia, Saarbrücken, Klinik für Allgemein- Gefäß-, Visceral- und Thoraxchirurgie
- 2002 Medizinische Kliniken, Universitätsklinikum des Saarlandes, Abteilung für Gastroenterologie

Weitere Tätigkeiten

- 2002-2005 Nachtwachen / Studentische Aushilfe in der Abteilung für Gastroenterologie, Universitätsklinikum des Saarlandes
- Seit 2005 regelmäßige Nachtwachen / Wochenenddienste auf der neurochirurgischen Intensivstation, Klinik für Neurochirurgie, Universitätsklinikum des Saarlandes

Soziales Engagement

Langjährige Mitarbeit in katholischer Jugendarbeit bei der Deutschen Pfadfinderschaft St. Georg (DPSG) mit Leitung einer eigenen Jugendgruppe sowie Mitarbeit im übergeordneten Leitungsteam.