

Aus dem Bereich der Systemischen Neurowissenschaften
der Medizinischen Fakultät
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

**Funktionelle Neuroanatomie des verbalen Arbeitsgedächtnisses bei
Patienten mit bipolar affektiver Störung**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
2014

vorgelegt von: Katharina Stegmayer

geb. am: 12.03.1983 in Rosenheim

An dieser Stelle möchte ich ganz besonders meinem Doktorvater und akademischen Lehrer, Prof. Dr. Oliver Gruber danken, der mir den Zugang zu den hier behandelten Problemstellungen eröffnete und mir dann die Freiheit ließ, meine eigene Position zu entwickeln und mich dabei immer unterstützte. Prof. Dr. Oliver Gruber hat mir wesentliche Einsichten im Bereich der Neurowissenschaften vermittelt, ist mir immer fachlich und persönlich beigestanden und hat die Entstehung dieser Arbeit und die Präsentation vor wissenschaftlichem Publikum ermöglicht.

Dr. Esther Diekhof war mir während des gesamten Entstehungsprozesses dieser Doktorarbeit eine anregende Diskussionspartnerin, der ich viel konstruktive Kritik und Hilfe verdanke. Ich danke den Mitarbeitern der Abteilung Systemische Neurowissenschaften in Homburg und Göttingen, die mich jederzeit bereitwillig unterstützten, sowie den Mitarbeitern im Zentralinstitut für Seelische Gesundheit in Mannheim, die eine gute Zusammenarbeit und die Datenerhebung in Mannheim ermöglichten. Während der Korrektur und Überarbeitung des Manuskripts stand mir Dr. Hannah Stegmayer mit Rat und Tat zur Seite. Ein weiterer Dank geht an an alle Probanden, die diese Doktorarbeit durch ihre Mithilfe ermöglichten.

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	6
Abstract	7
1. Einleitung	10
1.1 Klinische Grundlagen der Bipolaren Störung	10
1.1.1 Häufigkeit	10
1.1.2 Symptomatik	11
1.1.3 Pathogenese	14
1.1.4 Therapie	15
1.2 Neuronale Grundlagen der Bipolaren Störung	16
1.2.1 Strukturelle Hirnveränderungen	17
1.2.2 Funktionelle Hirnveränderungen	18
1.2.2.1 Affektive Verarbeitungsprozesse	18
1.2.2.2 Affektregulation durch kognitive Kontrollprozesse	19
1.2.2.3 Kognitive Verarbeitungsprozesse	20
1.3 Neuronale Grundlagen von affektiven Prozessen und Arbeitsgedächtnis- funktionen bei Gesunden	21
1.3.1 Neuronale Grundlagen affektiver Prozesse	21
1.3.2 Neuronale Grundlagen von Arbeitsgedächtnisfunktionen	22
1.3.2.1 Überblick über die Arbeitsgedächtnisforschung	22
1.3.2.2 Evolutionsgeschichtlich basiertes Modell des Arbeitsgedächtnisses im Kontext der Arbeitsgedächtnisforschung	27
1.4 Ziele der Doktorarbeit	30

2. Methode	31
2.1 Charakterisierung der Stichprobe	31
2.2 Datenerhebung	32
2.3 Experimentelles Design	33
2.4 Datenanalyse	34
2.4.1 Analyse der Verhaltensdaten	34
2.4.2 Vorverarbeitung der fMRT-Daten	35
2.4.3 Statistik der fMRT-Daten	35
2.4.3.1 Kategorische Analysen	35
2.4.3.2 Funktionelle Konnektivitätsanalysen	36
3. Ergebnisse	38
3.1 Demographische Messungen und Verhaltensdaten	38
3.2 Kategorische fMRT Analysen	38
3.2.1 Analysen innerhalb der Gruppen	38
3.2.2 Analysen zwischen den Gruppen	41
3.3 Funktionelle Konnektivitätsanalysen	42
3.3.1 Analysen innerhalb der Gruppen	43
3.3.2 Analysen zwischen den Gruppen	44

4. Diskussion	46
4.1 Einschätzung von Arbeitsgedächtnisstörungen und affektiven Störungen bei bipolaren Patienten	47
4.1.1 Diskussion kognitiver Funktionen, insbesondere von Arbeitsgedächtnisprozessen, bei bipolaren Patienten	47
4.1.2 Diskussion neuronaler Korrelate kognitiver Funktionen, insbesondere von Arbeitsgedächtnisfunktionen, bei bipolaren Patienten	50
4.1.3 Diskussion neuronaler Korrelate affektiver Verarbeitung bei bipolaren Patienten	53
4.1.4 Diskussion von Affektregulationsprozessen bei bipolaren Patienten	55
4.1.5 Rolle der Amygdala in emotionalen Prozessen	57
4.2 Funktionelle Konnektivität der Amygdala mit Arbeitsgedächtnisarealen	59
4.2.1 Diskussion der Ergebnisse bei gesunden Kontrollprobanden	59
4.2.1 Diskussion der Ergebnisse bei bipolaren Patienten	61
4.3 Gestörte rechtshemisphärische Balance	63
4.4 Methodische Erwägungen und mögliche Limitationen	64
4.4.1 Rolle der Aufgabe und Medikation	65
4.4.2 Zusammenhang zwischen Hirnaktivierungen und Hirnvolumen	66
4.4.3 Mögliche genetische Effekte auf Amygdala-Aktivierungen	67
4.5 Bedeutung und Ausblick	68
Abbildungsverzeichnis	70
Tabellenverzeichnis	71
Literaturverzeichnis	72
Lebenslauf	85

Zusammenfassung: Funktionelle Neuroanatomie des verbalen Arbeitsgedächtnisses bei Patienten mit bipolar affektiver Störung

Störungen im Arbeitsgedächtnis werden bei bipolaren Patienten seit kurzem als mögliche charakteristische neurokognitive Endophänotypen der Erkrankung gehandelt. Dennoch zeigt der Vergleich vorangegangener Studien, die die Anwesenheit oder Abwesenheit von Arbeitsgedächtnisstörungen und die zerebralen Aktivierungsmuster bipolarer Patienten bei Arbeitsgedächtnisaufgaben untersuchten, eher inkonsistente Ergebnisse. Ein möglicher Grund für diese Diskrepanz könnte die niedrige Spezifität der verwendeten neuropsychologischen Tests gewesen sein.

Eine Reihe von fMRT Studien (Gruber 2001; Gruber and von Cramon 2003; Gruber and Goschke 2004), die differenziertere Paradigmen aus der Experimentalpsychologie verwendeten, konnte zeigen, dass dem menschlichen verbalen Arbeitsgedächtnis zwei komplementäre Gehirnsysteme zugrunde liegen. Ein System ist involviert in das artikulatorische Rehearsal, während das andere System dem nicht-artikulatorischen Behalten phonologischer Information dient. In der vorliegenden fMRT- Studie wurden die experimentellen Aufgaben verwendet, um diese Subkomponenten des verbalen Arbeitsgedächtnisses bei bipolaren Patienten zu untersuchen.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher in erster Linie, funktionell neuroanatomische Veränderungen beim Durchführen dieser beiden Subkomponenten der verbalen Arbeitsgedächtnisaufgabe zu identifizieren. Basierend auf dem Ergebnis einer pathologischen Amygdalaaktivierung bei Patienten im artikulatorischen Behalten der Arbeitsgedächtnisinformation wurden darüber hinaus in einem nächsten Schritt gezielt die funktionelle Interaktionen zwischen der Amygdala und kortikalen Arealen, die dem Arbeitsgedächtnis zugrunde liegen, untersucht.

18 bipolare Patienten und 18 nach Alter, Geschlecht und Bildungsstand gepaarte Kontrollen führten im fMRT zwei modifizierte Versionen des Sternberg-Arbeitsgedächtnis-Paradigmas durch, eine davon unter intensiver Nutzung des artikulatorischen Rehearsal-Mechanismus („innere Stimme“), die andere unter artikulatorischer Suppression, d.h. unter Nutzung einer nicht-artikulatorischen Arbeitsgedächtnisstrategie („inneres Ohr“).

Anschließend wurden anhand der gewonnenen Daten negative psycho-physiologische Interaktionen (PPI) ermittelt. So genannte PPI-Analysen erlauben die Ermittlung von temporären funktionellen Interaktionen zwischen Hirnregionen, welche vom Beitrag

neuronaler Aktivität einer Hirnregion auf die andere und von Aufgabenfaktoren abhängen (Friston et al., 1997).

Insgesamt konnte sowohl bei den euthymen Patienten als auch bei den gesunden Kontrollen Arbeitsgedächtnisaktivierungen dargestellt werden, die sehr konsistent mit den Ergebnissen aus hirnbildgebenden Studien bei gesunden Probanden waren. Bipolare Patienten zeigten einen Trend zu schlechterer Performanz in der Rehearsal-Aufgabe (86.7% vs. 91,1%, $p < 0.1$). Die vorliegende Arbeit konnte funktionell neuroanatomische Veränderungen bei der Durchführung der Arbeitsgedächtnisaufgabe bei bipolaren Patienten identifizieren. Es zeigten sich vermehrte Aktivierungen rechts im Gyrus precentralis, im intraparietalen Kortex und im Kleinhirn, möglicherweise als Kompensation kortikaler Ineffizienz.

Ferner trat bei den Patienten im Gegensatz zur Kontrollgruppe bei der Durchführung der artikulatorischen Rehearsal-Aufgabe eine zusätzliche Aktivierung der rechten Amygdala auf. Diese pathologische Aktivierung der Amygdala bei Patienten mit bipolarer Störung in der euthymen Phase scheint ein „Trait Marker“ der bipolaren Störung zu sein, unabhängig von klinischem Status, Aufgabendurchführung und Medikation.

Darüber hinaus wurden außerdem funktionelle Interaktionen der Amygdala mit Arbeitsgedächtnisarealen ermittelt und gestörte funktionelle Interaktionen bei bipolaren Patienten dargestellt. Es zeigte sich bei den gesunden Probanden eine negative funktionelle Interaktion der rechten Amygdala mit Arbeitsgedächtnisarealen, die am verbalen Rehearsal beteiligt waren. Bei den Patienten mit bipolarer affektiver Störung hingegen waren diese funktionellen Interaktionen nur mit den linkshemisphärischen Arealen feststellbar, während im Vergleich zu den Kontrollen die (inhibitorische) Interaktion der rechtshemisphärischen prämotorischen und parietalen Areale und der prä-SMA mit der rechten Amygdala gestört erschien. Diese gestörte rechtshemisphärische Balance zwischen kortikalen Arealen mit Arbeitsgedächtnisfunktion und der Amygdala könnte einen pathophysiologischen Faktor für die beobachtete Hyperaktivität der Amygdala sowie für das Auftreten von Arbeitsgedächtnisdefiziten bei bipolaren Patienten darstellen.

Abstract: Functional neuroanatomy of verbal working memory functions of bipolar patients

Recent evidence suggests that working memory deficits may be a characteristic neurocognitive endophenotype of bipolar affective disorder. However, the results of previous studies, in which working memory deficits or the absence of working memory deficits and

cerebral activation networks were investigated, are rather inconsistent. One possible reason for the discrepancies between the results of previous studies may be the relatively low specificity of some of the neuropsychological tests.

A series of fMRI studies, in which more refined and specific paradigms from experimental psychology were adapted could show, that human verbal working memory is based on two dissociable brain systems. One of these systems is involved in the articulatory rehearsal of phonological information, the other system subserves the non-articulatory maintenance of information, e.g. during the use of articulatory suppression, a method of experimental psychology. For the present fMRI study the same experimental tasks were used to investigate the two sub-systems of verbal working memory of patients with bipolar disorder.

The present theses thus primarily aims on identifying functional neuroanatomic alterations in the two working memory subsystems of patients with bipolar affective disorder.

Furthermore based on the finding of a pathological activation of the right amygdala of patients during the articulatory working memory task dynamic neurofunctional interactions between the right amygdala and the brain systems underlying verbal working memory were examined. Both bipolar patients and healthy controls were tested.

18 euthymic bipolar patients and 18 controls matched for age, gender and education performed two modified versions of the Sternberg item-recognition (working memory) task, one with the use of articulatory rehearsal (“inner voice”) and the other under articulatory suppression and the use of non articulatory phonological maintenance (“inner ear”).

The psycho-physiological interaction (PPI) approach was used in order to assess functional connectivity between the right amygdala and the brain regions involved in verbal working memory.

In average bipolar patients performed slightly worse in the articulatory rehearsal task (86.7% vs. 91,1%, $p < 0.1$). Both euthymic bipolar patients and healthy controls showed working memory-related brain activations that were highly consistent with findings from previous comparable neuroimaging studies with healthy subjects.

The present study identified functional neuroanatomic changes when performing the working memory task with bipolar patients. The patients displayed significantly enhanced functional activation in the right frontal and the intraparietal cortex as well as in the right cerebellum. Furthermore patients exhibited additional activation in the right amygdala during rehearsal which was not present in the control subjects.

The pathologically activated right amygdala of euthymic bipolar patients during the performance of a circuit-specific working memory task (articulatory rehearsal) appears to be a trait marker for bipolar disorders that can be observed independent of clinical state, task performance, and medication.

Moreover significant inhibitory functional interactions between the amygdala and multiple brain regions involved in verbal working memory were found when testing healthy subjects. In contrast, in bipolar patients these functional interactions with cortical areas were significantly diminished (absent) in the right hemisphere of bipolar patients. Together with the findings of amygdala hyperactivity displayed by bipolar patients during verbal rehearsal, the present results suggest that a disturbed right-hemispheric “cognitive-emotional” interaction between the amygdala and cortical brain regions supporting working memory may trigger amygdala hyperactivation and verbal working memory deficits of bipolar patients.

1. Einleitung

Einleitend werden in dieser Arbeit zunächst klinische und neuronale Grundlagen der bipolaren Störung zusammengefasst und anschließend neuronale Grundlagen affektiver sowie Arbeitsgedächtnisprozesse kurz bei Gesunden beschrieben. Abschließend werden die wesentlichen Ziele der vorliegenden Studie dargestellt.

1. 1 Klinische Grundlagen der bipolaren Störung

1.1.1 Häufigkeit

Die bipolare Störung ist eine der häufigsten und eine der das Leben am meisten beeinflussenden Krankheiten weltweit (Murray and Lopez 1996).

Die Lebenszeitprävalenz für die Entwicklung einer bipolaren Störung liegt zwischen 0,9% (Robins and Regier 1991), 1,6% (Kessler, McGonagle et al. 1994) und 1,9 % (ten Have, Vollebergh et al. 2002). Dabei gilt das Geschlechtsverhältnis bei der bipolaren Störung als ausgeglichen und die Häufigkeit der Erkrankung als weitgehend stabil im Hinblick auf geographische und kulturelle Unterschiede (Murray and Lopez 1996). Charakteristischer Weise manifestiert sich die bipolare Erkrankung am Beginn des 3. Lebensjahrzehnts. Gründe für unterschiedliche Angaben von Prävalenzen stellen vor allem unterschiedliche Diagnoseverfahren dar. So kann neben der „klassischen“ Bipolar I auch die Bipolar II Störung abgegrenzt werden, welche eine Prävalenz von 0,3% (Faravelli and Incerpi 1985), 2% (Szadoczky, Papp et al. 1998) bis zu 3% (Oliver and Simmons 1985) aufweist. Ebenso können Prävalenzen für das so genannte bipolare Spektrum ermittelt werden, wobei auch leichtere Schwankungen der Stimmung erfasst werden. Demnach ergibt sich eine höhere Lebenszeitprävalenz von 3% bis 6,5% (Angst 1998). Eine gute Zusammenfassung bieten Waraich und Kollegen (Waraich, Goldner et al. 2004).

1.1.2 Symptomatik

Nach ICD-10-GM¹ (DIMDI 2009) zählt die bipolare Störung zur Gruppe der affektiven Störungen.

Diese Gruppe enthält „Störungen, deren Hauptsymptome in einer Veränderung der Stimmung oder der Affektivität entweder zur Depression - mit oder ohne begleitender Angst - oder zur gehobenen Stimmung bestehen. Dieser Stimmungswechsel wird meist von einer Veränderung des allgemeinen Aktivitätsniveaus begleitet. Die meisten anderen Symptome beruhen hierauf oder sind im Zusammenhang mit dem Stimmungs- und Aktivitätswechsel leicht zu verstehen. Die meisten dieser Störungen neigen zu Rückfällen. Der Beginn der einzelnen Episoden ist oft mit belastenden Ereignissen oder Situationen in Zusammenhang zu bringen.“

Nach ICD-10 handelt es sich bei der bipolaren Erkrankung um eine Störung, „die durch wenigstens zwei Episoden charakterisiert ist, in denen Stimmung und Aktivitätsniveau des Betroffenen deutlich gestört sind. Diese Störung besteht einmal in gehobener Stimmung, vermehrtem Antrieb und Aktivität (Hypomanie oder Manie), dann wieder in einer Stimmungssenkung und vermindertem Antrieb und Aktivität (Depression). Wiederholte hypomanische oder manische Episoden sind ebenfalls als bipolar zu klassifizieren.“

Die Symptome einer bipolaren Depression werden zunächst nicht von einer unipolaren Depression unterschieden.

Als depressive Symptome gelten nach ICD-10-GM bei einem Zeitkriterium von mindestens zwei Wochen:

- gedrückte Stimmung,
- Verminderung von Antrieb und Aktivität,
- verminderte Fähigkeit zu Freude, vermindertes Interesse und Konzentration,
- ausgeprägte Müdigkeit nach jeder kleinsten Anstrengung,
- gestörter Schlaf, verminderter Appetit,

¹ Die internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 10. Revision (ICD-10) in der an das deutsche Gesundheitswesen angepassten Form (German Modification: GM) gibt das Deutsche Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit in jährlich aktualisierter Fassung im Internet heraus. Die vorliegende Arbeit bezieht sich auf die Version 2009, Kapitel V, Affektive Störungen (F30-F39)

- beeinträchtigt Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen,
- Schuldgefühle oder Gedanken über eigene Wertlosigkeit.

Dabei verändert sich die gedrückte Stimmung „von Tag zu Tag wenig, [der Betroffene]² reagiert nicht auf Lebensumstände und kann von so genannten somatischen Symptomen begleitet werden, wie Interessensverlust oder Verlust der Freude, Früherwachen, Morgentief, deutliche psychomotorische Hemmung, Agitiertheit, Appetitverlust, Gewichtsverlust und Libidoverlust. Abhängig von Anzahl und Schwere der Symptome ist eine depressive Episode als leicht, mittelgradig oder schwer zu bezeichnen.“

Als hypomane Symptome gelten nach ICD-10-GM:

- anhaltende, leicht gehobene Stimmung,
- gesteigerter Antrieb und Aktivität,
- auffallendes Gefühl von Wohlbefinden und körperlicher und seelischer Leistungsfähigkeit,
- gesteigerte Geselligkeit, Gesprächigkeit, übermäßige Vertraulichkeit,
- gesteigerte Libido,
- vermindertes Schlafbedürfnis.

Dabei bestehen die Symptome „aber nicht in dem Ausmaß, dass sie zu einem Abbruch der Berufstätigkeit oder zu sozialer Ablehnung führen. Reizbarkeit, Selbstüberschätzung und flegelhaftes Verhalten können an die Stelle der häufigen euphorischen Geselligkeit treten. Die Störungen der Stimmung und des Verhaltens werden nicht von Halluzinationen oder Wahn begleitet.“

Als manische Symptome gelten nach ICD-10-GM mit einem Zeitkriterium von mindestens einer Woche:

- inadäquat gehobene Stimmung, die zwischen sorgloser Heiterkeit und fast unkontrollierbarer Erregung schwanken kann,
- vermehrter Antrieb mit Überaktivität, Rededrang und vermindertes Schlafbedürfnis,
- keine Aufrechterhaltbarkeit der Aufmerksamkeit, starke Ablenkbarkeit,
- überhöhte Selbsteinschätzung mit Größenideen oder übertriebenem Optimismus,
- Verlust normaler sozialer Hemmungen mit leichtsinnigem, rücksichtslosem oder im Bezug auf die Umstände unpassendem und persönlichkeitsfremdem Verhalten.

Zusätzlich dazu können psychotische Symptome: Wahn (zumeist Größenwahn) oder Halluzinationen (zumeist Stimmen, die unmittelbar zum Betroffenen sprechen) auftreten.

² Anm. d. Verf.

Sowohl parathyme und symphyme psychotische Symptome als auch manischer Stupor sind möglich.

Im Konzept der Bipolar I und Bipolar II Störung wird der Sonderstellung der Hypomanie, als leichter Ausprägung der Manie, Rechnung getragen, allerdings berücksichtigt die ICD-10 Klassifizierung im Gegensatz zur DSM-IV³ (American Psychiatric Association 2000) diese Einteilung nicht. Ebenso hat in der DSM-IV Klassifizierung das so genannte Rapid Cycling, als ein Episodenwechsel von wenigstens vier abgrenzbaren Episoden innerhalb von einem Jahr, Eingang gefunden.⁴ Es gibt Überschneidungen der Symptome mit anderen Krankheitsbildern wie Schizophrenie und unipolarer Depression.

Die ICD-10 ebenso wie die DSM-IV Klassifizierung stellen symptomorientierte Klassifizierungen dar. Leider werden häufig Patienten mit bipolarer Störung vor allem in der depressiven Phase nicht als solche erkannt, was zu inadäquater und zu später Behandlung führen kann (Phillips and Vieta 2007). Die oben genannten gängigen Klassifikationssysteme entstanden aus klinisch beobachtbaren Faktoren und sind notwendig für die klinische Beschreibung und Kommunikation. Die Ätiologie der Erkrankung, vermutlich als multisystemische Ätiologie, wird dabei außer Acht gelassen. Vermehrte genetische und hirnbildgebende Forschung haben das Verständnis der Neurobiologie der bipolaren Störung verändert, insofern es sich eher um eine Störung handelt, die komplexe Veränderungen auch im Verhalten, in Umweltfaktoren, zwischenmenschlichen Beziehungen, Genen und neuronalen Systemen beinhaltet (Phillips and Frank 2006). So könnten Ergebnisse aus genetischen, neurokognitiven und hirnbildgebenden Messungen künftig Eingang in Diagnosesysteme finden, indem sie durch das Aufdecken spezifischer Veränderungen helfen, psychiatrische Erkrankungen zu unterscheiden und frühzeitig zu erkennen.

³ Das Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM- IV) wird von der American Psychiatric Assoziation herausgegeben.

⁴ Im Gegensatz zum DSM- IV haben im DSM-V im Bereich der Diagnose der bipolar affektiven Störung zusammengefasst fünf deutliche Veränderungen Eingang gefunden. Erstens ist zusätzlich zu den als A Kriterien für die Diagnose einer manischen oder hypomanischen Episode geforderten Symptomen einer freudig-erregten, gereizten/„expansiven“ (Hoch)Stimmung eine vermehrte, zielgerichtete Aktivität oder Energie gefordert. Zweitens stellt eine bestehende antidepressive Therapie kein Ausschlusskriterium mehr für die Diagnose einer hypomanischen oder manischen Episode dar. Drittens wurde die Diagnose der gemischten Episode der Bipolar I Störung durch die Spezifizierung: mit gemischten Anteilen (with mixed features) ersetzt. Viertens wurde neu die Kategorie der anders spezifizierten bipolaren und verwandten Störung (other specified bipolar and related disorder) eingeführt. (Diese beinhaltet hypomanische Episoden von kurzer Dauer, Hypomanien mit ungenügenden Symptomen und vorangegangener depressiver Episode, hypomanische Episoden ohne vorangegangene depressive Episode sowie kurzdauernde Zyklotomie.) Zuletzt wurde für beide, sowohl für manische/hypomanische als auch für depressive Episoden spezifizierend Angstsymptomatik (anxious distress- mindestens zwei Symptome von Angst) hinzugefügt. (Für eine kritische Beurteilung siehe zum Beispiel Nemeroff et al. 2013)

1.1.3 Pathogenese

Die Theorien und empirischen Befunde zur Entstehung und Aufrechterhaltung affektiver Störungen lassen sich adäquat vermutlich nur durch ein multifaktorielles Modell im Sinne einer Diathese-Stress-Konzeption integrieren⁵ (Herpertz, Caspar et al. 2008). Das Diathese-Stress-Modell vermutet als Ursache der bipolaren Störung eine Beteiligung von genetischen und Umweltfaktoren.

Als nachgewiesen kann gelten, dass die genetische Belastung einen ätiologischen Faktor darstellt. Familienstudien und Zwillingsstudien weisen auf eine genetische Disposition der bipolaren Erkrankung hin, machen aber gleichzeitig deutlich, dass genetischen Faktoren nur ein Teil der multifaktoriellen Entstehung zukommt.

Einen weiteren biologischen Ätiologiefaktor stellen wahrscheinlich Veränderungen in neuroendokrinen und Neurotransmittersystemen dar, die mit strukturellen und funktionellen Veränderungen des Gehirns in Zusammenhang gebracht werden, auf die aufgrund der Bedeutung für die vorliegende Arbeit im Kapitel 1.2 gesondert eingegangen wird. Neurobiologische Untersuchungen ebenso wie die Wirksamkeit von Medikamenten lassen Störungen des Serotoninsystems bzw. der Signaltransduktion vermuten (Bandelow, Gruber et al. 2008).

Neben neurobiologischen Veränderungen werden neuropsychologische Störungen (Beblo 2004) sowie psychosoziale Prädispositionen wie Persönlichkeitsfaktoren (Typus melancholicus), (Mundt, Reck et al. 2000; Kronmüller, Backenstrass et al. 2005) Konflikte und deren dysfunktionale Verarbeitung, frühe traumatische Erfahrungen (Spitz and Cobliner 1976; Mundt, Reck et al. 2000) sowie lerntheoretische und kognitivtheoretische Konzepte als Vulnerabilitätsfaktoren vermutet. So nimmt beispielsweise für tierexperimentelle Untersuchungen die Theorie der gelernten Hilflosigkeit bei der Depressionsentstehung einen wichtigen Raum ein.

Bei der bipolaren Erkrankung scheint gesichert vor allem ein starker Erbfaktor vorzuliegen, weshalb hier gesondert die genetischen Befunde dargestellt werden:

Klinische genetische Untersuchungen umfassen Familienuntersuchungen, Zwillingsuntersuchungen, Adoptionsuntersuchungen und Untersuchungen zum Erbgang. Dabei konnte in Familienuntersuchungen ein erhöhtes Risiko für Verwandte ersten Grades

⁵ Dem Diathese Stress Modell gegenüber steht das Vulnerabilitäts Stress Modell von Akiskal und McKinney (1975). Es wird dabei davon ausgegangen, dass unterschiedliche Stressfaktoren zu Veränderungen in den biogenen Aminen mit neurochemischen, neuropsychologischen und Verhaltensänderungen, führen.

von bipolaren Patienten von ca. 7 Prozent festgestellt werden (Craddock, Khodel et al. 1995). In Zwillingsuntersuchungen zeigte sich ein ca. vierfach erhöhtes Erkrankungsrisiko bei zweieigenen Zwillingen, und bei eineigen Zwillingen zeigten sich Konkordanzraten bis zu 87% (Cardno, Marshall et al. 1999).

Ebenso wurde ein höheres Risiko für biologische Angehörige im Vergleich zu Adoptivkindern ermittelt (Wender, Kety et al. 1986).

Es wird aufgrund von Segregationsstudien kein eindeutiges Vererbungsmuster sondern ein komplexerer genetischer Erbgang (Potash and DePaulo 2000) vermutet. Die Suche nach Vulnerabilitätsgenen durch Kopplungs-⁶ und Assoziationsstudien⁷ spielt eine zunehmende Rolle in der Erforschung genetischer Risikofaktoren der bipolaren Störung. Domschke und Deckert (2006) beschreiben die Vor- und Nachteile dieser Verfahren.

Die in Assoziationsstudien untersuchten Gene betreffen hauptsächlich Gene der katecholaminergen Neurotransmission (Barrett, Hauger et al. 2003; Washizuka, Kakiuchi et al. 2003; Sjoholt, Ebstein et al. 2004). Dies liegt vor allem am Einfluss von wirksamen Medikamenten auf Neurotransmitterebene.

Aufgrund von genetischen Überlappungen von Schizophrenie und bipolarer Störung werden gemeinsame genetische Risikofaktoren für bestimmte Symptome oder Syndrome vermutet (Schosser, Fuchs et al. 2004; Stopkova, Saito et al. 2004; Craddock and Forty 2006).

Ein viel versprechender neuer Ansatz ist die Identifizierung von Endophenotypen (biologische Marker). Sie sollen eine intermediäre, verbindende Position zwischen dem Krankheitsphänotyp und der Krankheit zugrunde liegenden ätiologischen Faktoren (z.B. Genotyp) einnehmen (Gottesman and Gould 2003; Craddock and Forty 2006).

1.1.4 Therapie

Neben Allgemeinmaßnahmen und psychotherapeutischen Verfahren wie kognitiv-behavioraler Therapie, Psychoedukation und psychosozialer Therapie, die den Betroffenen vor allem helfen sollen, frühzeitig Warnzeichen, die auf einen Rückfall hindeuten, zu erkennen (Lam and Wong 2005), stehen vor allem für die phasenabhängige medikamentöse Therapie verschiedene Therapierichtlinien zur Verfügung. Im deutschen Sprachraum ist insbesondere auf die Leitlinien der psychiatrischen Fachgesellschaften Deutsche Gesellschaft

⁶ Kopplungsstudien sollen prüfen, ob bestimmte Varianten genetischer Marker in Familien überzufällig häufig bei den erkrankten Familienmitgliedern auftreten.

⁷ Assoziationsstudien sollen durch Vergleich einer Patientenstichprobe mit einer Kontrollgruppe gesunder Personen ein mit der Erkrankung verknüpft genetisches Merkmal finden.

für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) sowie Deutsche Gesellschaft für bipolare Störungen (DGBS) zu verweisen.

Medikamentöse therapeutische Möglichkeiten in der akuten Manie, die sich an der individuellen Situation des Patienten orientieren, sind stimmungsstabilisierende Medikamente, Neuroleptika und Sedativa.

Ebenso wichtig ist die richtige Therapie der häufigeren und sozial stärker beeinflussenden bipolaren Depression (Pope, Dudley et al. 2007). Medikamentös stehen hierbei Antidepressiva, Stimmungsstabilisatoren und Antipsychotika zur Verfügung.

Eine medikamentöse Langzeittherapie, die in europäischen Richtlinien ab der zweiten Krankheitsepisode empfohlen wird, basiert auf Substanzen wie Lamitrogin, Lithium, Valporinsäure, Carbamazepin und Olanzapin.

Es sollte dabei nicht unerwähnt bleiben, dass vor allem die Erfolge von Allgemeinmaßnahmen, wie beispielsweise Hilfe bei der Lebensführung, Verzicht auf Aufputschmittel und Drogen, Patientenaufklärung, eine gute Vertrauensbasis im Arzt-Patienten-Verhältnis und ebenso die psychotherapeutische Hilfe (Colom, Vieta et al. 2003) nicht unterschätzt werden dürfen. Für den klinischen Alltag bieten sich zum Beispiel auch kurze psychotherapeutische Therapiemaßnahmen an (Erfurth, Dobmeier et al. 2006). Assion und Reinbold (Assion and Reinbold 2008) bieten eine kompakte Zusammenfassung der wichtigsten medikamentösen und nichtmedikamentösen therapeutischen Strategien.

1.2 Neuronale Grundlagen der bipolaren Störung

Unter Berücksichtigung der Symptome der Manie und Depression bei Patienten mit bipolarer Störung scheinen vor allem Dysfunktionen im limbischen System und Komponenten dieses Netzwerks interessant zu sein (Yurgelun-Todd, Gruber et al. 2000; Elliott, Ogilvie et al. 2004; Lawrence, Williams et al. 2004; Malhi, Lagopoulos et al. 2004; Altshuler, Bookheimer et al. 2005; Blumberg, Fredericks et al. 2005; Chen, Lennox et al. 2006; Rich, Vinton et al. 2006; Lagopoulos and Malhi 2007; Chang, Wagner et al. 2008). Zusätzlich bestehen in allen Phasen der Erkrankung kognitive Defizite sowie Veränderungen in „kognitiven Netzwerken“ unterschiedlichen Ausmaßes (Blumberg, Stern et al. 1999; Ferrier, Stanton et al. 1999; Sweeney, Kmiec et al. 2000; Verdoux and Liraud 2000; Clark, Iversen et al. 2001; Curtis, Dixon et al. 2001; McGrath, Chapple et al. 2001; Moore, Shepherd et al. 2001; Rubinsztein, Fletcher et al. 2001; Zubieta, Huguelet et al. 2001; Cavanagh, Van Beck et al. 2002; Quraishi and Frangou 2002; Rubinsztein and Sahakian 2002; Blumberg, Leung et al. 2003; Adler,

Holland et al. 2004; Altshuler, Ventura et al. 2004; Clark and Goodwin 2004; Ferrier, Chowdhury et al. 2004; Fossati, Harvey et al. 2004; Gruber, Rogowska et al. 2004; Martinez-Aran, Vieta et al. 2004; Monks, Thompson et al. 2004; Zimmerman, Posternak et al. 2004; Olley, Malhi et al. 2005; Strakowski, Adler et al. 2005; Borkowska, Wilkosc et al. 2006; Deckersbach, Dougherty et al. 2006; Frangou, Dakhil et al. 2006; Kronhaus, Lawrence et al. 2006; Robinson and Ferrier 2006; Smith, Muir et al. 2006; Torres, Boudreau et al. 2007) und lassen an dem Konzept der Euthymie als symptomfreier Phase zweifeln (Assion and Reinbold 2008). In den folgenden Abschnitten werden aufgrund der Thematik der vorliegenden Arbeit spezifische strukturelle und funktionelle Hirnveränderungen bei Patienten mit bipolarer Störung dargestellt.

1.2.1 Strukturelle Hirnveränderungen

Studien, die strukturelle Veränderungen bei bipolaren Patienten untersuchen, bieten noch keine eindeutigen Ergebnisse. Die meisten, aber nicht alle (Davis und Kwon et al. 2004) morphologischen Untersuchungen mit bildgebenden Verfahren zeigen keine Unterschiede im Volumen der grauen Hirnsubstanz (Brambilla, Harenski et al. 2001; Haldane and Frangou 2004), und das gesamte Hirnvolumen bipolarer Patienten und gesunder Kontrollprobanden scheint vergleichbar zu sein (Hoge, Friedman et al. 1999). Unklar ist die Bedeutung von teilweise gezeigten periventrikulären Hyperintensitäten in der weißen Substanz (Altshuler, Curran et al. 1995; Haldane and Frangou 2004).

Trotz widersprüchlicher Datenlage zeigen sich aber gehäuft regionale strukturelle Veränderungen in Arealen, die für emotionale und kognitive Verarbeitung wichtig sind, zum Beispiel in der Amygdala und im präfrontalen Kortex.

Es konnten sowohl eine Vergrößerung der Amygdala, einer Schlüsselregion für das Verarbeiten von Emotionen (Strakowski, DelBello et al. 1999; Brambilla, Harenski et al. 2003; Foland, Altshuler et al. 2008), - auch schon bei jugendlichen Patienten - (DelBello, Zimmerman et al. 2004) als auch eine Verminderung im Amygdalavolumen gezeigt werden (Blumberg, Fredericks et al. 2005), ebenso bereits bei jungen bipolaren Patienten (Blumberg, Kaufman et al. 2003; Chang, Karchemskiy et al. 2005). Einige Autoren vermuten eine Abhängigkeit der Amygdalagröße vom Alter der Patienten oder der Krankheitsdauer (Chang, Barnea-Goraly et al. 2005; Doty, Payne et al. 2008) oder vom Geschlecht der Patienten (Frazier, Hodge et al. 2008). Weiterhin wird teilweise angenommen, dass die Medikation ausschlaggebend für die widersprüchlichen Ergebnisse sein könnte; so zeigte sich teilweise

ein erhöhtes Amygdalavolumen bei Patienten mit Medikation im Vergleich zu unmedizierten Patienten (Nugent, Milham et al. 2006; Chang, Wagner et al. 2008; Foland, Altshuler et al. 2008). Es muß daher bei Betrachtung der Datenlage nicht von einer eindeutigen strukturellen Veränderung zum Beispiel in Form einer Amygdalavergrößerung, sondern eher von einer allgemeinen, unspezifischen strukturellen Amygdalaveränderung ausgegangen werden. Weitere strukturelle Veränderungen konnten daneben sowohl im dorsolateralen als auch im ventralen präfrontalen Kortex vor allem in Form von vermindertem Volumen gezeigt werden (Drevets, Ongur et al. 1998; Lopez-Larson, DelBello et al. 2002; Adler, Levine et al. 2005). Vermindert präfrontales Volumen ist teilweise schon am Anfang der Erkrankung sowohl bei Kindern und Jugendlichen (Dickstein, Milham et al. 2005; DelBello, Adler et al. 2006), sowie in der ersten Krankheitsepisode (Adler, Adams et al. 2006) und dabei auch bei unmedizierten jugendlichen Patienten in der ersten Episode (Adler, Adams et al. 2006) nachgewiesen worden. Einige Autoren vermuten dabei ebenso geschlechtsspezifische Unterschiede (Soares, Kochunov et al. 2005).

Die Ergebnisse aus Untersuchungen von strukturellen Veränderungen bei bipolaren Patienten in limbischen und auch präfrontalen Arealen scheinen inkonsistent, und es scheinen noch nicht alle Einflussfaktoren geklärt zu sein. Unterschiedliche Ergebnisse könnten durchaus durch die Untersuchung verschiedener Patientengruppen, die Methodik, Medikation oder den Krankheitsprozess erklärt werden.

Eine gute Zusammenfassung bieten folgende Autoren: Strakowski (2002), Scherk (2004), Frazier (2005), Caetano (2005), Hajek (2005), Monkul (2005), Campbell (2006), Konraski (2008), Kempton (2011), Fussar-Poli (2012) und Selvaraj (2012).

1.2.2 Funktionelle Hirnveränderungen

1.2.2.1 Affektive Verarbeitungsprozesse

Neben neuropsychologischen Defiziten in emotionalen Prozessen zeigen sich auch neuronale Veränderungen beim Verarbeiten von Affekten bei Patienten mit bipolarer Störung. Als neuronale Korrelate sind zusätzliche subkortikale Aktivierungen, vor allem erhöhte Aktivierungen in der Amygdala typisch, zum Beispiel bei der Perzeption und dem Beurteilen von emotionalen Gesichtern, während sich in aufgabentypischen präfrontalen Arealen gehäuft verminderte Aktivierungen finden (Yurgelun-Todd, Gruber et al. 2000; Lawrence, Williams et al. 2004; Chen, Lennox et al. 2006). Diese Veränderungen konnten in allen Phasen der

Erkrankung gezeigt werden: bei manischen Patienten (Altshuler, Bookheimer et al. 2005) und ebenso in der depressiven Phase zum Beispiel bei der Betrachtung von emotionalen Bildern⁸ (Malhi, Lagopoulos et al. 2004). Auch bei Kindern mit bipolarer Störung zeigt sich diese Hyperreagibilität limbischer Areale (Rich, Vinton et al. 2006; Chang, Wagner et al. 2008; Pavuluri and Passarotti 2008). Einen Überblick geben folgende Autoren: Dickstein (2006), Kusumakar (1997), Anand (2003), DelBello (2006), Brambilla (2005), Frazier (2005), Strakowski (2005), Haldane (2004), Delvecchio (2012) and Lim (2013).

1.2.2.2 Affektregulation durch kognitive Kontrollprozesse

Eine Vielzahl verschiedener Hirnsysteme scheint an der Affektregulation bei Gesunden beteiligt zu sein. Zentral scheint die Verbindung des präfrontalen Kortex und der Amygdala zu sein. Dabei scheinen vor allem Wege über den OFC wichtig, der vermutlich integrative Kapazitäten besitzt, um die emotionale Signifikanz von Stimuli zu beurteilen (Davidson, Marshall et al. 2000; Ochsner, Ray et al. 2004; Blair, Smith et al. 2007).

Es werden Defizite in affektiver und kognitiver Verarbeitung bei Patienten mit bipolarer Störung beschrieben (zum Beispiel: Mayberg, Liotti et al. 1999; Blumberg, Leung et al. 2003; zum Beispiel: Chang, Adleman et al. 2004; Elliott, Ogilvie et al. 2004; Strakowski, Adler et al. 2004; Malhi, Lagopoulos et al. 2005; Pavuluri, Schenkel et al. 2006; Foland, Altshuler et al. 2008; Pavuluri and Passarotti 2008). Dabei werden nicht nur Defizite in emotionalen und kognitiven Netzwerken vermutet, sondern es ist darüber hinaus durchaus wahrscheinlich, dass das Zusammenspiel beider, wie etwa die kognitive Kontrolle von emotionalen Prozessen gestört sein könnte (Henry, Swendsen et al. 2003; Pavuluri, Herbener et al. 2005; Pavuluri, O'Connor et al. 2008).

Während sich affektive Veränderungen und kognitive Defizite unabhängig voneinander manifestieren und unabhängige pathophysiologische Veränderungen darstellen können, ist es möglich, dass wichtige funktionelle Interaktionen zwischen beiden Systemen bestehen und Dysfunktionen aufweisen (Mayberg, Liotti et al. 1999; Phillips, Kliegel et al. 2006).

Einerseits ist vorstellbar, dass unmodulierte Emotionen kognitive Operationen stören, und andererseits kann eine reduzierte kognitive Kontrolle zu einer Verminderung der „Top-Down“ Modulation von zum Beispiel Dauer und Intensität von Emotionen führen (Ochsner, Bunge et al. 2002; Blair, Smith et al. 2007).

⁸ IAPS Bilder

1.2.2.3 Kognitive Verarbeitungsprozesse

Bipolare Patienten weisen kognitive Leistungseinschränkung auf (Ferrier, Stanton et al. 1999; Sweeney, Kmiec et al. 2000; Rubinsztein, Fletcher et al. 2001; Zubieta, Huguelet et al. 2001; Quraishi and Frangou 2002; Rubinsztein and Sahakian 2002; Altshuler, Ventura et al. 2004; Ferrier, Chowdhury et al. 2004; Martinez-Aran, Vieta et al. 2004; Olley, Malhi et al. 2005; Borkowska, Wilkosc et al. 2006; Frangou, Dakhil et al. 2006; Robinson and Ferrier 2006; Smith, Muir et al. 2006; Torres, Boudreau et al. 2007) und zeigen bei Untersuchungen mit bildgebenden Verfahren funktionelle Veränderungen beim Lösen von kognitiven Aufgaben, vor allem in Form von Hyper- oder Hypoaktivierungen im frontalen Kortex.

Während der Durchführung einer Wort-Generierungsaufgabe (verbal fluency test) (Blumberg, Stern et al. 1999; Dye, Spence et al. 1999; Curtis, Dixon et al. 2001; Deckersbach, Dougherty et al. 2006) und ebenso während der Durchführung einer Stroop-Aufgabe⁹ zeigten Patienten (Blumberg, Leung et al. 2003; Gruber, Rogowska et al. 2004) veränderte Aktivierungsmuster in Form von präfrontalen Hyperaktivierungen. Kronhaus und Kollegen (Kronhaus, Lawrence et al. 2006) berichten hingegen von verminderten präfrontalen Aktivierungen in aufgabenrelevanten Arealen. Strakowski (Strakowski, Adler et al. 2005) beschreibt sowohl vermehrte als auch verminderte Aktivierungen im präfrontalen Kortex.

Einen Überblick über Aktivierungsveränderungen in kognitiven Aufgaben bieten Bearden(2001), Blumberg(2002), Ferrier(2004), Clark(2001; 2004), Haldane(2004) und Osuji (2005).

Insbesondere Unterschiede beim Durchführen von Arbeitsgedächtnisaufgaben oder Arbeitsgedächtniskomponenten scheinen bei Patienten mit bipolarer Störung häufig zu sein (Adler, Holland et al. 2004; Chang, Adleman et al. 2004; Frangou, Haldane et al. 2005; Lagopoulos, Ivanovski et al. 2007).

⁹ Der Stroop-Test stellt ein weit verbreitetes Maß für die Erfassung von Selektiver Aufmerksamkeit und Exekutivfunktionen dar.

1.3 Neuronale Grundlagen von affektiven Prozessen und Arbeitsgedächtnisfunktionen bei Gesunden

1.3.1 Neuronale Grundlagen affektiver Prozesse

Die derzeitige Forschung lässt vermuten, dass die Emotionsbildung nicht von einer einzelnen Region sondern von einem verteilten neuronalen Netzwerk übernommen wird, welches sowohl limbische als auch kortikale Areale umfasst (Damasio 1997).

Historisch wurden zu den neuronalen Substraten affektiver Prozesse nach dem Papez-Kreislauf der cinguläre Kortex, Hippocampus, Hypothalamus, Thalamus und später Amygdala und orbitaler Kortex gerechnet. Heute werden einerseits manche dieser Areale nicht mehr als primäre Emotionsareale angesehen (zum Beispiel der Hippocampus, der als eine wichtige Region beim Lernen gilt), auf der anderen Seite werden verschiedenen Emotionen bzw. emotionalen Prozessen eigene interagierende Areale und Netzwerke zugerechnet. Daneben scheint es wichtig, zwischen bewussten und unbewussten emotionalen Prozessen zu unterscheiden.

Emotionen werden momentan als „Aktionsschemata“ gesehen, die ein Verhalten vorbereiten. Dies trifft vor allem für jene Emotionen mit potenziell zum Überleben notwendigem Wert zu (Lane 2000). Die Perzeption von Emotionen setzt sich zunächst aus der Wahrnehmung und der Auswahl der Signifikanz der Stimuli zusammen, gefolgt von einer Antwort in Form einer Ausbildung eines affektiven Zustandes und emotionalem Verhalten. Um komplexe Emotionen bilden zu können, ist dieser Prozess genau überwacht und reguliert (Damasio 1999; Critchley 2003).

Diese verschiedenen Prozesse erfordern vermutlich unterschiedliche Strukturen. Die Detektion emotionaler Stimuli aus sensorischem Input und Kategorisierung der Stimuli findet dabei vermutlich in entsprechenden Strukturen statt, zum Beispiel visuelle Prozesse im occipitalen Kortex, Gyrus temporalis superior und im Gyrus fusiformis (Dickstein and Leibenluft 2006). Diese Regionen sind dabei vermutlich besonders wichtig beim Wahrnehmen von Gesichtern, einem der wichtigsten emotionalen Stimuli.

Ein weiterer Schritt, die Bildung einer emotionalen Antwort, enthält vermutlich verschiedene Subprozesse. Zentral für Belohnungsprozesse sowie das Kategorisieren positiver und negativer Valenz von Stimuli scheint dabei die Amygdala, die den sensorischen Input vermutlich aus dem Thalamus, dem Hippocampus und dem Kortex erhält und ihrerseits mit dem orbitofrontalen Kortex, dem Hippocampus - vor allem beim Lernen emotionaler Inhalte - und dem Striatum in Verbindung steht. Für Antwortflexibilität scheint hauptsächlich der

orbitofrontale Kortex in Verbindung mit der Amygdala und dem Striatum wichtig zu sein. Das Erkennen und Charakterisieren von Emotionen, zum Beispiel emotionaler Gesichtsausdrücke, welches essentiell für soziale Beziehungen ist, findet vermutlich in der Amygdala und vielleicht ebenso im orbitofrontalen Kortex statt (Dickstein and Leibenluft 2006).

Einen weiteren wichtigen emotionalen Prozess stellt die kognitive Kontrolle von Emotionen dar.

1.3.2 Neuronale Grundlagen von Arbeitgedächtnisfunktionen

Eine wichtige Frage in der Forschung der letzten Jahre ist es, welche Rolle das Arbeitgedächtnis im normalen Denken und bei neuropsychiatrischen Krankheiten spielt. Dabei gilt das Arbeitgedächtnis als Schlüssel des bewussten Denkens und verbindet augenblickliche Ereignisse mit vergangenen Erfahrungen (Baddeley 2003) und scheint bei bipolaren Patienten gestört zu sein (Strakowski, Delbello et al. 2005).

1.3.2.1 Überblick über die Arbeitgedächtnisforschung

Das Arbeitgedächtnis wurde definiert als eine Komponente oder eine Reihe von zusammenhängenden und interagierenden Informationsverarbeitungs-komponenten, die das Speichern und gleichzeitige Verarbeiten von Information im Gehirn erlauben (temporary maintenance and manipulation of information). Es handelt sich um eine Funktion, die für höhere kognitive Prozesse, wie zum Beispiel Sprache, Planung und Problemlösung, wichtig ist. Zum ersten Mal wurde der Begriff Arbeitgedächtnis von Miller, Galanter und Pribram (1960) in dem Buch „Plans and the Structure of Behavior“ (Miller, Galanter et al. 1960) verwendet und ist dem in der kognitiven Psychologie verwendeten Begriff Kurzzeitgedächtnis verwandt.¹⁰

Das in den letzten Jahrzehnten einflussreichste Arbeitgedächtnismodell wurde 1974 von Alan D. Baddeley und Graham J. Hitch eingeführt.

Im Gegensatz zu früheren Modellen des Arbeitgedächtnisses, die davon ausgingen, dass ein einheitliches System besteht, mit dem nur eine Aufgabe gleichzeitig bearbeitet werden kann (Atkinson and Shiffrin 1968), konnten Baddeley und Hitch feststellen, dass es möglich ist, mehrere Aufgaben unterschiedlichen Typs gleichzeitig auszuführen, z.B. das Rechnen

¹⁰ Der Begriff Arbeitgedächtnis bezieht sich mehr auf das Verarbeiten von Information.

komplexer Aufgaben und das Merken von Buchstaben. Daraus entwickelten Baddeley und Hitch ein Mehrkomponentenmodell:

Nach Baddeley und Hitch besteht das Arbeitsgedächtnis aus einer zentralen Exekutive, welche die Verteilung der Prioritäten der Arbeitsvorgänge regelt, und aus drei Speichermodulen, die der zentralen Exekutive unterstehen:

- die phonologischen Speichermodule,
- der räumlich-visuelle Notizblock (Visuspatial Sketchpad) sowie
- der episodische Puffer (Episodic Buffer)¹¹.

Diese Module sind für die Bearbeitung phonologischer (sprachbezogener) bzw. visueller Information, sowie für das Zusammenfügen zu ganzheitlichen Episoden zuständig.

Eine Komponente des Arbeitsgedächtnismodells von Baddeley und Hitch, ausgehend von der Annahme, dass visuell-räumliche und sprachliche Information nicht in einer Komponente verarbeitet werden können, ist die phonologische Schleife, welche in zwei Teile, in den passiven phonologischen Speicher und den artikulatorischen Kontrollprozess unterteilt wird. Während im passiven phonologischen Speicher Sprachlaute behalten werden und der passive phonologische Speicher mit der Sprachwahrnehmung verbunden ist, erneuert der artikulatorische Kontrollprozess durch aktives inneres Sprechen, häufiges inneres Wiederholen, durch sogenanntes „rehearsal“, die Information.

Dabei nimmt Baddeley bei auditiver Präsentation einen direkteren Zugang zum phonologischen Speicher an, während geschriebene Information (visuelle Präsentation) zunächst erst verbalisiert wird, um in den phonologischen Speicher zu gelangen.

Außerdem wird angenommen, dass eine Art Gleichheitseffekt („similarity effect“) bei der Präsentation von Buchstaben mit gleichem Klang (zum Beispiel B, C, D, E, G, W) dazu führt, dass sich solche Buchstaben schwieriger merken lassen als Buchstaben mit unterschiedlichem Klang (F, K, Y, W, M, R) (Conrad and Hull 1964).

Zusätzlich dazu wird ein Wortlängeneffekt postuliert. Es wird dabei davon ausgegangen, dass mehr kurze, zum Beispiel einsilbige Wörter, als längere, mehrsilbige Wörter innerlich wiederholt und damit behalten werden können. Unterstützt wird diese Theorie vor allem durch die Ergebnisse einer Studie von Baddeley von 1975. Dabei wurde der artikulatorische Rehearsal-Prozess (das innere Wiederholen) durch eine artikulatorische

¹¹ 1974 wurde das Modell als Dreikomponentenmodell entworfen, 2000 fügte Baddeley die Komponente des episodischen Puffers hinzu.

Suppressionsbedingung (gleichzeitiges Verbalisieren des für den Merkinhalt belanglosen Wortes „the“) unterdrückt. Der oben beschriebene Längeneffekt war dabei – im Gegensatz zur Bedingung ohne Suppression - nicht vorhanden.

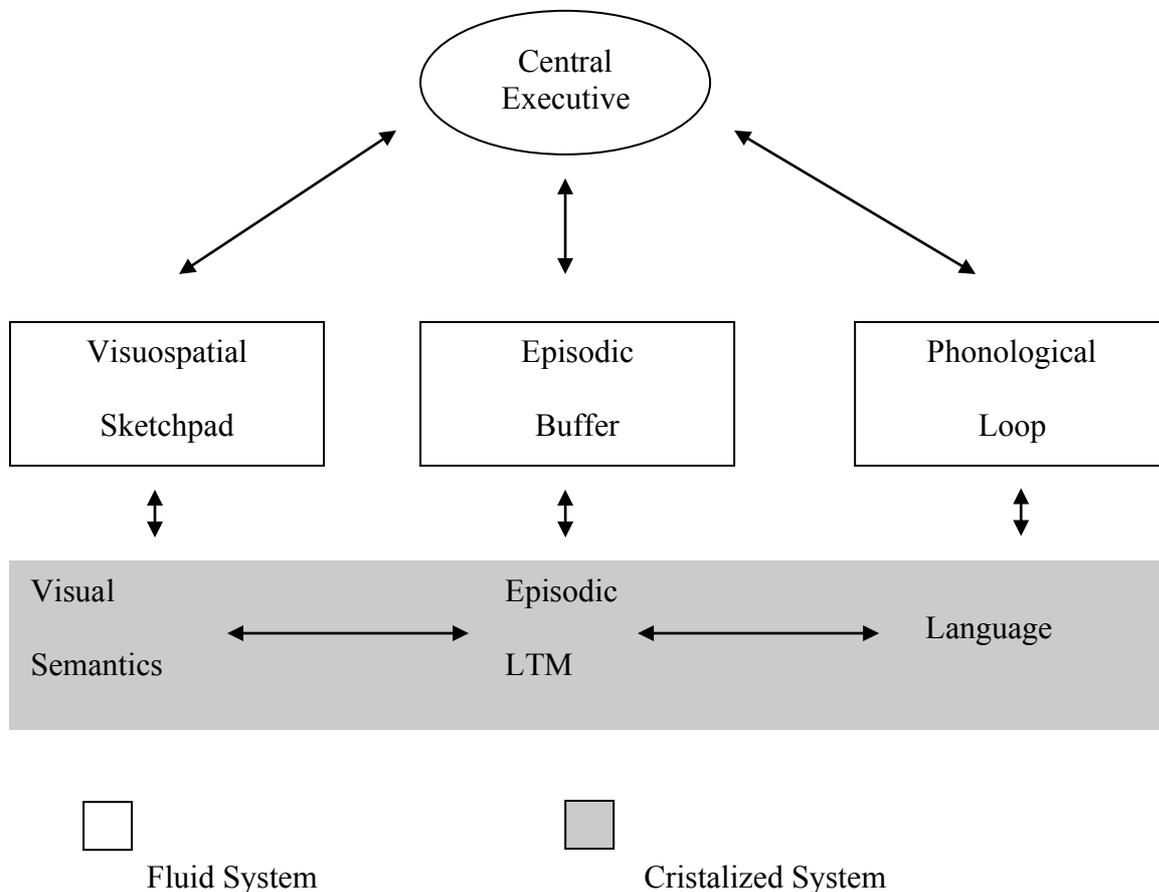


Abbildung 1: Schematische Darstellung von Baddeleys Arbeitsgedächtnismodell. Abbildung nach Baddeley, A.D. (2000).

Der räumlich visuelle Notizblock ist nach Baddeley hingegen für vorübergehendes Speichern räumlicher und visueller Information sowie zur Manipulation der Information („mental imaging“) zuständig. Er spielt eine wichtige Rolle, zum Beispiel bei der räumlichen Orientierung. Die eindeutige Unterscheidung rein räumlicher bzw. rein visueller Aufgaben zur Untersuchung dieser Komponenten stellt sich allerdings als schwierig dar.

Der Sachverhalt, dass Information im Zusammenhang besser behalten wird, zum Beispiel Wörter in einem Satz, führte dazu, dass Baddeley 2000 zu seinem Modell eine weitere Komponente hinzufügte und als episodischer Puffer bezeichnete. Der ursprüngliche Gedanke,

dass dieses Mehr an Gedächtnisleistung durch das Langzeitgedächtnis übernommen wird, musste verworfen werden, als sich herausstellte, dass Patienten mit Kurzzeitgedächtnisstörungen (Arbeitsgedächtnisstörungen) zu eben jenem Mehr an Gedächtnisleistung trotz funktionierendem Langzeitgedächtnis nicht fähig waren. Es konnte diese Mehrleistung - besseres Merken im Zusammenhang - nicht durch Langzeitgedächtnisleistung erklärt werden (Baddeley 2001).

Dabei wird diese Komponente hinzugefügt, um die entstandene Erklärungslücke des Dreikomponentenmodells zu schließen. („The problems I have described for the working memory model all stem from the subsidiary systems and from LTM in a way that allows active maintenance and manipulation. To solve this problem, a fourth component was proposed, the episodic buffer.“ (Baddeley 2002)

(Studien von Miller 1956 sowie Miller und Selfridge beschäftigen sich mit dem Prozess des „chunking“ beim Erinnern von Prosa.)

Eine weitere Komponente stellt die zentrale Exekutive dar, die zunächst von Baddeley als ein System angesehen wurde, das alle notwendigen Prozesse, die nicht zu einem der beiden Subsysteme zugeordnet werden konnten, durchführt, insbesondere eine Verbindung zum Langzeitgedächtnis herstellt und die Aufmerksamkeit bündelt. (Deshalb wird Baddeleys Modell auch als working-attention-Modell bezeichnet.) Anschließend erweiterte Baddeley sein Modell 2001 um eine weitere vierte Komponente, den schon erwähnten episodischen Puffer. Die Verbindung zum Langzeitgedächtnis stellt sich Baddeley als eine Art Download vor (Baddeley 2003).

Die zentrale Exekutive Baddeleys übernimmt dabei vor allem folgende angenommenen Aufgaben: Aufmerksamkeitsfokussierung (capacity to focus attention), Aufmerksamkeitssteilung (capacity to divide attention) und Aufgabenwechsel (task switching) (Baddeley 2003).

Limitierend ist zunächst zu erwähnen, dass Baddeleys Modell nur die Struktur des Arbeitsgedächtnisses beleuchtet und ausschließlich diese zu erklären versucht. Auf die Prozesse, die zwischen den einzelnen Komponenten ablaufen, geht das Modell nicht ein. Außerdem erklärt das Modell nicht, wie und welcher Art die Interaktionen mit dem Langzeitgedächtnis sind.

Wichtig ist zu bemerken, dass sich die Entwicklung dieses Modells vor allem auf Daten stützt, die aus Verhaltensexperimenten beim Menschen gewonnen wurden, jedoch Befunde

aus Tierstudien und hirnbildgebenden Studien, die zum Teil konkurrierende Vorstellungen nahe legen, nicht berücksichtigt.

Baddeleys Theorie der exekutiven Funktion geht eher von einer einzelnen zentralen Exekutive aus, während in letzter Zeit Ergebnisse verschiedener Bildgebungsstudien doch nahe legen, dass verschiedene der „Kontrollprozesse“ eher durch die Interaktion verschiedener Systeme erklärt werden können (Gruber & Goschke 2004). Zumindest erscheint es wichtig, sich mit solchen Interaktionen näher zu beschäftigen.

Goldman-Rakic (Goldman-Rakic 1996) beschreibt das Arbeitsgedächtnis als die für Verständnis, Planung und Verarbeitung von Information notwendige Fähigkeit, Information vorübergehend im Gedächtnis zu halten, in einer einfachen Form, beispielsweise eine Telefonnummer bis zur Verwendung zu behalten, oder in einer hohen Form, bei der das Arbeitsgedächtnis als eine Plattform („Blackboard of mind“) dient, die es erlaubt, eine Information abzurufen, aufrecht zu halten, zu manipulieren und mit anderer Information zu verbinden. Somit beinhaltet das Arbeitsgedächtnis sowohl Speicher- als auch Verarbeitungsprozesse.¹²

Auf der Basis dieser Arbeitsgedächtnisprozesse werden damit mentale Prozesse wie das Verfassen eines Gedichts oder Musikkomposition, das Planen von mehreren Schachzügen oder arithmetische Berechnungen möglich. Goldman-Rakic stützt sich vor allem auf Ergebnisse von Einzelzelleableitungen bei nicht-menschlichen Primaten während der Durchführung einer Arbeitsgedächtnisaufgabe. Sie geht davon aus, dass es multiple Arbeitsgedächtnisdomänen in verschiedenen anatomischen Subdivisionen des präfrontalen Kortex gibt, in welchen spezifische Prozesse und inhaltspezifische Speichermechanismen sowohl bei menschlichen als auch nicht-menschlichen Primaten stattfinden. Neuronale Korrelate visuell-räumlicher Arbeitsgedächtnisprozesse stellen die Konvexität des dorsolateralen präfrontalen Kortex beim Menschen und bei nicht menschlichen Primaten dar. Gleiche Areale sind auch aktiviert, sobald visuell-räumliche Information aus dem Arbeitsgedächtnis abgerufen wird (Henseler and Gruber 2007). Arbeitsgedächtnisprozesse, wie das Verarbeiten von Merkmalen von Objekten oder Gesichtern, finden hingegen in inferioren präfrontalen Arealen statt. Semantische Enkodierung und Abfrage sind in mehr

¹² Einige Autoren zählen nur noch die exekutiven Funktionen zum Arbeitsgedächtnis und grenzen sie von verbalem und visuell-räumlichem Kurzzeitgedächtnis ab. Allerdings ist ein Verarbeiten von Information ohne ihr gleichzeitiges Aufrechterhalten schwer vorstellbar. Henseler, I. and O. Gruber (2007). "[Working memory dysfunctions in psychiatric disorders]." *Nervenarzt* 78(9): 991-6.

inferioren, insulären und/oder anterior präfrontalen Regionen abgebildet. Goldman-Rakic weist ebenfalls darauf hin, dass es mittels bildgebender Verfahren nicht gelungen ist, ein gemeinsames neuronales Korrelat der zentralen Exekutive, in der von Baddeley erwähnten Funktion als polymodaler Prozessor für verschiedenste Information, zu finden. Sie geht davon aus, dass neuronale Korrelate von Kognition sich in der Parallelität von vereinheitlichten Informationsverarbeitungssystemen des Hirns befinden.

Der spezifischen Rolle der Sprachentwicklung wird bei diesem Modell nicht Rechnung getragen.

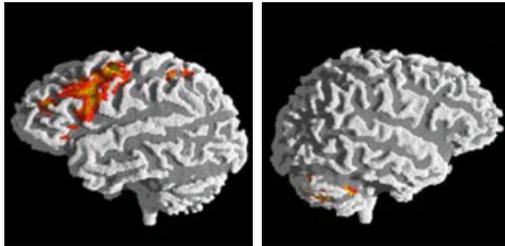
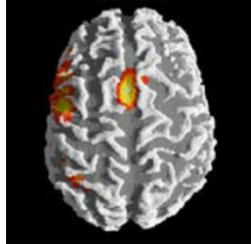
1.3.2.2 Evolutionsgeschichtlich basiertes Modell des Arbeitsgedächtnisses im Kontext der Arbeitsgedächtnisforschung

Kürzlich wurde ein evolutionsgeschichtlich orientiertes Arbeitsgedächtnismodell auf der Basis vor allem von Ergebnissen aus funktionellen kernspintomographischen Studien beim Menschen, entwickelt (Gruber 2001; Gruber and von Cramon 2001; Gruber and von Cramon 2003; Gruber and Goschke 2004). Bisherige Modelle zeigen unterschiedliche Vorstellungen, je nachdem, ob sie sich auf Daten, die vor allem in verhaltensexperimentellen Studien gewonnen wurden, stützen, oder ob sie sich auf Daten beziehen, die in Tierstudien ermittelt wurden. Dabei wurden erstaunlicherweise die evolutionsgeschichtlich spezifische Rolle der Entwicklung von Sprache und die dynamische Einwirkung von Sprache auf Arbeitsgedächtnisprozesse kaum beachtet. (Baddeley [2002] beschreibt die Einzigartigkeit der menschlichen Sprachfähigkeit als typisch im menschlichen „Rehearsal-Mechanismus“ geht dabei aber auf die dadurch entstehende Konsequenz nicht näher ein.)

Vor allem mittels der Verwendung der verhaltensexperimentellen Technik der artikulatorischen Suppression konnten zunächst zwei unabhängig voneinander stehende Arbeitsgedächtnissysteme zum Aufrechterhalten von phonologischer Information identifiziert werden. Dabei stützt sich das menschliche Arbeitsgedächtnis auf einen artikulatorischen Merkmechanismus, den artikulatorischen Rehearsal-Mechanismus, sowie einen nicht artikulatorischen Mechanismus zum phonologischen Aufrechterhalten der Information. Beim nicht artikulatorischen Aufrechterhalten der Information können die Versuchspersonen nicht mehr auf die dem Rehearsal-Prozesses zugrunde liegenden linkshemisphärischen Areale (Broca-Areal, präcentraler sowie posterior parietaler Kortex) zurückgreifen, stattdessen zeigen sich Aktivierungen bilateral im anterior präfrontalen und parietalen Kortex, die dem

nicht-artikulatorischen Aufrechterhalten der Information entsprechen. Diese duale Architektur des Arbeitsgedächtnisses ist in Abbildung 2 zu sehen.

A:



B:

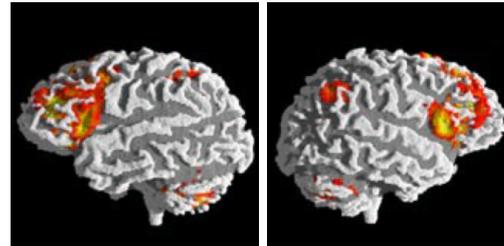
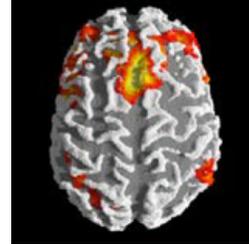


Abbildung 2: Zwei komplementäre neuronale Systeme als Grundlage des menschlichen verbalen Arbeitsgedächtnisses. A: Linkshemisphärisches prämotor-parietales Netzwerk bei Verwendung des Rehearsal-Mechanismus.

B: Bilaterales präfronto-parietales Netzwerk bei nicht-artikulatorischem phonologischem Aufrechterhalten der Information (Gruber and von Cramon 2003).

Eine weitere Studie konnte bestätigen, dass die bilateralen, „neu“ gefundenen Aktivierungen nicht einfach auf einen Wechsel zu visuellen Merkstrategien zurückzuführen sind, stattdessen zeigte sich durch die differenzierte Untersuchung von phonologischen (nicht artikulatorischen) und visuellen Arbeitsgedächtnisprozessen eine domänenspezifische Organisation der phonologischen und visuellen Arbeitsgedächtnissysteme. Neben gleichen präfrontalen Arealen zeigte sich unter Verwendung von visuellen Merkstrategien eine vermehrt posterior präfrontale Verteilung im Vergleich zu mehr anterioren Aktivierungen bei nicht artikulatorischem Aufrechterhalten der Information. Die Tatsache, dass sowohl visuelle als auch phonologische, nicht artikulatorische Merkstrategien ähnliche neuronale Korrelate aufweisen, könnte für ein multimodales Arbeitsgedächtnissystem sprechen, dessen Subkomponenten sich in verschiedenen Domänen aufteilen, wie sie ähnlich auch in nicht-menschlichen Primaten gefunden wurden (Romanski, Tian et al. 1999).

Mittels artikulatorischer Suppression wird die menschliche verbale Arbeitsgedächtnisleistung der des nicht-menschlichen Primaten vergleichbar, insofern als die Möglichkeit des

Artikulierens als menschenpezifisch angesehen werden kann und in der Suppressionsbedingung unterdrückt wird. Die gefundene Verteilung von domänenspezifischen Funktionen ist durchaus ähnlich im nicht-menschlichen Primatenhirn zu finden. Es kann angenommen werden, dass es sich bei dem mittels dieser Technik identifizierten Arbeitsgedächtnissystem somit um ein phylogenetisch älteres Arbeitsgedächtnissystem handelt. Der sprachbasierte Rehearsal-Mechanismus stützt sich hingegen vermutlich auf ein menschenpezifisches, jüngeres, unabhängiges Arbeitsgedächtnissystem (siehe Abbildung 3).

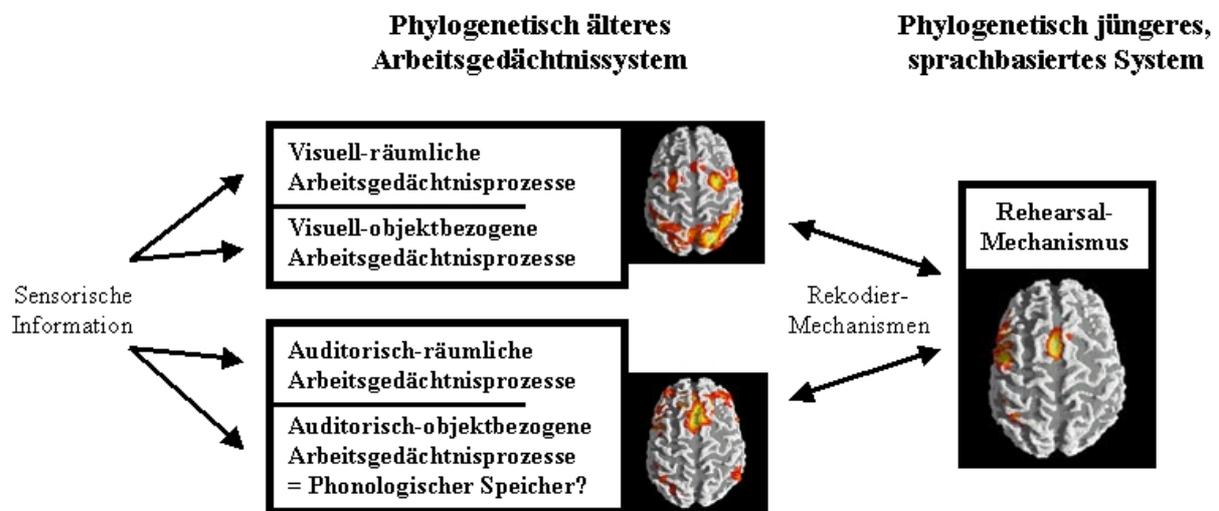


Abbildung 3: Organisation des kürzlich entwickelten Modells des menschlichen Arbeitsgedächtnisses, basierend auf einer Reihe von funktionell kernspintomographischen Studien (zusammengefasst in Gruber and Goschke 2004).

Es lässt sich zwischen einem phylogenetisch älteren, auf der linken Seite abgebildeten, multimodalen Netzwerk, welches ähnlich auch bei nicht-menschlichen Primaten vorhanden ist, und einem auf der rechten Seite abgebildeten, phylogenetisch jüngeren Netzwerk, das sprachbasiert und somit menschenpezifisch zu sein scheint, unterscheiden. Beide Netzwerke scheinen miteinander in Verbindung zu stehen (Gruber, Muller et al. 2007). Topographisch entsprechen dem jüngeren Netzwerk die rechts abgebildeten, hauptsächlich linksseitigen prämotorischen und parietalen kortikalen Areale, welche auch mit menschlicher Sprache assoziiert sind. Dem phylogenetisch älteren Netzwerk hingegen lässt sich ein bilaterales präfronto-parietales Netzwerk zuordnen, ähnlich jenem aus Tierstudien.

Die Identifizierung spezifischer Störungen von an Arbeitsgedächtnisprozessen beteiligten Netzwerken bei bipolaren Patienten könnte, vor allem auf Grund der noch ungeklärten und vermutlich heterogenen Ätiologie der bipolaren Erkrankung, helfen, Klassifikationssysteme zu ermöglichen, die neuronale Systeme mit einbeziehen.

1.4 Ziele der Doktorarbeit

Im Vordergrund der vorgelegten Arbeit standen die Untersuchung spezifischer verbaler Arbeitsgedächtniskomponenten und die Identifikation ihrer funktionell-neuronalen Korrelate sowie möglicher Dysfunktionen bei bipolaren Patienten. Den Untersuchungen wurde ein kürzlich entwickeltes evolutionsgeschichtlich basiertes Arbeitsgedächtnismodell zu Grunde gelegt, um Subkomponenten des verbalen Arbeitsgedächtnisses bei bipolaren Patienten differenziert untersuchen zu können.

Die Hypothese der Arbeit war somit, dass sich differenziert funktionell-neuronale Korrelate von Arbeitsgedächtnisstörungen bei bipolaren Patienten darstellen lassen.

Basierend auf dem Ergebniss einer pathologischen Amygdalaaktivierung bei Patienten im artikulatorischen Behalten der Arbeitsgedächtnisinformation wurden darüber hinaus in einem nächsten Schritt gezielt mögliche Pathomechanismen, welche zu der pathologischen Amygdalaaktivierung führen können, untersucht. Dazu wurden funktionelle Interaktionen zwischen der Amygdala und kortikalen Arealen, die dem Arbeitsgedächtnis zugrunde liegen, untersucht.

Arbeitsgedächtnisstörungen bei bipolaren Patienten konnten inzwischen in allen Krankheitsphasen gezeigt werden, die neuroanatomischen Entsprechungen dieser Arbeitsgedächtnisstörungen sind bisher aber noch wenig eindeutig. Seit kurzem werden Arbeitsgedächtnisleistungen als ein wichtiger möglicher biologischer Marker der bipolaren Störung betrachtet (Glahn, Bearden et al. 2004). Die Untersuchung funktionell-neuroanatomischer Veränderungen könnte daher insgesamt durchaus aufschlussreich für das weitere Verständnis der bipolaren Störung sein.

2. Methode

2.1 Charakterisierung der Stichprobe

Untersucht wurden 18 rechtshändige deutschsprachige Patienten mit bipolarer Störung, klassifiziert nach DSM-IV Kriterien, und 18 rechtshändige deutschsprachige gesunde Probanden. Alle Versuchspersonen erklärten nach ausführlicher Aufklärung ihr schriftliches Einverständnis. Die Patienten wurden aus der Poliklinik des Zentralinstitutes für Seelische Gesundheit Mannheim und der Saarländischen Universitätsklinik Homburg rekrutiert. Die gesunden Kontrollprobanden wurden aus dem Krankenhauspersonal, aus Medizinstudenten und aus der Gemeinde rekrutiert.

Dabei wurden folgende Einschluss- und Ausschlusskriterien sorgfältig eingehalten:

Für Patienten galt:

Diagnose einer Bipolaren Störung I, welche anhand des Strukturierten Klinischen Interviews für DSM-IV gestellt wurde. Die Patienten waren entweder medikationsfrei oder seit mindestens zwei Wochen auf einer stabilen Dosis eingestellt.

Für alle Probanden galt:

Die Probanden hatten zum Zeitpunkt der Untersuchung keine Drogen genommen, und es bestand keine Drogenabhängigkeit. Sie waren frei von begleitenden psychiatrischen Erkrankungen, und es bestand keine akute Suizidalität. Des Weiteren waren in der Vergangenheit keine neurologischen Krankheiten und keine schwereren Hirnverletzungen aufgetreten.

Zur Bewertung der Psychopathologie wurde bei den Patienten die Young Mania Rating Scale¹³ sowie die Montgomery Asberg Depression Rating Scale¹⁴ erhoben. Euthymie wurde in beiden Tests bei Werten ≤ 7 angenommen. Alle Patienten waren seit mindestens einem Monat vor Testung im Remissionsstadium. Die meisten Patienten erhielten Standardmedikation: 12 Patienten erhielten Stimmungsstabilisatoren (5 Lithium, 5 Valproinsäure, 2 Carbamazepin und 2 Lamotrogen), 4 Patienten erhielten Neuroleptika (3 atypische, 1 typisches), 6 Patienten erhielten Antidepressiva (3 SSRIs, 3 Mirtazapine, 2 Venlafaxine), und 4 Patienten nahmen Benzodiazepine. 3 Patienten nahmen keine Medikamente ein.

¹³ Young hält das Vorliegen einer Manie erst ab 20 Punkten im Young Mania Rating Scale wahrscheinlich. Young, R. C., J. T. Biggs, et al. (1978). "A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity." *Br J Psychiatry* **133**: 429-35.

¹⁴ Beim Montgomery Asberg Depressions Rating Scale gelten Werte unter 9 Punkten nach Zimmerman als unauffällig. Zimmerman, M., M. A. Posternak, et al. (2004). "Defining remission on the Montgomery-Asberg depression rating scale." *J Clin Psychiatry* **65**(2): 163-8.

Die gesunden Kontrollprobanden wurden nach Alter, Geschlecht sowie Bildungsstand den Patienten zugeordnet. (Young, Biggs et al. 1978)

	Bipolare Störung	Kontrollgruppe
Anzahl der Probanden	18	18
Geschlecht (% weiblich)	44.4	61.1
Alter	38.2 (9.9)	33.9 (11.5)
Bildungsgrad (y)	14.4 (3.1)	15.8 (2.2)

Tabelle 1: Dargestellung der demographischen Daten der bipolaren Patienten und der gesunden Kontrollgruppe

2.2 Datenerhebung

Die Bildgebungsdaten wurden an 1,5 Tesla Scannern (Siemens Magnetom Sonata; Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland) mit einer Standard Kopfspule erhoben. 26 axiale Schichten (Voxelgröße $3,6 \times 3,6 \times 4 \text{ mm}^3$, distance Factor 12%) wurden in anteriorer Kommissur (AC)- posteriorer Kommissur- (PC) Ausrichtung über das ganze Gehirn positioniert. Vor der funktionellen Bilderfassung wurden hochauflösende anatomische Bildsätze (T1 gewichtete 3D Bilder, MDEFT, modified driven equilibrium Fourier transformed pulse sequence) ermittelt. Die funktionellen Bildgebungsdaten wurden innerhalb von zwei separaten Durchläufen mit EPI (echoplane Bildgebung; echo-planer image) Sequenzen (Messparameter: Wiederholzeit (TR)= 2500sec; Echozeit (TE)= 50ms; Inter-scan interval= 2500ms; Kippwinkel FA (Flip angle)= 90° ; Gesichtsfeld FOV (Field of view)= 230mm, Bildmatrix = 64×64) erstellt, und in jedem Durchgang wurden 271 funktionelle Bilder angefertigt. Die funktionelle Datenerhebung wurde mittels eines durch den Tomographen generierten mit der Präsentation der Stimuli des angeschlossenen Rechners synchronisiert, um eine exakte Zuordnung der jeweiligen Stimuluspräsentation zu den erhobenen Scanvolumina zu ermöglichen.

2.3 Experimentelles Design

Die Aufgabe, die die untersuchten Personen durchführten, gliederte sich in eine kurze Trainingsphase an einem handelsüblichen Computer, an die sich die Untersuchung im Scanner anschloss. Dabei führten die Probanden eine verbale Arbeitsgedächtnisaufgabe in Form einer abgewandelten Sternbergaufgabe (Sternberg 1969), wie sie bereits erfolgreich in mehreren Studien erprobt wurde, durch.

Es wurden zunächst vier Buchstaben auf dem Bildschirm für zwei Sekunden präsentiert. Die Buchstaben wurden aus einer phonologisch gleich klingenden Gruppe von acht Buchstaben zufällig ausgewählt. Anschließend, nach einer Merkphase, bei der ein Fixationskreuz zu sehen war, wurde ein einzelner Buchstabe präsentiert, gefolgt von einer zusätzlichen Antwortzeit bis zur nächsten Aufgabe.

Aufgabe der Probanden war es, sich die Buchstaben im Gedächtnis zu behalten und nach einer Merkphase von vier Sekunden den einzeln präsentierten Buchstaben mit den zuvor präsentierten abzugleichen. Mittels Tastendruck sollte der Buchstabe als Teil der zu merkenden Buchstaben erkannt oder ausgeschlossen werden.

Die Probanden wurden instruiert, zwei verschiedene Gedächtnisstrategien zu verwenden. Bei der dabei ersten Strategie sollten die Buchstaben intensiv mit der „inneren Stimme“ wiederholt werden, um sie sich im Gedächtnis zu behalten (Rehearsal-Mechanismus), während bei der zweiten Gedächtnisstrategie die Information nicht artikulatorisch, phonologisch quasi „im Hinterkopf“, im „inneren Ohr“ behalten werden sollte, ohne sie artikulatorisch zu wiederholen. Das innere Wiederholen sollte bei der zweiten Strategie durch eine experimentalpsychologische Methode, die artikulatorische Suppression, unterdrückt werden. Dies fand durch gleichzeitiges wiederholtes stilles Zählen der Probanden von eins bis vier statt (Gruber 2001; Gruber and von Cramon 2003).

Zusätzlich dazu wurden zu den beiden Gedächtnisstrategien zwei Kontrollaufgaben in Form von einfachen Entscheidungsaufgaben durchgeführt. Bei den beiden Kontrollaufgaben wurden die Probanden instruiert sich die Buchstaben nicht zu merken und stattdessen beim zuletzt präsentierten einzelnen Buchstaben zu entscheiden, ob er groß oder klein geschrieben war. Alle anderen Bedingungen einschließlich artikulatorischer Suppression entsprachen denen der jeweiligen Merkaufgabe.

Die Probanden führten zwei Durchgänge von jeweils 6x3 Blöcken, abwechselnd die Merkaufgabe und die dazugehörige Kontrollaufgabe, durch. Dabei war die Reihenfolge der

verschiedenen Merkaufgaben (unterschiedliche Gedächtnisstrategie) systematisch über die Teilnehmer variiert und über die Gruppen ausbalanciert.

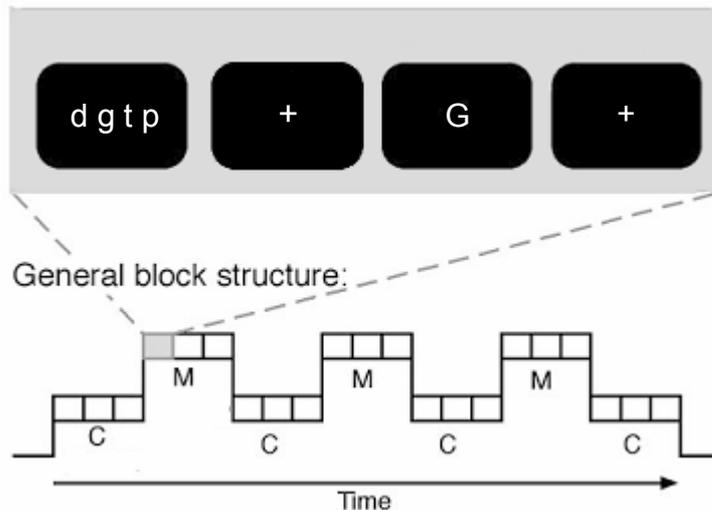


Abbildung 4: Darstellung von Aufbau und zeitlichem Ablauf der Untersuchung. Die Aufgaben sind in Blöcken geordnet, wobei jeweils eine Folge von drei Merkaufgaben (M) mit einer Folge von drei Kontrollaufgaben (C) abwechselt. Am Beginn eines jeden Aufgabenblockes steht ein Hinweissymbol, das die nächste Aufgabenvariante ankündigt. Innerhalb einer Aufgabe werden zunächst vier Buchstaben zwei Sekunden lang präsentiert, gefolgt von einer vier Sekunden langen Merkphase sowie einer anschließenden eineinhalb Sekunden dauernden Präsentation des einzelnen Buchstabens und einer zusätzlichen Antwortzeit von eineinhalb Sekunden.

In der Zeit zwischen der Buchstabenpräsentation wird in allen Aufgaben zur Vermeidung von Augenbewegungsartefakten ein Fixationskreuz präsentiert.

2.4 Datenanalyse

2.4.1 Analyse der Verhaltensdaten

Die demographischen, ebenso wie die Verhaltensdaten, wurden mit Hilfe von SPSS (Version 15.0.) ausgewertet. Mittels der so genannten ANOVA (Analysis Of Variance) Analyse wurden Gruppenunterschiede untersucht.

2.4.2 Vorverarbeitung der fMRT- Daten

Mit Hilfe der SPM2 Software (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>) wurden die funktionellen Daten ausgewertet.

Zunächst wurden die Daten reorientiert, translatiert und rotiert. Zur Vermeidung von Artefakten wurden die Daten bewegungskorrigiert (SPM2 Funktion: „realign“ und „unwrap“), Signalintensitätsunterschiede korrigiert und Fluktuationen bei niedriger Frequenz mittels eines high-pass-filters mit 128s cutoff korrigiert. Anschließend wurden die Bilder auf das standardisierte stereotaktische MNI-Hirn normalisiert (Ashburner, Andersson et al. 1999) und in einem letzten Schritt mittels eines 12mm FWHM (full width at half maximum) Gaußfilters räumlich geglättet (Friston, Josephs et al. 2000). Bei dem SPM2 zugrunde liegenden Hirn handelt es sich um das Montreal Neurological Institute Standardhirn.

2.4.3 Statistik der fMRT- Daten

2.4.2.1 Kategorische Analysen

Um arbeitsgedächtnisbezogene Hirnaktivierungen der Einzelprobanden zu ermitteln, wurden Tests für jedes Voxel (t-Statistiken) für jede Arbeitsgedächtnisaufgabe im Vergleich zur dazugehörigen Kontrollaufgabe unter Verwendung eines allgemeinen linearen Modells (general linear model GLM) berechnet. Nach der Schätzung des Modells wurden die interessierenden Kontraste mittels Subtraktionsmethode ermittelt.

Die berechneten Kontraste wurden anschließend für die statistischen Gruppenanalysen herangezogen.

Signifikante Hirnaktivierungen in jeder Gruppe wurden mit einer statistischen Schwelle von $p < 0.001$ unkorrigiert ermittelt. Die Korrektur für multiple Vergleiche wurde auf Voxel Ebene mittels Korrektur der so genannten False Discovery Rate (FDR) bei $p < 0,05$ durchgeführt. (Aktivierungen, die ebenfalls unter der strengeren so genannten Korrektur der Family Wise Error Rate (FWE) überschwellig waren, sind im Ergebnissteil gesondert gekennzeichnet.)

2.4.2.2 Funktionelle Konnektivitätsanalyse

Bevor in der hier vorliegenden Studie auf die Durchführung der funktionellen Konnektivitätsanalyse eingegangen wird, folgt zunächst eine kurze Begriffsklärung psychophysiologischer Interaktionsanalysen.

Bei PPI-Analysen handelt es sich um so genannte psychophysiologische Interaktionsanalysen.

Friston und Kollegen (Friston, Buechel et al. 1997) gehen dabei davon aus, dass Antworten in bestimmten Hirnregionen sich als Interaktion zwischen dem Einfluss einer zweiten Hirnregion und experimentellen (sensorisch oder aufgabenabhängigen) Parametern erklären lassen. Für die Analyse werden drei Regressoren benötigt, nämlich zwei unabhängige Faktoren (psychologische und physiologische) sowie das Produkt der letzteren. Diese als psychophysiologische Interaktionen bezeichneten Interaktionen werden unterschieden von regionalen Aktivitätsänderungen, welche nur auf dem experimentellen Faktor basieren (psychologische Interaktionen) und von allgemeinen, d.h. aufgabenunabhängigen Korrelationen der Aktivität verschiedener Areale (physiologischer Faktor)¹⁵.

Eine psychophysiologische Interaktion (PPI) drückt somit aus, dass der Beitrag einer Region auf eine andere sich signifikant ändert, abhängig vom experimentellen oder psychologischen Kontext.

Der Begriff funktionale Konnektivität¹⁶ wird für einfache Korrelationen zwischen Hirnregionen verwendet. Es gibt allerdings verschiedenste Möglichkeiten von Korrelationen, ohne dass sie echte, zweckgerichtete Interaktionen darstellen (zum Beispiel stimulusabhängige Artefakte in zwei neuronalen Populationen, welche eigentlich nicht miteinander verbunden sind oder Modulationen von zwei verschiedenen kortikalen Regionen durch den gleichen subkortikalen Input). Ein Hauptpunkt effektiver Konnektivität¹⁷ hingegen ist, dass sie auf einem Modell über den Einfluss eines neuronalen Systems¹⁸ auf das andere basieren (zum Beispiel der Einfluss von Emotionen auf Kurzzeitgedächtnisleistungen bei bipolaren Patienten) und somit versuchen, nicht echte Korrelationen von echten Korrelationen, welche tatsächlich auf direkten oder indirekten neuronalen Interaktionen basieren, zu unterscheiden. Interessanter Weise ergibt sich durch die Notwendigkeit eines Modelles zur Interpretation der Resultate eine Ähnlichkeit zu Computersimulationen. Friston spricht daher auch von Modellierung statt Analyse.

Basierend auf dem Ergebnis einer pathologischen Aktivierung der rechten Amygdala während der verbalen Rehearsal-Aufgabe wurden spezifisch Interaktionen der Amygdala mit Arealen

¹⁵ Der physiologische Faktor besteht in der Analyse aus einer Signalzeitreihe, welche aus einem einzelnen Voxel – oder wie im Fall der vorliegenden Arbeit aus einer Sphäre (dem Volumen der zu untersuchenden Region in etwa entsprechend)- extrahiert werden kann.

¹⁶ Funktionale Integration: Von funktioneller Integration hingegen spricht man gewöhnlich bei der Untersuchung von Korrelationen zwischen Aktivierungen in verschiedenen Hirnregionen.

¹⁷ Bei Versuchen, die Relationen zwischen Aktivierungen verschiedener Hirnregionen aufzudecken, spricht Friston von effektiver Konnektivität.

¹⁸ System: Gesamtheit von Elementen, die so aufeinander bezogen sind und in einer Weise wechselwirken, dass sie als eine aufgaben-, sinn- oder zweckgebundene Einheit angesehen werden können und sich in dieser Hinsicht gegenüber der sie umgebenden Umwelt abgrenzen.

des Arbeitsgedächtnisses der verbalen Rehearsal-Aufgabe ermittelt. Dazu wurde eine psychophysiologische Interaktionsanalyse (PPI) (Friston, Buechel et al. 1997) in dem spezifischen Kontext der Rehearsal-Arbeitsgedächtnisaufgabe durchgeführt. Dies erlaubt die Ermittlung von spezifischen Antworten in einer Hirnregion im Sinne eines neuronalen Inputs (Beitrags) einer anderen Hirnregion während der spezifischen Merkaufgabe und damit die gezielte Untersuchung eines möglichen zugrundeliegenden Pathomechanismus. Um die zuvor ermittelten Maxima der Aktivierung in der Amygdala (MNI-Koordinaten: $x = 28$, $y = 0$, $z = -24$ als Ausgangsregion) wurde eine Sphäre mit 3mm Radius gebildet. Die daraus extrahierten Signalzeitreihen stellen den physiologischen Faktor dar. Als psychologischer Faktor diente der zuvor ermittelte direkte Subtraktionskontrast zwischen der Merk- und Kontrollbedingung in der verbalen Rehearsal-Aufgabe. Anschließend wurde der psychophysiologische Interaktionsterm gebildet aus dem Produkt des physiologischen und psychologischen Faktors. Zur Gruppenanalyse wurde eine Random Effects Analyse (Penny and Holmes 2003), basierend auf der PPI-Analyse der Einzelpersonen, durchgeführt und mit einer Schwelle von $p < 0,001$, unkorrigiert dargestellt. Basierend auf der a priori Arbeitshypothese wurde die statistische Analyse auf die bei der Rehearsal-Aufgabe zuvor ermittelten Hirnregionen beschränkt. Dies wurde durch die Maskierung des PPI-Kontrasts mittels des Kontrastes, welcher unter Rehearsal-Bedingung ermittelt wurde, bei einer Schwelle von $p < 0,05$ unkorrigiert erreicht.

Bei den gesunden Probanden wurde die PPI-Analyse ausgehend von den bei den bipolaren Patienten ermittelten Koordinaten für die Amygdala analog ebenfalls mit einer 3mm Sphäre berechnet.

3. Ergebnisse

3.1 Demographische Messungen und Verhaltensdaten

Die Probanden wurden ausbalanciert, so dass keine Gruppenunterschiede bezüglich Alter ($F(1,34)=1,46$, $p=0,24$), Geschlecht ($F(1,34)=0,98$, $p=0,33$) oder Bildungsstand ($F(1,34)=2,45$, $p=0,13$) bestanden.

Die Verhaltensdaten waren normal verteilt, getestet mittels des Kolmogorov-Smirnov Tests (artikulatorisches Rehearsal: $Z=0,74$, $p=0,64$; nicht-artikulatorisches Aufrechterhalten der phonologischen Information: $Z=0,78$, $p=0,57$). Eine einfaktorielle univariante Varianzanalyse (One-way Analysis of Variance ANOVA) zeigte keine signifikanten Gruppenunterschiede beim Durchführen der Arbeitsgedächtnisaufgabe. Die bipolaren Patienten waren lediglich einen Trend schlechter beim Durchführen der artikulatorischen Rehearsal-Aufgabe (artikulatorisches Rehearsal: $F(1,34)=2,84$, $p=0,10$; nicht-artikulatorisches Aufrechterhalten der phonologischen Information: $F(1,34)=2,02$, $p=0,16$).

	Bipolare Störung	Kontrollgruppe
<i>Arbeitsgedächtnisleistung (% richtige)</i>		
artikulatorisches Rehearsal	86.7 (11.0)	91.9 (6.6)
nicht-artikulatorisches Aufrechterhalten	83.4 (12.7)	88.2 (7.0)

Table 2: Arbeitsgedächtnisleistung der bipolaren Patienten und der gesunden Kontrollprobanden

3.2 Kategorische fMRT-Analysen

3.2.1 Analysen innerhalb der Gruppen

Signifikante Aktivierungen während der Durchführungen der zwei Arbeitsgedächtnisaufgaben sind in Tabelle 3 dargestellt. Insgesamt sind die gefundenen Aktivierungen sehr übereinstimmend mit Ergebnissen vorangegangener Studien bei Durchführung der gleichen Aufgabe mit gesunden Probanden (Gruber 2001; Gruber and von Cramon 2001; Gruber and von Cramon 2003).

Bei beiden untersuchten Gruppen – sowohl bei den bipolaren Patienten als auch den gesunden Kontrollprobanden – zeigen sich während der artikulatorischen Rehearsal-Aufgabe typische Aktivierungen in einem lateral- mediofrontalen und intraparietalen Netzwerk sowie zerebellär und subkortikal im Nucleus Caudatus. Sämtliche Aktivierungen sind in Tabelle 3 und Abbildung 5 dargestellt.

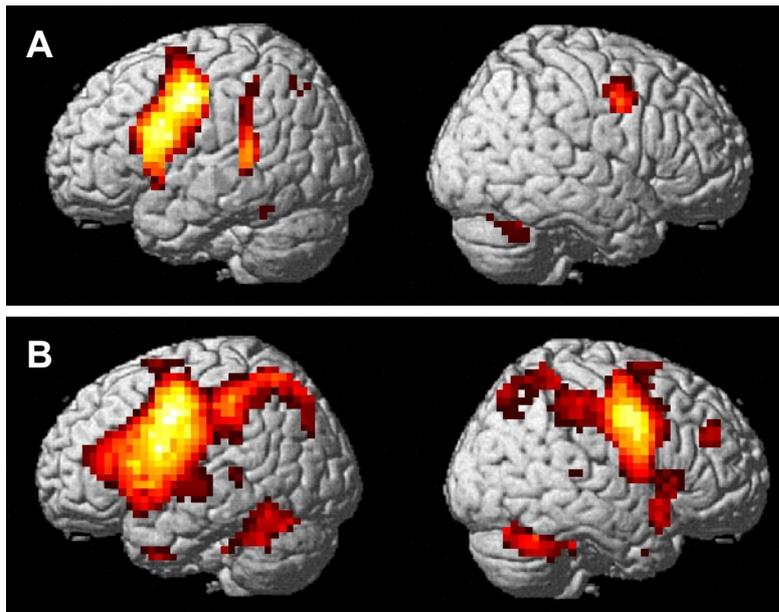


Abbildung 5: Hirnaktivierungen unter artikulatorischer Rehearsal-Bedingung beim Durchführen einer verbalen Arbeitsgedächtnisaufgabe bei (A) gesunden Kontrollprobanden und (B) euthymen bipolaren Patienten. Zur besseren Darstellung wurden die Aktivierungsmuster bei einer statistischen Schwelle von $p < 0.001$ unkorrigiert und auf der rendered Oberfläche des standard MNI-Templates abgebildet. (Lokale Aktivierungsmaxima in allen beschriebenen Hirnregionen erreichten Signifikanz bei einer Schwelle von $p < 0.05$, FDR-korrigiert; siehe Table 3 für die Koordinaten der Aktivierungsfoci und die statistischen Signifikanzniveaus.)

Während nicht-artikulatorischem phonologischem Aufrechterhalten der Information im Arbeitsgedächtnis zeigen beide Gruppen Aktivierungen in einem bilateralen Netzwerk von anterior, lateral und medial präfrontalen Arealen sowie im parietalen Kortex, im tiefen frontalen opercularen Kortex, im Kleinhirn und dem Nucleus Caudatus (Tabelle 3, Abbildung 6).

Region	Statistische Effekte (T-Werte)	
	Kontrollgruppe	Bipolare Patienten
<i>(A) Aktivierungen bei artikulatorischem Rehearsal</i>		
L Gyrus frontalis inferior (Broca)	-56 8 20 (6.37**)	-56 4 16 (8.15**)
(prä-)SMA	-4 4 60 (5.72**)	0 8 56 (7.41**)
L Gyrus precentralis	-48 -4 44 (7.00**)	-52 0 44 (9.30**)
R Gyrus precentralis	56 0 44 (5.75**)	56 -4 44 (7.87**)
L intraparietaler Kortex	-24 -64 40 (4.65**)	-24 -60 56 (6.30**)
R intraparietaler Kortex	28 -48 36 (2.70*)	28 -48 52 (4.70**)
L Cerebellum	-20 -52 -32 (4.04)	-20 -60 -28 (5.44**)
R Cerebellum	24 -64 -28 (5.69**)	24 -64 -28 (7.73**)
L Nucleus Caudatus	-16 -12 24 (3.57)	-24 -16 24 (3.07)
R Nucleus Caudatus	20 4 20 (3.92)	20 -12 20 (3.81)
L Gyrus fusiformis anterior	n.s.	-32 4 -40 (4.36)
L Gyrus temporalis superior	-52 -40 12 (4.86**)	68 -36 8 (3.34)
L Gyrus temporalis inferior	-48 -48 -24 (3.54)	-48 -48 -28 (4.42)
R frontales Augenfeld	32 0 48 (1.73*)	20 -8 56 (4.92**)
R Gyrus frontalis medius	40 48 28 (1.86*)	36 40 32 (4.02)
R Amygdala	n.s.	28 0 -24 (3.09)
<i>(B) Aktivierungen bei nicht-artikulatorischem phonologischem Aufrechterhalten</i>		
L Gyrus frontalis medius anterior	-36 52 12 (4.34)	-32 52 12 (4.10)
R Gyrus frontalis medius anterior	36 44 28 (6.00**)	40 40 28 (5.34**)
L Lobulus parietalis inferior	-44 -40 40 (4.68**)	-40 -40 44 (4.92**)
R Lobulus parietalis inferior	48 -40 40 (3.18)	44 -40 44 (4.21)
(prä-)SMA/ACC	0 12 52 (7.74**)	0 8 56 (5.30**)
L intraparietaler Kortex	-28 -60 40 (6.18**)	-28 -60 56 (4.64**)
R intraparietaler Kortex	32 -56 44 (5.50**)	44 -40 44 (4.21)
L tiefer frontaler opercularer Kortex	-40 16 -4 (5.64**)	-36 20 12 (6.36**)
R tiefer frontaler opercularer Kortex	32 24 -4 (6.49**)	32 24 -4 (5.95**)
L Cerebellum	-36 -56 -36 (4.89**)	-32 -56 -36 (2.44*)
R Cerebellum	24 -64 -28 (5.16**)	28 -60 -32 (3.55)
L Nucleus Caudatus	-16 -4 16 (4.41)	-16 8 8 (4.85**)
R Nucleus Caudatus	20 4 16 (3.87)	16 4 4 (5.15**)
L präcentraler /inferiorer frontaler Kortex	-44 8 24 (7.63**)	-40 4 28 (7.08**)
L Gyrus temporalis inferior	-48 -56 -16 (4.81**)	-48 -52 -24 (3.19)
L Hirnstamm	-4 -24 -16 (5.95**)	-4 -24 -12 (2.55*)

Table 3: Hirnaktivierungen beim Durchführen einer verbalen Arbeitsgedächtnisaufgabe

bei gesunden Kontrollen und Patienten mit bipolarer Störung. Die angegebenen Werte stellen stereotaktische (MNI) Koordinaten und (in Klammer) die T-Werte der Maxima der Aktivierungen innerhalb jeder anatomischen Region dar. Alle Aktivierungen waren signifikant bei $p < 0.05$, FDR-korrigiert für multiple Vergleiche auf Voxel-Ebene, sofern nicht anders bezeichnet (* $p < 0.05$, unkorrigiert; ** $p < 0.05$, FWE-korrigiert).

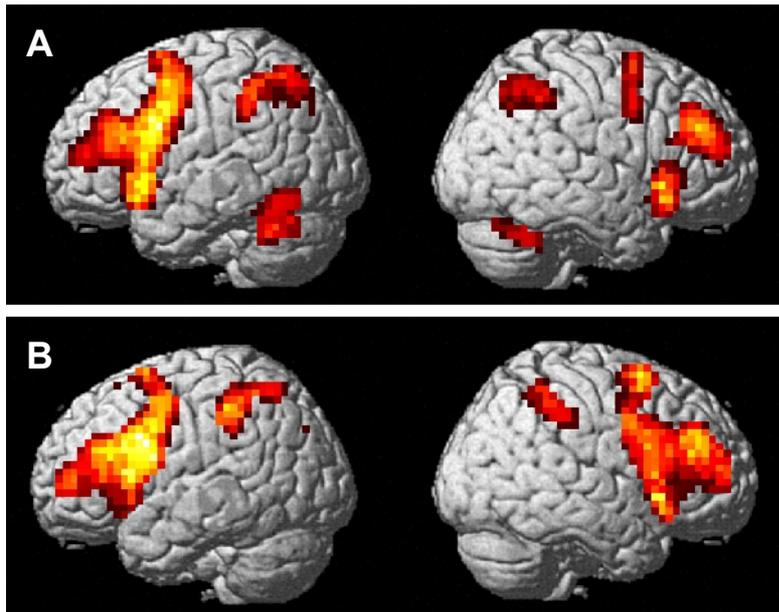


Abbildung 6: Hirnaktivierungen bei nicht-artikulatorischem phonologischem Aufrechterhalten beim Durchführen einer verbalen Arbeitsgedächtnisaufgabe bei (A) gesunden Kontrollprobanden und (B) euthymen bipolaren Patienten. Zur besseren Darstellung wurden die Aktivierungsmuster bei einer statistischen Schwelle von $p < 0.001$, unkorrigiert, und auf der rendered Oberfläche des standard MNI-Templates abgebildet. (Lokale Aktivierungsmaxima in allen beschriebenen Hirnregionen erreichten Signifikanz bei einer Schwelle von $p < 0.05$, FDR-korrigiert; siehe Table 3B für die Koordinaten der Aktivierungsfoci und die statistischen Signifikanzniveaus.)

Während die oben beschriebenen Aktivierungsmuster beider Aufgaben bei den bipolaren Patienten ebenso wie bei den gesunden Probanden gezeigt wurden, finden sich während der artikulatorischen Rehearsal-Aufgabe bei den bipolaren Patienten zusätzliche Aktivierungen, welche bei gesunden Probanden auch mit niedrigeren statistischen Kriterien nicht zu finden sind. Nur die Patienten mit bipolarer Störung zeigen eine Aktivierung der rechten Amygdala und des linken Gyrus fusiformis während der artikulatorischen Rehearsal-Aufgabe.

3.2.2 Analysen zwischen den Gruppen

Um die beschriebenen Gruppenergebnisse statistisch zu bestätigen und zu bestätigen, dass es sich bei den deskriptiven Unterschieden aus den Einzelgruppenanalysen nicht um Schwelleneffekte sondern tatsächlich signifikante Unterschiede handelt, wurden Analysen zwischen den Gruppen durchgeführt. Diese Analysen bestätigen die Signifikanz der beschriebenen Unterschiede bezüglich (qualitativ) abnormaler Aktivierung der rechten Amygdala bei bipolaren Patienten (MNI Koordinaten: 24 0 -24; $T=3,52$; $p < 0,05$; FDR-

korrigiert auf Voxel-Ebene; siehe Abbildung 7), hingegen war der Aktivierungsunterschied im linken Gyrus fusiformis (siehe Tabelle 3A) nicht signifikant.

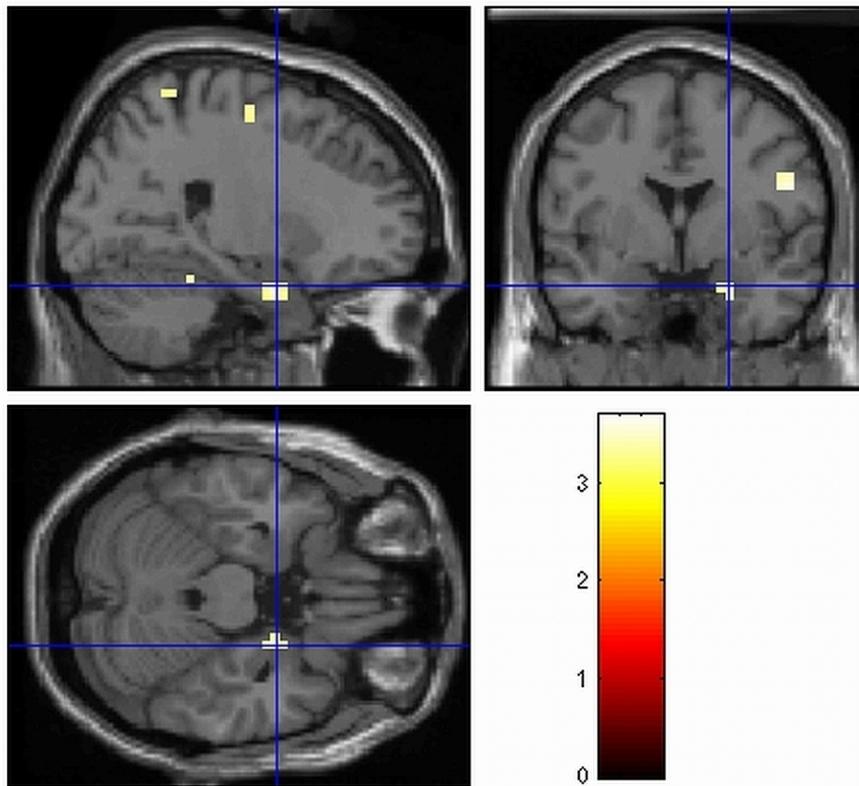


Abbildung 7: Pathologische Aktivierung der rechten Amygdala bei euthymen Patienten mit bipolar affektiver Erkrankung während artikulorischem Rehearsal im verbalen Arbeitsgedächtnis. Dargestellt ist der direkte Vergleich von bipolaren Patienten und Kontrollen bei einer statistischen Schwelle von $p < 0.001$ unkorrigiert, FDR-korrigiert auf Voxel-Ebene.

Zusätzlich zeigten sich quantitativ erhöhte Aktivierungen und vermehrte Ausbreitung der Aktivierungen rechts lateralisiert im Gyrus präcentralis (MNI Koordinaten: 56 -12 32; $T=3,70$, $p < 0,05$; FDR- korrigiert), im intraparietalen Kortex (MNI Koordinaten: 12 -56 64; $T=3,45$, $p < 0,05$; FDR- korrigiert), im Cerebellum (MNI Koordinaten: 24 -40 -20; $T=3,36$, $p < 0,05$, FDR- korrigiert) und dem frontalen Augenfeld (MNI Koordinaten: 24 -12 60; $T=3,28$, $p < 0,05$; FDR- korrigiert), d.h. in Regionen, die in beiden Gruppen aktiviert gefunden waren.

3.3 Funktionellen Konnektivitätsanalysen

Abschließend werden noch die Ergebnisse der funktionellen Konnektivitätsanalysen, basierend auf dem Hauptbefund der kategoriellen Analysen, beschrieben.

3.3.1 Analysen innerhalb der Gruppen

Bei den gesunden Probanden zeigten sich negative funktionelle Interaktionen der rechten Amygdala mit folgenden kortikalen Arealen: bilateral mit dem prämotorischen Kortex, bilateral mit dem intraparietalen Kortex sowie mit dem posterioren frontomedianen Kortex im Bereich der prä-SMA.

Bei den Patienten mit bipolarer affektiver Störung zeigten sich negative funktionelle Koppelungen mit der rechten Amygdala linksseitig im prämotorischen- und intraparietalen Kortex sowie im posterioren frontomedianen Kortex im Bereich der prä-SMA (Tabelle 4, Abbildung 8).

Region	Statistische Effekte (T-Wert)			
	Kontrollgruppe	Bipolare Patienten	Kontrollgruppe > Bipolare Patienten	Bipolare Patienten > Kontrollgruppe
L Gyrus präcentralis	-52 -4 44 (4.59)	-52 -4 44 (2.82*)	n.s.	n.s.
R Gyrus präcentralis	44 0 40 (3.78)	n.s.	48 4 48 (3.38)	n.s.
L Gyrus frontalis inferior (Broca)	-56 12 -4 (4.13)	-60 8 4 (3.21*)	n.s.	n.s.
R Gyrus frontalis medius	36 0 52 (3.70)	n.s.	36 0 52 (3.35)	n.s.
L Lobulus parietalis inferior	-40 -36 36 (3.58)	-56 -40 48 (3.45)	n.s.	n.s.
L intraparietal cortex	-16 -68 52 (3.87)	-20 -76 48 (3.59)	n.s.	n.s.
R intraparietal cortex	28 -60 52 (5.58)	n.s.	32 -52 36 (3.38)	n.s.
L superior temporal gyrus	-68 -32 16 (3.30)	-56 -64 -4 (3.42)	n.s.	n.s.
R superior temporal gyrus	n.s.	48 -32 -4 (3.62)	n.s.	n.s.
L inferior temporal gyrus	-48 -64 -16 (3.63)	n.s.	n.s.	n.s.
prä-SMA	4 4 52 (4.56)	n.s.	0 20 52 (3.36)	n.s.
SMA	-4 -8 60 (4.05)	n.s.	n.s.	n.s.
L Cerebellum	-32 -64 -24 (4.77)	-28 -76 -20 (2.68*)	n.s.	n.s.
R Cerebellum	36 -48 -28 (3.43)	36 -48 -36 (4.03)	n.s.	n.s.
Vermis cerebelli	12 -40 -28 (3.36)	0 -60 -36 (4.58)	n.s.	n.s.

Table 4: Hirnregionen mit signifikanten negativen psycho-physiologischen Interaktionen, ausgehend von der rechten Amygdala, unter Rehearsal-Bedingung beim Durchführen einer verbalen

Arbeitsgedächtnisaufgabe bei gesunden Probanden und bipolaren Patienten. Die angegebenen Werte stellen stereotaktische (MNI) Koordinaten und (in Klammer) die T-Werte der Maxima der Aktivierungen innerhalb jeder anatomischen Region dar. Alle Aktivierungen waren signifikant bei $p < 0.001$ unkorrigiert sofern nicht anders bezeichnet (* $p < 0.05$, unkorrigiert).

3.3.2 Analysen zwischen den Gruppen

Im Vergleich zu negativen psycho-physiologischen Interaktionen der Kontrollen mit den Patienten zeigten sich bei gesunden Probanden signifikant vermehrte Interaktionen der rechten Amygdala mit ipsilateralen kortikalen Arealen, die mit Arbeitsgedächtnisfunktionen assoziiert sind (siehe Tabelle 4, Abbildung 9).

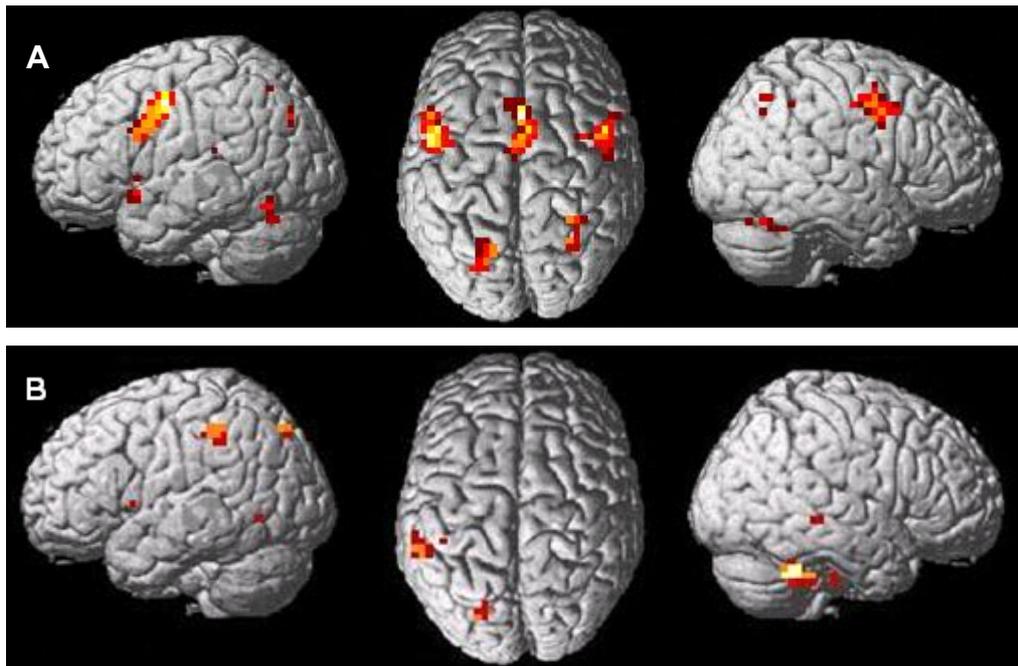


Abbildung 8: Psycho-physiologische Interaktionen der rechten Amygdala unter artikulatorischer Rehearsal-Bedingung beim Durchführen einer verbalen Arbeitsgedächtnisaufgabe bei (A) gesunden Kontrollprobanden und (B) euthymen bipolaren Patienten. Zur besseren Darstellung wurden die Aktivierungsmuster bei einer statistischen Schwelle von $p < 0.001$ unkorrigiert, maskiert mit den Einzelgruppen-Ergebnissen bei bipolaren Patienten bei $p < 0.05$, FDR-korrigiert auf Voxel-Ebene und auf der rendered Oberfläche des standard MNI-Templates abgebildet. (Lokale Aktivierungsmaxima in allen beschriebenen Hirnregionen erreichten Signifikanz bei einer Schwelle von $p < 0.001$, unkorrigiert; siehe Table 4 für die Koordinaten der Aktivierungsfoci und die statistischen Signifikanzniveaus.)

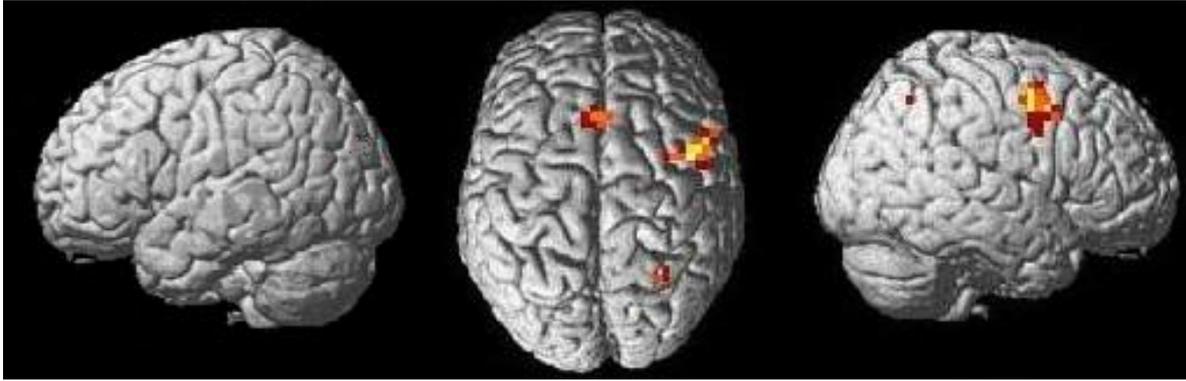


Abbildung 9: Vermehrte Interaktionen der rechten Amygdala bei gesunden Kontrollprobanden während artikulatorischem Rehearsal im verbalen Arbeitsgedächtnis. Dargestellt ist der direkte Vergleich von bipolaren Patienten und Kontrollen bei einer statistischen Schwelle von $p < 0.001$ unkorrigiert, maskiert mit den Zwischengruppen Ergebnissen bei bipolaren Patienten bei $p < 0.05$, FDR-korrigiert auf Voxel- Ebene.

4. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit konnte die bereits in mehreren fMRT Studien gezeigte Dissoziation zwischen zwei verschiedenen Systemen, die dem menschlichen verbalen Arbeitsgedächtnis zu Grunde liegen, in einer Gruppe von 18 gesunden Kontrollprobanden und 18 euthymen bipolaren Patienten bestätigt werden. Es zeigten sich, in Übereinstimmung mit einer Vielzahl an vorangegangenen Studien (zum Beispiel: Gruber 2001; Gruber and von Cramon 2003; Gruber and Goschke 2004), Aktivierungen in einem linksseitigen Netzwerk bei Verwendung des artikulatorischen Rehearsal-Mechanismus, und davon gut unterscheidbar bilaterale Aktivierungen während nicht-artikulatorischem phonologischem Aufrechterhalten der Information.

Die Arbeitsgedächtnisleistung der beiden untersuchten Gruppen war, außer einem Trend zu verminderter Performanz der bipolaren Patienten bei der artikulatorischen Rehearsal-Bedingung, vergleichbar. Ebenso zeigten sich keinerlei verminderte Aktivierungen beim Durchführen der Arbeitsgedächtnisaufgabe bei den Patienten. Stattdessen konnten signifikant vermehrte Aktivierungen rechtshemisphärisch cerebral und im cerebellären Kortex, speziell im Gyrus präcentralis, im intraparietalen Kortex und im frontalen Augenfeld bei den bipolaren Patienten im Vergleich zu den gesunden Kontrollprobanden ermittelt werden. Ähnliche vermehrte Aktivierungen im Zusammenhang mit einer vermuteten kompensatorischen Leistung konnten in einigen Studien zuvor schon gezeigt werden (zum Beispiel: Blumberg, Stern et al. 1999; Callicott, Bertolino et al. 2000; Blumberg, Leung et al. 2003; Gruber, Rogowska et al. 2004).

Besonders auffällig war eine - vermutlich pathologische - zusätzliche Aktivierung der Amygdala unter artikulatorischer Rehearsal-Bedingung bei den bipolaren Patienten. Diese Aktivierung wiesen ausschließlich die Patienten auf, während sich bei den gesunden Kontrollprobanden keinerlei Aktivierung der Amygdala, selbst bei niedrigerer Schwelle, darstellen ließ. Bisher konnte nach Kenntnis der Verfasserin während der Durchführung einer Arbeitsgedächtnisaufgabe weder bei bipolaren Patienten, noch bei anderen Patientengruppen, wie zwangsgestörten oder schizophrenen Patienten, eine solche pathologische Aktivierung der Amygdala gezeigt werden.

In einem weiteren Schritt dieser Untersuchung konnten darüber hinaus funktionelle Interaktionen (temporäre Korrelationen von Aktivierungen zwischen verschiedenen Hirnregionen) zwischen der rechten Amygdala und Arbeitsgedächtnisarealen identifiziert

werden. Bei gesunden Probanden zeigte sich eine negative (vermutlich hemmende) funktionelle Interaktion der rechten Amygdala mit multiplen kortikalen Arealen, die mit verbalem Arbeitsgedächtnis assoziiert sind.

Diese negative funktionelle Interaktion der rechten Amygdala mit ipsilateralen verbalen Arbeitsgedächtnisarealen scheint dagegen bei den bipolaren Patienten gestört zu sein. Im direkten Vergleich konnte eine dysfunktionale, verminderte negative Interaktion mit multiplen rechtsseitigen Arbeitsgedächtnisarealen dargestellt werden (Abbildung 10). Die gestörte funktionelle „kognitiv-emotionale“ Interaktion bei Patienten mit bipolarer Störung könnte durchaus ursächlich für die vermehrte Aktivierung der Amygdala und letztlich der Arbeitsgedächtnisdefizite der Patienten mit bipolarer Störung sein.

4.1 Einschätzung von Arbeitsgedächtnisstörungen und affektiven Störungen bei bipolaren Patienten

Bei bipolaren Patienten scheinen vor allem kognitive und emotionale Verarbeitungsprozesse gestört zu sein. Auch die Ergebnisse der hier vorgestellten Studie zeigen Veränderungen in Arbeitsgedächtnisprozessen und kognitiv-emotionalen Interaktionen. Diese Ergebnisse werden daher im folgenden Abschnitt im Kontext der derzeitigen Forschung diskutiert.

4.1.1 Diskussion kognitiver Funktionen, von insbesondere Arbeitsgedächtnisprozessen, bei bipolaren Patienten

In der vorliegenden Studie zeigte sich bei den Patienten während der euthymen Phase der Erkrankung eine leichte Funktionseinschränkung beim Durchführen einer kognitiven Aufgabe. Es zeigte sich ein Trend schlechterer Arbeitsgedächtnisleistung bei den bipolaren Patienten, speziell unter Verwendung des Rehearsal-Mechanismus.

Die Symptomatik der bipolaren Störung, der Wechsel von manischen und depressiven Episoden, rückt emotionale Verarbeitungsprozesse in den Vordergrund der neuropsychologischen Untersuchungen. Patienten zeigen Defizite beim Erkennen und Klassifizieren von Emotionen. Inadäquate und inkongruente affektive Antworten sind in allen Phasen der Erkrankung und zudem schon früh in der Krankheitsentwicklung zu finden. Obwohl historisch gesehen angenommen wurde, dass Patienten mit bipolarer Störung zwischen den affektiven Episoden charakteristischer Weise eine Remissionsphase aufweisen

(Goodwin and Jamison 1990), zeigen sich inzwischen nicht nur affektive, sondern ebenso Defizite in kognitiven Prozessen in allen Phasen der Erkrankung (Quraishi and Frangou 2002; Clark and Goodwin 2004; Martinez-Aran, Vieta et al. 2004) und gleichfalls bei nahen Verwandten von Patienten mit bipolarer Störung (Ferrier, Chowdhury et al. 2004). Wichtige Einflussfaktoren kognitiver Störungen könnten dabei zum Beispiel der Krankheitsverlauf (Verdoux and Liraud 2000; Sweeney, Kmiec et al. 2000, Zubieta, Huguelet et al. 2001; Fossati, Harvey et al. 2004) darstellen.

Um jedoch, wie in der vorliegenden Arbeit, charakteristische, der Erkrankung zugrunde liegende Defizite zu erfassen, eignet sich die Untersuchung von Patienten im euthymen Stadium, wobei vermutlich spezifische Störungen der kognitiven Prozesse zu finden sind (Altshuler, Ventura et al. 2004), die schon früh in der Krankheitsentwicklung, bei jungen Patienten im euthymen Stadium, auftreten (Smith, Muir et al. 2006). Es gibt dabei Bemühungen, krankheitseigene Defizite in den kognitiven Prozessen zwischen der bipolaren Störung und der Schizophrenie abzugrenzen (Daban, Martinez-Aran et al. 2006; Frangou, Dakhil et al. 2006).

Unter den kognitiven Defiziten scheinen vor allem Arbeitsgedächtnisstörungen bei bipolaren Patienten häufig zu sein.

Defizite in Arbeitsgedächtnisaufgaben bzw. in Aufgaben, die Arbeitsgedächtniskomponenten erfordern, zeigten sich sowohl im räumlich-visuellen (McGrath, Chapple et al. 2001; Rubinsztein and Sahakian 2002), als auch im verbalen Arbeitsgedächtnis und sind inzwischen in allen Krankheitsphasen und auch bei Verwandten von bipolaren Patienten nachgewiesen worden (Ferrier, Chowdhury et al. 2004; Borkowska, Wilkosc et al. 2006). Dabei zeigten sich allerdings unterschiedliche Ausprägungen.

Verschiedene Überlegungen sollen die Unterschiede von Arbeitsgedächtnisdefiziten erklären. Einige Studien vermuten als wichtigen Aspekt bei der Ausprägung der Defizite ebenfalls pathophysiologische Faktoren, die der Krankheit selbst zu Grunde liegen, wie das Krankheitsstadium bzw. die Symptomatik, oder auch die Abhängigkeit von residualen Symptomen sowie der Verlauf der Erkrankung über die Zeit (Ferrier, Stanton et al. 1999). Manche Autoren gehen davon aus, dass die Arbeitsgedächtnisleistungen, und damit die unterschiedliche Ausprägung der Leistungsstörung, vom Schwierigkeitsgrad der Aufgaben abhängen (Adler, Holland et al. 2004). Andere Autoren vermuten Defizite in spezifischen Aufgabentypen bzw. aufgabenspezifischen Arbeitsgedächtnisfunktionen. So fanden Monks

und Kollegen (Monks, Thompson et al. 2004) Defizite bei der Durchführung einer N-back Aufgabe, konnten jedoch keine Defizite bei Verwendung des Sternbergparadigmas feststellen, wobei die Autoren einschränkend erwähnen mussten, dass sich bei Erhöhung des Schwierigkeitsgrades des sehr einfach gestalteten Sternbergparadigmas eventuell Defizite zeigen könnten. Andere Autoren gehen wiederum von aufgabenunabhängigen Defiziten aus (Thompson, Gallagher et al. 2005).

Auch ein Vergleich zwischen verschiedenen Patientengruppen scheint sinnvoll. Zum Teil wurden bei bipolaren Patienten Defizite in gleicher Ausprägung wie bei Patienten mit schizophrener Störung gefunden (McGrath, Chapple et al. 2001). Trotzdem besteht in der Datenlage bei bipolaren Patienten nicht eine solche Konsistenz wie bei schizophrenen Patienten (McGrath, Chapple et al. 2001), und gerade die Identifizierung spezifischer Defizite ist bisher schwierig.

Arbeitsgedächtnisdefizite (Glahn, Bearden et al. 2004) und Defizite in Exekutiv-Funktionen werden sowohl in der Schizophrenie (Gottesman and Gould 2003) als auch in der bipolaren Störung seit kurzem als mögliche Endophänotypen gehandelt und entsprechende dazugehörige Gene, wie zum Beispiel 1q41 bei der Schizophrenie (Gasperoni, Ekelund et al. 2003) und 22q11.2 (Sklar 2002) überlappend, sowohl bei der Schizophrenie als auch bei bipolaren Störungen, vermutet¹⁹.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass Patienten beim Durchführen von Arbeitsgedächtnisaufgaben in allen Phasen und im gesamten Verlauf der Erkrankung in den meisten Untersuchungen zumindest leichte Defizite aufweisen, und dass zusätzlich Defizite ebenso bei Verwandten der Patienten mit bipolarer Störung auftreten. Diese Defizite stellen nicht nur eine Einschränkung der Lebensqualität für die Patienten dar, sondern könnten auch zu veränderter Behandlung der Patienten - gerade in euthymen Phasen - führen (Ferrier and Thompson 2002).

Für die trotzdem vorhandenen Unterschiede in der Datenlage gibt es verschiedene weitere Gründe. Eine Erklärung für die Inkonsistenz könnte die mangelnde Vergleichbarkeit der Studien untereinander darstellen. Verschiedene Studien erfordern unterschiedliche

¹⁹ Wichtige Kriterien für die Identifikation von biologischen Markern der Psychiatrie wurden von Gershon und Goldin 1986 vorgeschlagen (nach Gottesman und Gould 2003): die Assoziation der Erkrankung mit den biologischen Markern in der Bevölkerung, Heritabilität der Endophänotypen, Unabhängigkeit davon, ob die Erkrankung zum Zeitpunkt der Untersuchung manifest ist (*state-independence*), Unterscheidbarkeit von Endophänotyp und Krankheit innerhalb von Familien (Patienten haben zum Beispiel eine schlechtere Leistung als die nicht betroffenen Familienmitglieder) und vermehrte Häufigkeit der Endophänotypen bei nicht betroffenen Verwandten im Vergleich zur Normalbevölkerung.

Arbeitsgedächtniskomponenten, und erlauben teilweise keine differenzierte Untersuchung von Subkomponenten des Arbeitsgedächtnisses. Es konnten bereits Subgruppen schizophrener Patienten identifiziert werden, welche Störungen in spezifischen Arbeitsgedächtnisprozessen aufwiesen (Gruber, Gruber et al. 2005; Gruber, Gruber et al. 2006).

Eine weitere Erklärung für die Inkonsistenz der Datenlage in kognitiven Defiziten könnte die möglicherweise nicht mehr zeitgemäße Einteilung der psychiatrischen Krankheiten und die Notwendigkeit der Identifizierung von Subgruppen sein (Henseler and Gruber 2007).

In der vorliegenden Studie war es daher von wesentlicher Bedeutung, eine hoch prozess-spezifische Aufgabe zu verwenden, um spezifische Defizite und deren neuronale Korrelate identifizieren zu können. Tatsächlich zeigte sich dabei spezifisch ein Trend schlechterer Arbeitsgedächtnisleistung bei den bipolaren Patienten, speziell unter Verwendung des Rehearsal-Mechanismus.

4.1.2 Diskussion neuronaler Korrelate kognitiver Funktionen, insbesondere von Arbeitsgedächtnisfunktionen, bei bipolaren Patienten

Neben der kognitiven Leistungseinschränkung zeigen sich bei Untersuchungen mit bildgebenden Verfahren funktionell veränderte Aktivierungen bei bipolaren Patienten beim Lösen verschiedener kognitiven Aufgaben.

Während der Durchführung einer Wort Generierungsaufgabe (verbal fluency test) zeigten manische Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden eine schlechtere Leistung (Blumberg, Stern et al. 1999), und es konnten gleichzeitig verminderte präfrontale Aktivierungen im Sinne einer Minderaktivität aufgrund der schlechteren Leistung dargestellt werden.

Patienten im euthymen Stadium und gesunde Probanden wiesen in derselben Studie keine signifikanten Gruppenunterschiede in der Leistung auf. Die euthymen Patienten zeigten allerdings vermehrte Aktivierungen im präfrontalen Kortex, was die Autoren als Notwendigkeit vermehrter Rekrutierung von aufgabenrelevanten Regionen interpretierten, um die gleiche Leistung wie die gesunden Probanden zu erreichen.

Diese Kompensation scheint den Autoren zufolge im manischen Stadium der Erkrankung nicht möglich gewesen zu sein. In einer weiteren Studie (Blumberg, Leung et al. 2003) wurden bei Patienten während der Durchführung eines Stroop-Tests vermehrte linksseitige

präfrontale Kortex-Aktivierungen in allen Phasen der Erkrankung und eine signifikante phasenabhängig Lateralisierung von Aktivierungsunterschieden ermittelt. Andererseits zeigten jugendliche Patienten keine vermehrten Aktivierungen im präfrontalen Kortex, und somit vermuten die Autoren ein Defizit, das sich phasenabhängig im Verlauf der Erkrankung entwickelt (Blumberg, Kaufman et al. 2003).

Andere Studien fanden bei euthymen Patienten sowohl vermehrte als auch verminderte präfrontale Kortex-Aktivierungen (Gruber, Rogowska et al. 2004; Strakowski, Adler et al. 2005)²⁰. Kronhaus und Kollegen zum Beispiel (Kronhaus, Lawrence et al. 2006) beobachteten verminderte Aktivierungen im ventralen präfrontalen Kortex bei euthymen und leicht depressiven Patienten jedoch nicht bei manischen Patienten.

Auch in spezifischeren²¹ Arbeitsgedächtnisaufgaben stellen Aktivierungsveränderungen im präfrontalen Kortex neuronale Korrelate der bipolaren Erkrankung dar, wie vermehrte präfrontale Aktivierungen (Adler, Holland et al. 2004; Chang, Adleman et al. 2004)^{22 23} oder in anderen Studien verminderte präfrontale Aktivierungen (Frangou, Haldane et al. 2005; Lagopoulos, Ivanovski et al. 2007).

Einen Überblick über Aktivierungsveränderungen bei kognitiven Aufgaben bieten Bearden, (Bearden, Hoffman et al. 2001) Blumberg, (Blumberg, Charney et al. 2002) Ferrier, (Ferrier, Chowdhury et al. 2004) Clark, (Clark, Iversen et al. 2001; Clark and Goodwin 2004) Haldane (Haldane and Frangou 2004) und Osuji (Osuji and Cullum 2005).

Blumberg und Kollegen gehen in Ihren Studien insgesamt von phasenspezifischen Veränderungen in präfrontalen Aktivierungen aus, die sich im Laufe der Erkrankung entwickeln und mit der Leistung im engen Zusammenhang stehen.

Vergleicht man allerdings verschiedene bildgebende Studien, die kognitive Funktionen untersuchen, miteinander, so zeigen sich einerseits verminderte präfrontale Aktivierungen (Blumberg, Stern et al. 1999; Frangou, Haldane et al. 2005; Lagopoulos, Ivanovski et al.

²⁰ Bei euthymen Patienten konnten vermehrte dorsolaterale und verminderte anterior cinguläre Kortex-Aktivierungen in der Interferenz-Bedingung einer Stroop Aufgabe dargestellt werden.

²¹ Schwierigkeiten bei der Interpretation von Ergebnissen verschiedener Studien entstehen auch dadurch, dass oft undifferenziert der Begriff Arbeitsgedächtnisaufgabe verwendet wird, einige der durchgeführten Tests aber durchaus auch weitere über das Arbeitsgedächtnis hinausgehende Komponenten erfordern. Beispielsweise erfordert der Stroop-Test die Inhibition vordringlicher Antworten und der Winconsin Card Sorting Test (WCST) Handlungsplanung, das Folgen einer einheitlichen Regel und kognitive Flexibilität.

²² Es konnten vermehrte Aktivierungen fronto-polar, präfrontal, im temporalen Kortex, in den Basalganglien, im Thalamus sowie posterior parietal gefunden werden (Adler 2004).

²³ Die Probanden führten dabei sowohl eine kognitive Aufgabe (Arbeitsgedächtnisaufgabe) als auch eine affektive Aufgabe durch (Betrachten von IAPS-Bildern). IAPS steht für International Affective Picture System und stellt ein großes Set standardisierter Bilder dar.

2007) bei den bipolaren Patienten, andererseits aber sogar auch vermehrte präfrontale Aktivierungen (Dye, Spence et al. 1999; Curtis, Dixon et al. 2001; Adler, Holland et al. 2004; Chang, Adleman et al. 2004; Gruber, Rogowska et al. 2004; Deckersbach, Dougherty et al. 2006), sowie sowohl vermehrte als auch verminderte Aktivierungen in verschiedenen Subregionen des präfrontalen Kortex (Gruber, Rogowska et al. 2004; Strakowski, Adler et al. 2005). Eine eindeutige Phasenabhängigkeit oder eine generelle Minderaktivität aufgrund einer gestörten Funktion kann daher eher nicht vermutet werden, stattdessen lassen die Ergebnisse auf eine unspezifische Dysfunktion des präfrontalen Kortex oder beispielsweise auch auf gestörte Interaktionen schließen.

Diese unterschiedlichen Ergebnisse könnten durch die Anwendung verschiedener Paradigmen mit unterschiedlichen kognitiven Anforderungen erklärbar sein. Genauere Rückschlüsse auf präfrontale Dysfunktionen lassen sich durch besser definierte neuronale Netzwerke, die den Gedächtnisleistungen beispielsweise im Arbeitsgedächtnis zugrunde liegen, ziehen, so wie sie hier in der aktuellen Studie verwendet wurden.

Zusätzlich dazu könnten verschiedene Kompensationsstrategien, zum Beispiel das Heranziehen von zusätzlichen kognitiven Hirnarealen oder die verstärkte kognitive Kontrolle von interferierender emotionaler Überaktivierung zu Veränderungen von neuronalen Aktivierungen führen.

Zusammenfassend kann trotz der methodologischen Unterschiede in den Studien festgestellt werden, dass einerseits persistierende kognitive Defizite auch in euthymen Stadien eine der Hauptveränderungen der bipolaren Erkrankung sind und einen wichtigen Ausgangspunkt in der Forschung darstellen und andererseits trotz unterschiedlicher Auffassung über die Ausprägung von Defiziten in Arbeitsgedächtnisleitungen funktionelle Veränderungen beim Durchführen von Arbeitsgedächtnisaufgaben bei bipolaren Patienten bestehen.

Alle bisher dargestellten Arbeitsgedächtnisstudien benutzten experimentelle Paradigmen mit unterschiedlicher Komplexität, sodass sie verschiedenste Arbeitsgedächtniskomponenten, wie reines Aufrechterhalten oder zusätzliches Verändern der Information erforderten und somit zur Mitaktivierung von verschiedensten neurofunktionalen Systemen führten und unterschiedlichste Dysfunktionen hervorgerufen haben dürften. Dieser Mangel an Spezifität kann zu unspezifischen neuronalen Korrelaten führen und macht generell eine Vergleichbarkeit schwierig.

Die methodische Besonderheit der hier vorgestellten eigenen Studie liegt in der Verwendung eines spezifischeren, bei gesunden Probanden und anderen Patientengruppen gut erforschten

Paradigmas, welches die gezielte Untersuchung von Subkomponenten des verbalen Arbeitsgedächtnisses erlaubt.

Dabei konnte zunächst das Vorhandensein von Veränderungen im präfrontalen Kortex bei Patienten in der euthymen Phase bestätigt werden. Es zeigten sich keinerlei verminderte Aktivierungen, sondern ausschließlich signifikant vermehrte Aktivierungen im rechtsseitigen präfrontalen Kortex. Ursächlich für diese vermehrten Aktivierungen könnte eine Kompensation einer möglichen kortikalen Ineffizienz der Arbeitsgedächtnisareale sein (zum Beispiel Blumberg, Stern et al. 1999; Callicott, Bertolino et al. 2000; Blumberg, Leung et al. 2003; Gruber, Rogowska et al. 2004).

Während einige Autoren Dysfunktionen in präfrontalen Arealen eher für phasenabhängig im Vergleich zu limbischen Veränderungen halten (Haldane and Frangou 2004), kann daher durchaus vermutet werden, dass spezifische Dysfunktionen und deren neuronale Korrelate, vor allem im präfrontalen Kortex, wie in dieser Studie gezeigt werden konnte, charakteristische Trait-Marker für die bipolare Erkrankung und hilfreich zur Endophänotypisierung der Erkrankung (Olley, Malhi et al. 2005; Osuji and Cullum 2005) sein könnten.

Darüber hinaus konnte in der hier vorliegenden Studie außerdem eine bisher noch nicht gezeigte, weiter unten diskutierte Aktivierung der Amygdala während einer Arbeitsgedächtnisaufgabe gezeigt werden.

4.1.3 Diskussion neuronaler Grundlagen affektiver Verarbeitung bei bipolaren Patienten

In der hier vorliegenden Studie zeigte sich während einer kognitiven Arbeitsgedächtnisaufgabe „ohne“ emotionalen Inhalt (Merken von Buchstaben) eine pathologische Aktivierung der Amygdala. Diese ausschließlich bei den Patienten ermittelte Aktivierung stellt nicht nur eine quantitativ vermehrte, auch bei Gesunden darstellbare Aktivierung dar, sondern es besteht ein qualitativer Unterschied in den Aktivierungsmustern. Es könnte sich daher durchaus um eine spezifische neuropathologische Veränderung bei bipolaren Patienten, oder zumindest bei einer Subgruppe von bipolaren Patienten handeln.

Bipolare Patienten zeigen beim Durchführen emotionaler Aufgaben, wie dem Beurteilen emotionaler Gesichter oder dem Betrachten emotionaler Bilder²⁴ Abweichungen im Vergleich mit gesunden Kontrollprobanden. Typische Veränderungen stellen dabei eine vermehrte Aktivierung der Amygdala und häufig verminderte präfrontale Aktivierungen dar (Yurgelun-Todd, Gruber et al. 2000; Lawrence, Williams et al. 2004; Malhi, Lagopoulos et al. 2004; Altshuler, Bookheimer et al. 2005; Malhi, Lagopoulos et al. 2005; Chen, Lennox et al. 2006; Rich, Vinton et al. 2006; Chang, Wagner et al. 2008; Pavuluri and Passarotti 2008).

Vergleicht man diese Studien und folgende Überblicksarbeiten (Kusumakar, Yatham et al. 1997; Anand and Shekhar 2003; Haldane and Frangou 2004; Brambilla, Glahn et al. 2005; Frazier, Ahn et al. 2005; Strakowski, Delbello et al. 2005; DelBello, Adler et al. 2006; Dickstein and Leibenluft 2006) miteinander, zeigt sich ihnen zufolge vermutlich phasenunabhängig, auch bei Kindern mit bipolarer Störung, eine Hyperreagibilität limbischer Areale.

Allerdings gibt es zum Teil Hinweise, dass diese Veränderungen reversibel sein könnten. So konnten Blumberg und Kollegen (Blumberg, Fredericks et al. 2005) vermehrte Aktivierungen der Amygdala beim Beurteilen von emotionalen Gesichtern nur bei nicht medizierten Patienten, nicht hingegen bei den bipolaren Patienten mit Medikation feststellen. Chang (Chang, Wagner et al. 2008) stellte im Gegensatz dazu vermehrte Amygdala-Aktivierungen bei der Präsentation von emotionalen Bildern bei zuvor mit Lamitrogen behandelten jugendlichen Patienten, nicht jedoch bei den nicht behandelten jugendlichen Patienten fest. Der Einfluss des Krankheitsverlaufs und der Medikation auf vermehrte Aktivierungen in limbischen Arealen und veränderte präfrontale Aktivierungen sowie deren Struktur werden noch gesondert diskutiert.

Die im vorangegangenen Absatz beschriebenen Studien zeigen vermehrte Aktivierungen in limbischen Arealen. Eine erhöhte emotionale Grundaktivierung bei bipolaren Patienten liegt durch die Symptomatik der bipolaren Erkrankung, dem Wechsel manischer und depressiver Phasen, durchaus nahe (Henry, Swendsen et al. 2003; Kauer-Sant'anna, Yatham et al. 2008). Eine wie in der hier vorliegenden Studie gezeigte Aktivität in einem limbischen Areal (rechte Amygdala) während einer nicht-emotionalen Aufgabe konnte bisher nicht gezeigt werden.

²⁴ IAPS Bilder

4.1.4 Diskussion von Affektregulationsprozessen bei bipolaren Patienten

In der vorliegenden Studie zeigten sich gestörte ipsilaterale funktionelle Interaktionen der rechten Amygdala mit Arbeitsgedächtnisarealen während der Durchführung der Rehearsal-Aufgabe.

Höhere kognitive Kontrollprozesse, wie beispielsweise die Neubewertung von Stimuli, scheinen nach Ochsner nicht nur von Arealen abzuhängen, die dem Arbeitsgedächtnis, der Sprache und Zielgerichtetheit zugerechnet werden, sondern darüber hinaus vermuten Ochsner und Kollegen insgesamt eine starke Beteiligung der Amygdala und präfrontaler Areale als Kontrollsystem und starke Interaktionen der Amygdala mit präfrontalen Arealen bei kognitiven Kontrollprozessen. Diese Tatsache stimmt gut mit dem dargestellten Befund der identifizierten funktionellen Interaktion der Amygdala mit Arbeitsgedächtnisarealen - auch bei einer nicht emotionalen Aufgabe - überein. Die identifizierten funktionellen Interaktionen könnten eine wichtige Rolle in der kognitiven Kontrolle von Emotionen bei Gesunden einnehmen und Störungen, wie zum Beispiel eine Hyperreagibilität der Amygdala bei bipolaren Patienten, erklären.

Bisher wurden nur wenige hirnbildgebende Untersuchungen zur Affektregulation bei bipolaren Patienten durchgeführt. Untersuchungen von normaler und abnormer kognitiver Kontrolle (Ochsner 2008) könnten jedoch nähere Erklärungen für das Verstehen präfrontaler regulativer Kreisläufe im Bezug zur emotionalen Verarbeitung liefern und mehr Verständnis der Pathophysiologie der bipolaren Störung versprechen (Dickstein and Leibenluft 2006).

Einige wenige Studien untersuchten fronto-limbische Dysfunktionen, wie verminderte affektive Kontrolle bei erwachsenen Patienten mit bipolarer Störung (Blumberg, Leung et al. 2003; Strakowski, Adler et al. 2004; Altshuler, Bookheimer et al. 2005; Malhi, Lagopoulos et al. 2005) und auch bei pädiatrischen Patienten mit bipolarer Störung (Pavuluri, Schenkel et al. 2006; Rich, Vinton et al. 2006; Pavuluri, O'Connor et al. 2008; Rich, Fromm et al. 2008). Dabei zeigten sich gehäuft herabgesetzte Aktivierungen in präfrontalen Arealen in Verbindung mit vermehrten Aktivierungen in limbischen Arealen, insbesondere der Amygdala.

Einige Autoren (Dickstein and Leibenluft 2006; Pavuluri, O'Connor et al. 2008; Pavuluri and Passarotti 2008) gehen von einer so genannten top-down Kontrolle, zum Beispiel der Aufmerksamkeit aus, und betrachten den dorsolateralen präfrontalen Kortex als grundlegende

Struktur für diese kognitive Kontrolle. Andererseits wird mit top-down Kontrolle in Form von Konfliktmonitoring der anteriore cinguläre Kortex, in Verbindung zu präfrontalem Kortex und Striatum, assoziiert (Killgore and Yurgelun-Todd 2004).

Bei diesen Untersuchungen wurden durchgängig kognitive Kontrollprozesse beim Durchführen emotionaler Aufgaben untersucht. Studien, die kognitive Kontrollprozesse bei bipolaren Patienten in „nicht-emotionalen“ Aufgaben untersuchen, könnten daher zusätzlich aufschlussreich sein.

Verhaltensstudien über die kognitive Kontrolle von Emotionen legen nahe, dass kognitive Kontrolle bei gesunden Probanden verschiedene Prozesse wie Verarbeitung, Aufmerksamkeit, Evaluierung und die Antwort auf einen Stimulus erfordert.

Es zeigt sich zum Beispiel, dass es wichtig ist, welcher Prozess auf dem Weg zur Emotionsregulierung kognitiv kontrolliert wird. So scheint der Versuch, schreckliche Bilder anders zu bewerten, negative Emotionen abschwächen zu können (Jackson, Malmstadt et al. 2000), während der Versuch, eine negative Verhaltensantwort (zum Beispiel Ekel) auf einen Film zu unterdrücken, zwar das Verhalten der Probanden zu ändern, hingegen autonome Reaktionen eher zu verstärken scheint und die Erfahrung der Emotion unbeeinflusst lässt (Gross 1998).

Hirnbildgebende Studien haben hauptsächlich bei Gesunden wichtige Strukturen der Emotionsregulierung affektiver Antworten, so genannte „kalte“ kognitive Fähigkeiten, wie Aufmerksamkeit und Gedächtnis, identifiziert.

Ochsner beschreibt in seiner Übersicht „Cognitive Emotion Regulation“ (Ochsner 2008), dass eine Neubewertung von Emotionen auf Interaktionen zwischen dem präfrontalen Kortex und den cingulären Regionen, die für kognitive Kontrolle verantwortlich zu sein scheinen, und Systemen wie Amygdala und Insula, die für emotionale Antwort verantwortlich sind, beruht. Es zeigen sich nach Ochsner je nach Bewertung der Stimuli verschiedene Aktivierungsveränderungen: vermehrte Amygdala-Aktivierung, wenn die Neubewertung die emotionale Qualität des Stimulus verstärkt, und verminderte Amygdala-Aktivierung, sobald die Neubewertung die emotionale Qualität des Stimulus abschwächt. Hinzu kommt, dass nach Ochsner in der Mehrzahl der Studien Veränderungen in der emotionalen Erfahrung und autonome Reaktionen mit gleichzeitiger Vermehrung oder Verminderung präfrontaler und/oder Amygdala-Aktivierung korrelieren.

Bei Patienten mit bipolarer Störung wurden bisher ausschliesslich kognitive Kontrollprozesse im Rahmen von emotionalen Aufgaben untersucht. Dies ist in der vorliegenden Studie nicht der Fall. Erstmals wurden kognitive Kontrollprozesse beim Durchführen einer „nicht-emotionalen“ Aufgabe untersucht. Die einzelnen Teilprozesse und deren neuronale Korrelate müssen in weiteren Studien jedoch noch genauer untersucht werden.

4.1.5 Rolle der Amygdala in emotionalen Prozessen

Die in der dargestellten Studie identifizierte pathologische Aktivierung der Amygdala bei bipolaren Patienten wirft die Frage auf, welche Aufgaben und welche Bedeutung der Amygdala neben der bereits dargestellten Bewertung von Stimuli zukommt²⁵.

Die Amygdala scheint wichtig für das Lernen und Erinnern, vor allem von emotionalen Inhalten (Adolphs, Tranel et al. 1998; LaBar, Gatenby et al. 1998; Richardson, Strange et al. 2004), für die Konditionierung auf der Basis von Belohnung und Bestrafung (eine Zusammenfassung bieten Cardinal, Parkinson et al. 2002; und Phelps and LeDoux 2005) sowie für die Interaktion von emotionalen und kognitiven Prozessen (Aggleton. 2000; Lane 2000; LeDoux 2000; Calder, Lawrence et al. 2001; Phan, Wager et al. 2002).

In frühen Läsionsstudien bei nicht menschlichen Primaten (Klüver and Bucy 1939; Weiskrantz 1956) kommt es bei Amygdala-Läsionen zum komplexen Verlust von sozialen Fähigkeiten, während Läsionsstudien beim Menschen (Bechara, Tranel et al. 1995; LaBar, LeDoux et al. 1995) zu weniger ausgeprägten Beeinträchtigungen, wie etwa zur selektiven Fähigkeit von Angsterkennung führen können, während andere Ekman Kategorien²⁶ hingegen erhalten bleiben (Damasio, Grabowski et al. 1994; Morris, Frith et al. 1996). Eine Erklärung dafür könnten die ausgeprägteren Schädigungen bei nicht menschlichen Primaten sein, andererseits könnten auch die alternativen kortikalen Wege beim Menschen subkortikale Wege ersetzen.

²⁵ Einen Überblick über die geschichtlichen Entwicklungen zum Verständnis von emotionaler Verarbeitung sowie über die zellulären und molekularen Mechanismen, welche der Angstkonditionierung zugrunde liegen, liefern LeDoux, J. (2003). "The emotional brain, fear, and the amygdala." *Cell Mol Neurobiol* **23**(4-5): 727-38.

²⁶ Die von Ekman unterschiedenen sieben Basisemotionen: Fröhlichkeit, Wut, Ekel, Furcht, Verachtung, Traurigkeit und Überraschung stellen die Ekman Kategorien dar. Sie scheinen kulturübergreifend bei allen Menschen in gleicher Weise erkannt und ausgedrückt zu werden. Diese, von ihm als elementar beschriebenen Gesichtsausdrücke, sind somit eher nicht kulturell erlernt, sondern genetisch bedingt.

Tierstudien decken meist subkortikale emotionale Wege für emotionale Antworten auf. (LeDoux 1996; Panksepp 1998; Pfaff 1999; Rolls 1999; Gregg and Siegel 2001; Insel and Young 2001; Everitt, Cardinal et al. 2003; Schulkin 2003; Berridge 2004; Schultz 2006).

Wichtig scheint dabei zusätzlich, ob die präsentierten Stimuli bewusst oder unbewusst präsentiert werden. Einige Autoren sind davon überzeugt, dass die Verarbeitung von bedrohlicher Information schneller und damit unter Ausschluss von Bewusstsein und kortikalen Arealen stattfindet. Neuronale Wege sollen dabei über eine schnelle Thalamus-Amygdala-Route und über einen langsamen visuellen Kortex-Amygdala-Weg stattfinden. (Morris, Ohman et al. 1998; Dolan, Morris et al. 2001; Adolphs 2002). Es finden sich zusätzlich zu Amygdala-Aktivierungen, unabhängig von der bewussten Verarbeitung (Morris, Ohman et al. 1998; Whalen, Rauch et al. 1998; Winston, O'Doherty et al. 2003; Phelps 2006), präfrontale, anterior cinguläre sowie orbitofrontale Aktivierungen, sobald es sich um die bewusste Wahrnehmung von emotionalen Stimuli handelt. (Vuilleumier, Armony et al. 2001; Critchley, Mathias et al. 2002; Rees, Kreiman et al. 2002; Vuilleumier, Armony et al. 2002; Critchley 2003; Etkin, Klemenhagen et al. 2004; Carter, O'Doherty et al. 2006). Es zeigen sich damit Aktivierungen in kortikalen Arealen, Schlüsselregionen des Arbeitsgedächtnisses, welche allgemein als wichtig für die bewusste Verarbeitung von Stimuli angesehen werden. Des weiteren ist es notwendig, die Funktionen, Modulationen und Interaktionen der einzelnen Amygdalakerengebiete zu unterscheiden, was LeDoux in der Übersichtsarbeit „The Amygdala“ (LeDoux 2007) ausführlich darstellt. In diesem Zusammenhang muss erwähnt werden, dass bisher mittels funktioneller Kernspintomographie eine genauere Unterscheidung der einzelnen Kerngebiete nicht einwandfrei möglich ist.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass der Amygdala sicherlich eine wichtige Rolle in der emotionalen Verarbeitung zukommt, sie aber vermutlich eher in einen weiteren Kontext der emotionalen Verarbeitungsnetzwerke zu stellen ist.

Es zeigt sich somit, dass die Amygdala hauptsächlich mit der Verarbeitung emotionaler Stimuli in Verbindung gebracht wird. Darüber hinaus scheint sie an der Bewertung von Stimuli und möglicherweise an darauf folgenden kognitiven Kontrollprozessen beteiligt zu sein. Es liegt daher nahe, dass in der hier vorgestellten Studie, die keinerlei emotionale Stimuli beinhaltet, die pathologische Aktivierung der Amygdala auf eine gestörte Bewertung der Stimuli oder gestörte kognitive Kontrollprozesse zurückzuführen ist.

4.2 Funktionelle Konnektivität der Amygdala mit Arbeitsgedächtnisarealen

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war die Identifizierung funktioneller Interaktionen zwischen der Amygdala und Arbeitsgedächtnisarealen. Es zeigten sich dabei signifikant verminderte negative Interaktionen der rechten Amygdala mit den Arbeitsgedächtnisarealen während der Rehearsal-Aufgabe bei Patienten mit bipolarer Störung.

Verhaltensstudien und funktionelle bildgebende Studien zeigen sowohl Defizite in Arbeitsgedächtnisaufgaben als auch in emotionalen Aufgaben bei bipolaren Patienten (Blumberg, Stern et al. 1999; Yurgelun-Todd, Gruber et al. 2000; Clark, Iversen et al. 2001; Curtis, Dixon et al. 2001; Adler, Holland et al. 2004; Elliott, Ogilvie et al. 2004; Fossati, Harvey et al. 2004; Gruber, Rogowska et al. 2004; Lawrence, Williams et al. 2004; Malhi, Lagopoulos et al. 2004; Monks, Thompson et al. 2004; Altshuler, Bookheimer et al. 2005; Blumberg, Fredericks et al. 2005; Strakowski, Adler et al. 2005; Chen, Lennox et al. 2006; Deckersbach, Dougherty et al. 2006; Kronhaus, Lawrence et al. 2006; Rich, Vinton et al. 2006). Strukturelle und funktionelle Veränderungen zeigen sich sowohl in der Amygdala als auch in Arbeitsgedächtnisarealen. Hirnregionen stellen dabei aber keine isolierten Entitäten dar sondern sind vielmehr Teile von Netzwerken. Es ist daher notwendig, nicht nur Dysfunktionen in Hirnregionen zu untersuchen, sondern darüber hinaus Interaktionen und dysfunktionale Interaktionen zwischen Hirnarealen und Netzwerken zu identifizieren. Psychophysiologische Interaktionen ermitteln temporäre Korrelationen zwischen der Aktivität in verschiedenen Hirnregionen und können das Ausmaß, in dem die Aktivität in einer Hirnregion mit der Aktivität in einer anderen Hirnregion assoziiert ist, darstellen. In der vorliegenden Arbeit interessierten speziell jene Voxel bzw. Regionen, die negativ mit der psycho-physiologischen Interaktion korrelieren. Es zeigten sich negative Interaktionen der Amygdala mit Arbeitsgedächtnisarealen.

Bisher sind nach Kenntnis der Autorin keine funktionellen Interaktionsanalysen der Amygdala beim Durchführen einer verbalen Arbeitsgedächtnisaufgabe bei gesunden Probanden oder bipolaren Patienten durchgeführt worden. Es handelt sich um erstmalige Befunde, welche repliziert werden müssen.

4.2.1 Diskussion der Ergebnisse bei den gesunden Kontrollprobanden

Bei den gesunden Probanden konnten bilateral negative Interaktionen kortikaler Arbeitsgedächtnisareale mit der rechten Amygdala identifiziert werden. Das bedeutet, dass

eine hohe Aktivität in den dargestellten rechtsseitigen Arbeitsgedächtnisarealen zu einer geringeren Aktivität in der rechten Amygdala, und umgekehrt führt. In dieser hier vorgestellten Studie wurden funktionelle Interaktionen während der Durchführung einer nicht emotionalen Arbeitsgedächtnisaufgabe (Merken von Buchstaben) untersucht. Dabei konnten gleichwohl zunächst bei gesunden Probanden (vermutlich hemmende) negative funktionelle Interaktionen dargestellt werden. Dies deutet auf eine Kommunikation kognitiver Areale mit emotionalen Arealen hin, und zwar vermutlich gerade bei einer einfachen, nicht emotionalen Arbeitsgedächtnisaufgabe. Dies kann eine Form von kognitiver Kontrolle (vermehrte Aktivierung) emotionaler Areale (verminderte Aktivierung) sein..

Blair und Kollegen konnten in einer Studie, bei der die Probanden eine emotionale Stroop Aufgabe durchführten, zeigen, dass die Durchführung der kognitiven Aufgaben die Amygdala-Antwort beeinflusste und zwar verminderte, und dass andererseits die affektiven Stimuli zu einer Störung (längere Reaktionszeiten) der kognitiven Aufgabe führten (Blair 2007). Gut vergleichbar mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit konnten sie negative (ebenfalls vermutlich hemmende) funktionelle Interaktionen aufgabenrelevanter Areale des frontalen Kortex²⁷ bilateral mit den Amygdalae identifizieren. Es lässt sich daher gerade vermuten, dass emotionale Kontrolle, zum Beispiel „down“ Regulierung von Amygdala-Aktivierungen, durch die wahrnehmenden und verarbeitenden Areale (beispielsweise Arbeitsgedächtnisareale) ausgeführt wird und nicht nur durch die damit zunächst assoziierten Areale wie beispielsweise dem medialen präfrontalen Kortex (Blair, Smith et al. 2007). Präfrontale Aktivierungen, insbesondere von Arbeitsgedächtnisarealen, werden im Zusammenhang mit Amygdala-Aktivierungen mit kognitiven Kontrollprozessen und der bewussten Wahrnehmung emotionaler Stimuli in Verbindung gebracht (Vuilleumier, Armony et al. 2002; Etkin, Klemenhagen et al. 2004; Carter, O'Doherty et al. 2006).

Heinz und Kollegen (2007) sowie Irwin und Kollegen (2004) vermuteten, dass die vermehrte Kopplung präfrontaler Areale mit der Amygdala möglicherweise zur vermehrten Fähigkeit der Regulation emotionaler Zustände führen könnte. Außerdem konnte kürzlich in einer groß angelegten Meta-Analyse emotionaler Studien, die 162 Studien berücksichtigte, gezeigt werden, dass eine Vielzahl von kortikalen Arealen, die mit dem Arbeitsgedächtnis assoziiert sind, mit limbischen Arealen wie der Amygdala co-aktiviert ist. Die Autoren vermuten somit

²⁷ Die Autoren zeigten negative funktionelle Interaktionen mit dem lateralen superioren frontalen Kortex. Zusätzlich ermittelten sie positive funktionelle Interaktionen mit dem mittleren frontalen Kortex, der ihrer Meinung nach mit emotionaler Regulation, spezifisch emotionaler down-Regulation, assoziiert ist.

kortikal-subkortikale Interaktionen mit multiplen Arealen, die ebenso mit dem Arbeitsgedächtnis assoziiert sind. (Kober, Barrett et al. 2008)

Es zeigt sich in den genannten Untersuchungen eine starke Interaktion der Amygdala mit kortikalen Arealen, beispielsweise Arbeitsgedächtnisarealen. Dabei wurden kognitive Kontrollprozesse im Gegensatz zur vorliegenden Studie ausschließlich durch die Verwendung von emotionalen Distraktoren untersucht. Die eigene Untersuchung konnte eine solche Interaktion in Form einer negativen (hemmenden) Interaktion auch beim Durchführen einer „rein“ kognitiven Arbeitsgedächtnisaufgabe bestätigen.

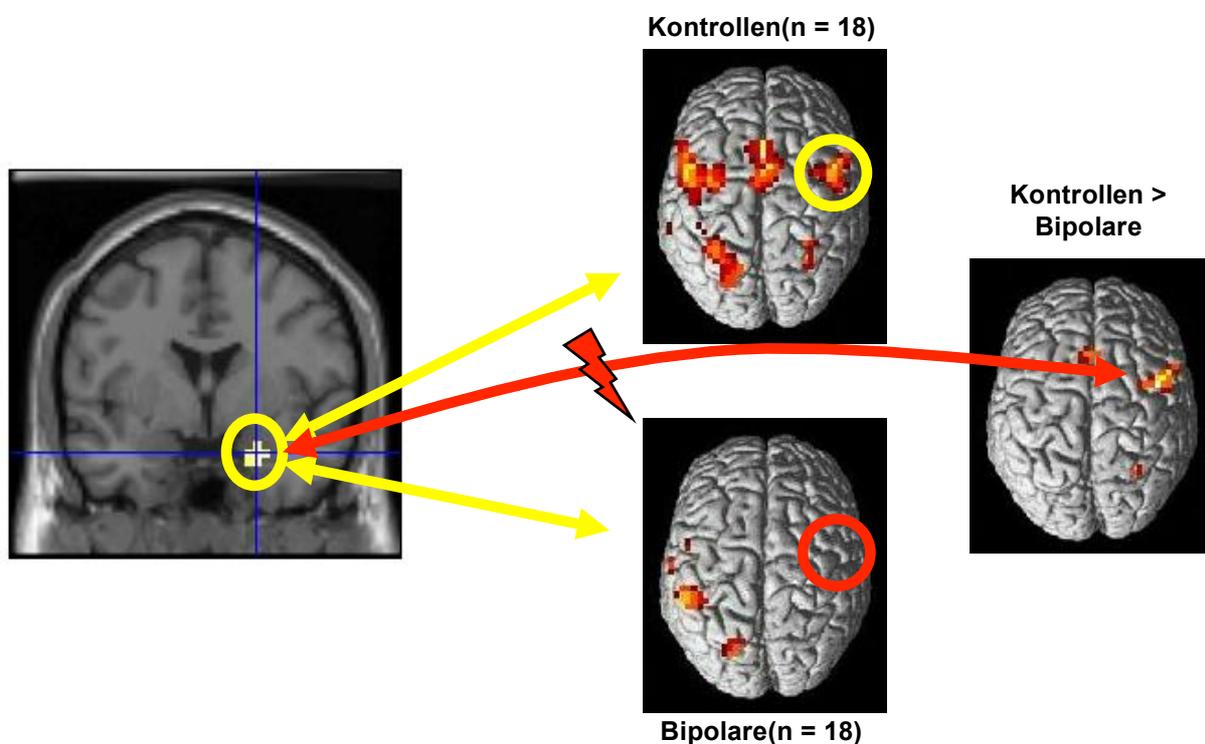


Abbildung 10: Schematische Darstellung funktioneller Interaktionen bei bipolaren Patienten und gesunden Kontrollprobanden während der Durchführung einer verbalen Arbeitsgedächtnisaufgabe.

Die funktionelle Interaktionsanalyse der rechten Amygdala mit Arbeitsgedächtnisarealen zeigt, dass die rechte Amygdala bei gesunden Kontrollprobanden mit multiplen Arbeitsgedächtnisarealen verbunden ist, jedoch bei den bipolaren Patienten eine solche Interaktion rechtsseitig gestört zu sein scheint. Im direkten Vergleich zeigten sich daher vermehrte rechtsseitige Interaktionen bei den Kontrollprobanden im Vergleich mit den bipolaren Patienten.

4.2.2 Diskussion der Ergebnisse bei bipolaren Patienten

Im Vergleich zu gesunden Probanden zeigten sich bei den Patienten mit bipolarer Störung in der zu Grunde liegenden Studie (1) vermehrte rechtsseitige kortikale Aktivierungen des

Arbeitsgedächtnisnetzwerks und (2) gleichzeitig eine vermehrte Aktivierung der rechten Amygdala während der Rehearsal-Bedingung der verbalen Arbeitsgedächtnisaufgabe. Die Interaktionsanalysen bei den bipolaren Patienten im Vergleich zu den gesunden Probanden zeigten (3) zusätzlich verminderte funktionelle Interaktionen der rechten Amygdala mit kortikalen Arbeitsgedächtnisarealen der rechten Hemisphäre. Diese Ergebnisse der funktionellen Interaktionsanalysen lassen Störungen der Kommunikation in Arbeitsgedächtnisnetzwerken und emotionalen Netzwerken bei bipolaren Patienten vermuten.

Die dargestellte Veränderung in der funktionellen Interaktionsanalyse, vermutlich als verminderte kognitiv-emotionale Interaktion, lässt sich gut in kürzlich dargestellte Überlegungen einordnen, welche beispielsweise ebenso Veränderungen in Amygdalakraisläufen vermuten (Phillips 2003; Phillips, Drevets et al. 2003). Zusätzlich scheint eine erhöhte emotionale Reaktivität charakteristisch für die bipolare Erkrankung zu sein (Henry, Swendsen et al. 2003; Kauer-Sant'anna, Yatham et al. 2008). Darüber hinaus bestehen strukturelle und funktionelle Veränderungen in Regionen, die an emotionalen Kontrollprozessen und emotionaler Verarbeitung beteiligt sind (Phillips, Drevets et al. 2003; Phelps 2006).

Bei Patienten mit depressiver Störung und bei Patienten mit bipolarer Störung zeigen sich in der Mehrzahl der Studien, welche affektive Prozesse untersuchen, gleichzeitig mit vermehrten subkortikalen Aktivierungen verminderte oder vermehrte kortikale Aktivierungen (Mayberg, Liotti et al. 1999; Blumberg, Kaufman et al. 2004; Chang, Adleman et al. 2004; Strakowski, Adler et al. 2004; Savitz, Solms et al. 2005; Adler, DelBello et al. 2006; Dickstein and Leibenluft 2006; Lagopoulos and Malhi 2007; Malhi, Lagopoulos et al. 2007). Dieses gemeinsame Auftreten von Dysfunktionen in verschiedenen Funktionsbereichen führte zu Modellvorstellungen von Emotionsregulationskreisläufen bei Gesunden und Störungen in diesen Kreisläufen bei depressiv und bipolar Erkrankten. Diese Störungen in emotionaler Regulation werden teilweise als Ursache für die Erkrankung vermutet (Damasio 1997; Mayberg, Liotti et al. 1999). Interaktionsanalysen können dabei speziell diese Regulationskreisläufe untersuchen.

Anand et al. untersuchten 2005 (Anand, Li et al. 2005) funktionelle Interaktionen bei Patienten mit depressiver Störung beim Betrachten von emotionalen Bildern. Dabei konnten sie bei den Patienten verminderte funktionelle Interaktionen subkortikaler Strukturen mit kortikalen Arealen feststellen. Kürzlich konnten Rich und Kollegen (2008) verminderte

funktionelle Interaktionen der linken Amygdala mit aufgabenrelevanten Arealen beim Beurteilen von emotionalen Gesichtern auch bei bipolaren Patienten beobachten. Insgesamt scheinen verminderte funktionelle Interaktionen kortikaler Areale mit subkortikalen Arealen mit der bipolaren Störung assoziiert zu sein. Diese gezeigten funktionellen Interaktionen beziehen sich dabei aber auf die Perzeption oder die Verarbeitung von Affekten.

Gut mit diesen Befunden stimmt überein, dass auch in der vorliegenden Studie, verminderte funktionelle Interaktionen mit aufgabenrelevanten Arealen - allerdings während der „nicht emotionalen“ Durchführung einer Arbeitsgedächtnisaufgabe - identifiziert wurden.

Verminderte kortiko-subkortikale Interaktionen könnten daher nicht nur bei emotionalen Aufgaben, sondern auch in kognitiven Aufgaben ursächlich für Defizite und funktionelle Veränderungen sein.

Die pathologische Amygdala-Aktivierung in der der Interaktionsanalyse zu Grunde liegenden Untersuchung lässt auf eine erhöhte Grundaktivierung emotionaler Areale bei bipolaren Patienten schließen. Diese Hyperaktivität könnte durchaus durch eine gestörte funktionelle Interaktion erklärt werden.

Gestörte Interaktionen könnten daher nicht nur Defizite in Arbeitsgedächtnisprozessen sondern auch emotionale Hyperreagibilität bei bipolaren Patienten erklären. Ihre Identifikation könnte dazu beitragen, neue ganzheitliche Modellvorstellungen der bipolaren Erkrankung zu unterstützen, welche neben einzelnen Hirnregionen interagierende Hirnsysteme beachten.

4.3 Gestörte rechtshemisphärische Balance

Auffällig ist, dass sich die Veränderungen in den Hirnaktivierungen und funktionellen Interaktionen bei den bipolaren Patienten rechtsseitig zeigten. Die Beobachtung hemisphärenspezifischer kortikaler und subkortikaler Verteilungen emotionaler Prozesse konnte bereits in einigen Studien gemacht werden.

Einige Autoren vermuten eine prozess- oder phasenabhängige Lateralisierung präfrontaler Aktivierungen. Ochsner vermutet beispielsweise im Zusammenhang mit kognitiv-emotionalen Kontrollprozessen bei gesunden Probanden, dass die Neuinterpretation von

Stimuli differentiell von präfrontalen, links lateralisierten, verbalen Arbeitsgedächtnisarealen abhängt, während die Distanzierung von Emotionen mehr in medialen Systemen und rechtshemisphärisch stattfindet. Phasenabhängig konnten Veränderungen in manischen Phasen bei bipolaren Patienten mit verminderter rechtsfrontaler Aktivierung in Verbindung gebracht werden (zum Beispiel Bearden, Hoffman et al. 2001)

Außerdem zeigen sich, wie Baas und Kollegen (Baas, Aleman et al. 2004) in einer Übersichtsarbeit über die Verteilung von Amygdala-Aktivierungen feststellen konnten, Veränderungen in Amygdala-Aktivierungen bei emotionalen Aufgaben gehäuft in der linken Amygdala. Kürzlich konnte eine Rechtslateralisierung der Aktivierung der Amygdala hauptsächlich bei Trägern der kurzen Variante des 5-HTT Gens des Serotonin Transporters vermutet werden.

Verschiedene Theorien versuchen, emotionale Prozesse nach ihrer Verteilung auf beide Hemisphären einzuteilen. Baas, Alman und Kahn (2004) konnten allerdings in ihrer Metaanalyse über die Lateralisierung von Amygdala-Aktivierung keine Hinweise erbringen, die eine der Theorien über die Lateralisierung der Amygdala-Aktivierung eindeutig unterstützen. Im Gegensatz dazu konnten sie weder eine Abhängigkeit der Hemisphärenspezialisierung von dem Stimulustyp (bild- oder sprachassoziiert), noch von der Instruktion (explizites oder implizites Verarbeiten), von der Habituation oder nach der Kompliziertheit der Aufgabe erkennen.

Hinzu kommt, dass sich Aktivierungen in der Amygdala aufgrund der anatomischen Verhältnisse prinzipiell schwer und daher vermutlich aus Gründen unzureichender Sensitivität der Messmethoden bzw. unzureichender statistischer Power oft nur einseitig darstellen lassen.

Warum in der hier dargestellten Studie die pathologischen Veränderungen spezifisch in der rechten Hemisphäre zu finden waren, ist noch unklar. Offenbar scheint aber eine gestörte Balance der rechten Hemisphäre während des Durchführens einer Arbeitsgedächtnisaufgabe bei den bipolaren Patienten vorgelegen zu haben.

4.4 Methodische Erwägungen und mögliche Limitationen

Zur weiteren Einschätzung der Ergebnisse werden im folgenden Abschnitt einige ergänzende methodische Aspekte und mögliche beeinflussende Faktoren diskutiert.

4.4.1 Rolle der Aufgabe und Medikation

Neben pathophysiologischen Faktoren, die der bipolaren Erkrankung selbst zu Grunde liegen, könnten Unterschiede in der Durchführung der Aufgabe und medikamentöse Effekte die Verteilung und Ausbreitung der Hirnaktivierungen beeinflusst haben.

Einige Autoren vermuten, dass Unterschiede in Arbeitsgedächtnisfunktionen bei bipolaren Patienten abhängig vom Aufgabentyp oder Schwierigkeitsgrad der Aufgabe bestehen, allerdings konnten Thompson und Kollegen (2005) kürzlich Arbeitsgedächtnisstörungen bei bipolaren Patienten unabhängig vom Aufgabentyp darstellen. Zusätzlich dazu beziehen sich die Autoren meist auf Arbeitsgedächtnisleistungen und nicht auf Hirnaktivierungen. Welchen Einfluss verschiedene Aufgaben nicht auf die Hirnleistung sondern auf resultierende Hirnaktivierungen haben, ist eher unklar. In unserer Studie unterschied sich die Arbeitsgedächtnisleistung der bipolaren Patienten insgesamt nicht signifikant von der Leistung der gesunden Kontrollprobanden. Der gezeigte leichte Trend schlechterer Arbeitsgedächtnisleistung in der Rehearsal-Bedingung allein kann daher vermutlich nicht die gezeigten neurofunktionellen Veränderungen – insbesondere die gezeigte vermehrte Aktivierung – bei den Patienten erklären.

Einen weiteren wichtigen Faktor könnte das Stadium der Krankheit darstellen. Um den Einfluss des Krankheitsstadiums gering zu halten und den der Krankheit zu Grunde liegenden Charakter darzustellen, wurden daher die Patienten alle in der euthymen Phase untersucht.

Zusätzlich könnte die Medikation der Patienten Einfluss auf die Arbeitsgedächtnisleistung und die Hirnaktivierungen haben. Ebenso ist ein solcher Einfluss auf Interaktionen zwischen Hirnregionen denkbar. Dabei ist es eher unwahrscheinlich, dass es sich bei den gezeigten Veränderungen der Hirnaktivierung und funktionellen Interaktionen um einen systematischen Effekt einer Substanz handelt, da die bipolaren Patienten verschiedenste Medikamente aus verschiedenen Substanzgruppen erhielten. Außerdem zeigte sich in einigen Studien, die den Einfluss von Antidepressiva (SSRI's) und antipsychotischen Medikamenten auf Hirnaktivierungen darzustellen versuchten, gerade eine verminderte Aktivierung der Amygdala bei Medikation (Del-Ben, Deakin et al. 2005; Takahashi, Yahata et al. 2005; Harmer, Mackay et al. 2006).

Auch wenn ein Medikamenteneffekt generell nicht auszuschließen ist, scheinen sich die gezeigten präfrontalen und Amygdala-Hyperaktivierungen sowie dysfunktionale funktionelle Interaktionen nicht einfach durch die Einnahme von Medikamenten erklären zu lassen,

insofern als andere Autoren zusätzlich sogar zeigen konnten, dass sich pathologisch vermehrte Amygdala-Aktivierungen durch die Behandlung mit Stimmungsstabilisatoren und Benzodiazepinen reduzieren ließen und nicht zu einer weiteren Verstärkung der Amygdala-Aktivierungen führten (Drevets, Price et al. 2002; Blumberg, Fredericks et al. 2005; Paulus, Feinstein et al. 2005).

Hinzu kommt, dass in unserer Studie auch Patienten, welche aktuell keine Medikamente einnahmen, und auch Patienten, welche zuvor noch nie Lithium oder Lamotrigin eingenommen hatten (Substanzen, die möglicherweise am ehesten hirnbildende Ergebnisse in Form von Hyperaktivierung beeinflussen: Foland, Altshuler et al. 2008; Haldane, Jogia et al. 2008), pathologische Amygdala-Aktivierungen aufwiesen.

Letztlich ist es daher eher unwahrscheinlich, dass die berichteten neurofunktionellen Veränderungen auf Unterschiede in der Aufgabendurchführung oder auf die Medikation zurückzuführen sind. Nichts desto trotz bleibt der generelle Einfluss dieser Faktoren auf neurofunktionellen Veränderungen, insbesondere mögliche Veränderungen durch spezielle Substanzen, zu klären.

4.4.2 Zusammenhang zwischen Hirnaktivierungen und Hirnvolumen

Eine weitere wichtige Frage bezüglich der gefundenen Amygdala-Aktivierung ist es, inwieweit morphologische Veränderungen zu vermehrter Aktivierung führen könnten. Diese Frage scheint relevant, zumal bei Patienten mit bipolarer Störung häufig ein größeres Volumen der Amygdala ermittelt wurde. Ebenso sind Veränderungen im präfrontalen Kortex, einschließlich in Arealen, die mit Arbeitsgedächtnisfunktionen assoziiert sind, häufig. Gezeigte morphologische Veränderungen legen den Fokus entsprechend auf limbische Netzwerke und Arbeitsgedächtnisnetzwerke als gestörte Systeme.

Zunächst muss betont werden, dass die gefundene pathologische Aktivierung der Amygdala ausschließlich bei bipolaren Patienten gezeigt wurde und nicht einfach eine vermehrte Aktivierung von auch bei gesunden Probanden vorhandener normaler Aktivierung darstellt. Weder bei den gesunden Probanden noch bei anderen Patienten konnte eine solche Aktivierung gezeigt werden. Tatsächlich könnten morphologische Unterschiede eine vermehrte Aktivierung von auch bei gesunden Probanden vorhandener Aktivität erklären, zum Beispiel vermehrte Aktivierungen in emotionalen Aufgaben, die auch bei gesunden Probanden Amygdala-Aktivierungen hervorrufen, oder die in der dargestellten Studie

gezeigten vermehrten Aktivierungen rechtsseitiger Arbeitsgedächtnisareale. Es ist hingegen sehr unwahrscheinlich, dass morphologische Veränderungen, wie zum Beispiel eine vergrößerte Amygdala, komplett unterschiedliche Aktivierungsmuster, wie die nur bei den Patienten gefundene Amygdala-Aktivierung in einer Arbeitsgedächtnisaufgabe hervorrufen können.

Hinzuzufügen ist, dass in strukturellen hirnbildgebenden Studien bei bipolaren Patienten nicht nur ein vermehrtes Amygdalavolumen, sondern auch ein vermindertes Amygdalavolumen - möglicherweise als verschiedene Reaktionen auf zugrunde liegende gleiche funktionelle Veränderungen - gezeigt werden konnten, und dass außerdem kürzlich in einer groß angelegten Studie mit 35 bipolaren Patienten und 35 Kontrollprobanden keinerlei Veränderung im Amygdalavolumen festgestellt wurde (Scherk, Kemmer et al. 2008).

Bei Kindern zeigt sich gehäuft ein vermindertes Volumen der Amygdala, sodass einige Autoren vermuten, dass sich als Folge der funktionellen Veränderungen der Erkrankung eine Vergrößerung der Amygdala entwickelt. Somit vermuten diese Autoren, dass sich die morphologische Veränderung auf Grund der funktionellen Veränderung und nicht umgekehrt entwickelt.

Zusammengefasst kann stark vermutet werden, dass es sich zumindest bei der abnormen Hyperaktivierung der Amygdala um ein neuropathophysiologisches Charakteristikum der bipolaren Erkrankung handelt (und nicht um eine Folge morphologischer Veränderungen), das seinerseits allerdings im Laufe der Erkrankung selbst zu strukturellen Veränderung führen könnte.

4.4.3 Möglicher genetischer Effekt auf Amygdala-Aktivierungen

Eine recht häufige Variante (5-HTTLPR) eines Serotonin Transportergens (SCL6A4), das die Verfügbarkeit von Transportern beeinflusst, war in einigen funktionellen hirnbildgebenden Studien mit der Reaktivität der Amygdala auf Umweltstress assoziiert (Hariri, Mattay et al. 2002; Furmark, Tillfors et al. 2004; Bertolino, Arciero et al. 2005; Canli, Omura et al. 2005; Hariri, Drabant et al. 2005; Heinz, Braus et al. 2005; Brown and Hariri 2006; Canli, Qiu et al. 2006; Dannlowski, Ohrmann et al. 2007; Heinz, Smolka et al. 2007; Rao, Gillihan et al. 2007; Smolka, Buhler et al. 2007; Dannlowski, Ohrmann et al. 2008; Munafò, Brown et al. 2008). Ebenso konnte dieser genetische Polymorphismus mit erhöhter Vulnerabilität hin zur bipolaren Erkrankung verbunden werden (Lesch and Mossner 1998; Hariri, Mattay et al. 2002; Caspi, Sugden et al. 2003; Hariri, Drabant et al. 2005; Pezawas, Meyer-Lindenberg et

al. 2005). Kürzlich wurde auch ein funktioneller Polymorphismus im COMT Gen (val158met), der bisher mit höherem Risiko für ängstliches Verhalten und Schizophrenie (Shifman, Bronstein et al. 2002) in Verbindung gebracht wurde, als wichtig für das limbische System und insbesondere die Amygdala-Aktivierung erkannt (Smolka, Schumann et al. 2005).

Es könnte ein Einfluss dieser genetischen Varianten auf die gefundenen Hirnaktivierungen bestanden haben.

Nachdem in der vorliegenden Studie leider nicht von allen Probanden genetisches Material gewonnen wurde, war es nicht möglich, eine Aussage über diese zwei funktionellen Polymorphismen in dieser Patientengruppe zu treffen. Nichts desto trotz ist zu erwähnen, dass sowohl bei ermittelten Trägern als auch bei Nichtträgern der berichteten genetischen Variante eine pathologische Hyperaktivierung der Amygdala festgestellt wurde. Während diese Daten natürlich nicht notwendig vorangegangenen Daten, die explizit affektive Stimulation untersuchten, widersprechen müssen, scheint zumindest die abnormale Amygdala-Aktivierung, wie sie in dieser Studie bei den bipolaren Patienten während der Durchführung einer Arbeitsgedächtnisaufgabe gezeigt wurde, eher ein pathophysiologischer Marker zu sein, der unabhängig von diesen genetischen Effekten ist.

4.5 Bedeutung und Ausblick

Die Ergebnisse der Arbeit bestätigen die funktionelle Dissoziation artikulatorischer und nicht-artikulatorischer verbaler Arbeitsgedächtnisprozesse bei gesunden Kontrollprobanden und auch bei euthymen bipolaren Patienten. Es konnten darüber hinaus neuropathophysiologische Veränderungen bei den bipolaren Patienten beim Lösen einer verbalen Arbeitsgedächtnisaufgabe identifiziert werden. Dargestellt wurden signifikant vermehrte Aktivierungen rechtshemisphärisch cerebral sowie eine besonders auffällige pathologische Aktivierung der rechten Amygdala. Außerdem zeigte sich eine gestörte funktionelle Interaktion der Amygdala mit multiplen Arbeitsgedächtnisarealen.

Dabei könnte die vorliegende Untersuchung dazu beitragen, auf neuronaler Ebene mehr über die Pathophysiologie der bipolaren Erkrankung zu verstehen. So sprechen vermehrte präfrontale Aktivierungen in Übereinstimmung mit vorangegangenen Studien für eine notwendige Kompensation kortikaler Insuffizienz. Darüber hinaus konnte eine limbische Hyperreagibilität, wie sie in emotionalen Paradigmen häufig ist, auch in einer kognitiven Aufgabe gezeigt werden. Die erstmals dargestellte pathologische Amygdala-Aktivierung

während artikulatorischem Rehearsal im Arbeitsgedächtnis, stellt einen möglichen Trait-Charakter der Erkrankung dar und scheint dabei vermutlich unabhängig vom klinischen Status, der Aufgabendurchführung, der Medikation und einigen genetischen Faktoren, wie 5-HTTLPR und COMT (val158met) Polymorphismus, zu sein. Zusätzliche Studien sind notwendig, um zu klären, ob die pathophysiologische Veränderung der Amygdala-Aktivierung als biologischer Marker womöglich in Verbindung mit (anderen) genetischen Faktoren in der Ätiologie der bipolaren Störung von Bedeutung ist. Außerdem könnte die bisher noch nicht identifizierte gestörte funktionelle „kognitiv-emotionale“ Interaktion bei Patienten durchaus ursächlich für die Hyperaktivierung der Amygdala und letztlich auch für Arbeitsgedächtnisdefizite bei bipolaren Patienten sein. Die bisher nur wenigen Untersuchungen funktioneller Interaktionen könnten insgesamt nicht nur Unterschiede in einzelnen Hirnregionen, sondern darüber hinaus Abweichungen in Verbindungen zwischen Hirnregionen identifizieren und ein ganzheitlicheres Bild der bipolaren Erkrankung liefern.

5. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Schematische Darstellung von Baddeleys Arbeitsgedächtnismodell	24
Abbildung 2:	Zwei komplementäre neuronale Systeme als Grundlage des menschlichen verbalen Arbeitsgedächtnisses	28
Abbildung 3:	Organisation des kürzlich entwickelten Modells des menschlichen Arbeitsgedächtnisses, basierend auf einer Reihe von funktionell kernspintomographischen Studien	29
Abbildung 4:	Darstellung von Aufbau und zeitlichem Ablauf der Untersuchung	34
Abbildung 5:	Hirnaktivierungen unter artikulatorischer Rehearsal-Bedingung beim Durchführen einer verbalen Arbeitsgedächtnisaufgabe bei (A) gesunden Kontrollprobanden und (B) euthymen bipolaren Patienten	39
Abbildung 6:	Hirnaktivierungen bei nicht-artikulatorischem phonologischem Aufrechterhalten beim Durchführen einer verbalen Arbeitsgedächtnisaufgabe bei (A) gesunden Kontrollprobanden und (B) euthymen bipolaren Patienten	41
Abbildung 7:	Pathologische Aktivierung der rechten Amygdala bei euthymen Patienten mit bipolar affektiver Erkrankung während artikulatorischem Rehearsal im verbalen Arbeitsgedächtnis	42
Abbildung 8:	Psycho-physiologische Interaktionen der rechten Amygdala unter artikulatorischer Rehearsal-Bedingung beim Durchführen einer verbalen Arbeitsgedächtnisaufgabe bei (A) gesunden Kontrollprobanden und (B) euthymen bipolaren Patienten	44
Abbildung 9:	Vermehrte Interaktionen der rechten Amygdala bei gesunden Kontrollprobanden während artikulatorischem Rehearsal im verbalen Arbeitsgedächtnis	45
Abbildung 10:	Schematische Darstellung funktioneller Interaktionen bei bipolaren Patienten und gesunden Kontrollprobanden während der Durchführung einer verbalen Arbeitsgedächtnisaufgabe	61

6. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Darstellung der demographischen Daten der bipolaren Patienten und gesunden Kontrollprobanden	32
Tabelle 2:	Arbeitsgedächtnisleistung der bipolaren Patienten und der gesunden Kontrollprobanden	38
Tabelle 3:	Hirnaktivierungen beim Durchführen einer verbalen Arbeitsgedächtnisaufgabe bei gesunden Kontrollen und Patienten mit bipolarer Störung	40
Tabelle 4:	Hirnregionen mit signifikanten negativen psycho-physiologischen Interaktionen, ausgehend von der rechten Amygdala, unter Rehearsal-Bedingung beim Durchführen einer verbalen Arbeitsgedächtnisaufgabe bei gesunden Probanden und bipolaren Patienten	43

7. Literaturverzeichnis

- Adler, C. M., J. Adams, et al. (2006). "Evidence of white matter pathology in bipolar disorder adolescents experiencing their first episode of mania: a diffusion tensor imaging study." *Am J Psychiatry* 163(2): 322-4.
- Adler, C. M., M. P. DelBello, et al. (2006). "Brain network dysfunction in bipolar disorder." *CNS Spectr* 11(4): 312-20; quiz 323-4.
- Adler, C. M., S. K. Holland, et al. (2004). "Changes in neuronal activation in patients with bipolar disorder during performance of a working memory task." *Bipolar Disord* 6(6): 540-9.
- Adler, C. M., A. D. Levine, et al. (2005). "Changes in gray matter volume in patients with bipolar disorder." *Biol Psychiatry* 58(2): 151-7.
- Adolphs, R. (2002). "Neural systems for recognizing emotion." *Curr Opin Neurobiol* 12(2): 169-77.
- Adolphs, R., D. Tranel, et al. (1998). "The human amygdala in social judgment." *Nature* 393(6684): 470-4.
- Aggleton, J. P. (2000). *The Amygdala: A Functional Analysis.*, Oxford University Press.
- Altshuler, L., S. Bookheimer, et al. (2005). "Increased amygdala activation during mania: a functional magnetic resonance imaging study." *Am J Psychiatry* 162(6): 1211-3.
- Altshuler, L. L., J. G. Curran, et al. (1995). "T2 hyperintensities in bipolar disorder: magnetic resonance imaging comparison and literature meta-analysis." *Am J Psychiatry* 152(8): 1139-44.
- Altshuler, L. L., J. Ventura, et al. (2004). "Neurocognitive function in clinically stable men with bipolar I disorder or schizophrenia and normal control subjects." *Biol Psychiatry* 56(8): 560-9.
- Anand, A., Y. Li, et al. (2005). "Activity and connectivity of brain mood regulating circuit in depression: a functional magnetic resonance study." *Biol Psychiatry* 57(10): 1079-88.
- Anand, A. and A. Shekhar (2003). "Brain imaging studies in mood and anxiety disorders: special emphasis on the amygdala." *Ann N Y Acad Sci* 985: 370-88.
- Angst, J. (1998). "The emerging epidemiology of hypomania and bipolar II disorder." *J Affect Disord* 50(2-3): 143-51.
- Ashburner, J., J. L. Andersson, et al. (1999). "High-dimensional image registration using symmetric priors." *Neuroimage* 9(6 Pt 1): 619-28.
- Assion, H.-J. and H. Reinbold (2008). *Bipolaricum Kompaktwissen über Manie und Depression.* Dortmund, PsychoGen Verlag.
- Association, A. P. (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition Text Revision DSM-IV-TR.* Washington DC, American Psychiatric Association.
- Atkinson, R. C. and R. M. Shiffrin (1968). Human memory: A proposed system and its control processes. *The psychology of learning and motivation* K. W. Spence and J. T. Spence. New York, Academic Press. 2: 89-195.
- Baas, D., A. Aleman, et al. (2004). "Lateralization of amygdala activation: a systematic review of functional neuroimaging studies." *Brain Res Brain Res Rev* 45(2): 96-103.
- Baddeley, A. (2000). "The episodic buffer: a new component of working memory?" *Trends Cogn Sci* 4(11): 417-423.
- Baddeley, A. D. (2001) Levels of working memory. In: M. Naveh-Benjamin, M. Moscovitch & H. L. Roediger (Eds) *Perspectives on human memory and cognitive ageing: Essays in honor of Fergus Craik* (pp. 111 123). *New York: Psychology Press.* (pp. 111 123).

- Baddeley, A. D. (2003). "Working memory: looking back and looking forward." Nat Rev Neurosci 4(10): 829-39.
- Baddeley, A. D. (2002). "Is working memory still working?" European Psychologist 7(2): 85-97.
- Bandelow, B., O. Gruber, et al. (2008). Kurzlehrbuch Psychiatrie. Heidelberg, Steinkopff Verlag.
- Barrett, T. B., R. L. Hauger, et al. (2003). "Evidence that a single nucleotide polymorphism in the promoter of the G protein receptor kinase 3 gene is associated with bipolar disorder." Mol Psychiatry 8(5): 546-57.
- Bearden, C. E., K. M. Hoffman, et al. (2001). "The neuropsychology and neuroanatomy of bipolar affective disorder: a critical review." Bipolar Disord 3(3): 106-50; discussion 151-3.
- Beblo, T. (2004). Neuropsychology affektiver Störungen. Neuropsychology psychischer Störungen. S. Lauterbacher and S. Gauggle. Berlin Heidelberg New York, Springer Verlag.
- Bechara, A., D. Tranel, et al. (1995). "Double dissociation of conditioning and declarative knowledge relative to the amygdala and hippocampus in humans." Science 269(5227): 1115-8.
- Berridge, K. C. (2004). "Motivation concepts in behavioral neuroscience." Physiol Behav 81(2): 179-209.
- Bertolino, A., G. Arciero, et al. (2005). "Variation of human amygdala response during threatening stimuli as a function of 5'HTTLPR genotype and personality style." Biol Psychiatry 57(12): 1517-25.
- Blair, K. S., B. W. Smith, et al. (2007). "Modulation of emotion by cognition and cognition by emotion." Neuroimage 35(1): 430-40.
- Blumberg, H. P., D. S. Charney, et al. (2002). "Frontotemporal neural systems in bipolar disorder." Semin Clin Neuropsychiatry 7(4): 243-54.
- Blumberg, H. P., C. Fredericks, et al. (2005). "Preliminary evidence for persistent abnormalities in amygdala volumes in adolescents and young adults with bipolar disorder." Bipolar Disord 7(6): 570-6.
- Blumberg, H. P., J. Kaufman, et al. (2004). "Significance of adolescent neurodevelopment for the neural circuitry of bipolar disorder." Ann N Y Acad Sci 1021: 376-83.
- Blumberg, H. P., J. Kaufman, et al. (2003). "Amygdala and hippocampal volumes in adolescents and adults with bipolar disorder." Arch Gen Psychiatry 60(12): 1201-8.
- Blumberg, H. P., H. C. Leung, et al. (2003). "A functional magnetic resonance imaging study of bipolar disorder: state- and trait-related dysfunction in ventral prefrontal cortices." Arch Gen Psychiatry 60(6): 601-9.
- Blumberg, H. P., E. Stern, et al. (1999). "Rostral and orbital prefrontal cortex dysfunction in the manic state of bipolar disorder." Am J Psychiatry 156(12): 1986-8.
- Borkowska, A., M. Wilkosc, et al. (2006). "[Working memory: neuropsychological and neurobiological issues]." Psychiatr Pol 40(3): 383-99.
- Brambilla, P., D. C. Glahn, et al. (2005). "Magnetic resonance findings in bipolar disorder." Psychiatr Clin North Am 28(2): 443-67.
- Brambilla, P., K. Harenski, et al. (2001). "Differential effects of age on brain gray matter in bipolar patients and healthy individuals." Neuropsychobiology 43(4): 242-7.
- Brambilla, P., K. Harenski, et al. (2003). "MRI investigation of temporal lobe structures in bipolar patients." J Psychiatr Res 37(4): 287-95.
- Brown, S. M. and A. R. Hariri (2006). "Neuroimaging studies of serotonin gene polymorphisms: exploring the interplay of genes, brain, and behavior." Cogn Affect Behav Neurosci 6(1): 44-52.

- Caetano, S. C., R. L. Olvera, et al. (2005). "Fronto-limbic brain abnormalities in juvenile onset bipolar disorder." Biol Psychiatry 58(7): 525-31.
- Calder, A. J., A. D. Lawrence, et al. (2001). "Neuropsychology of fear and loathing." Nat Rev Neurosci 2(5): 352-63.
- Callicott, J. H., A. Bertolino, et al. (2000). "Physiological dysfunction of the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia revisited." Cereb Cortex 10(11): 1078-92.
- Campbell, S. and G. MacQueen (2006). "An update on regional brain volume differences associated with mood disorders." Curr Opin Psychiatry 19(1): 25-33.
- Canli, T., K. Omura, et al. (2005). "Beyond affect: a role for genetic variation of the serotonin transporter in neural activation during a cognitive attention task." Proc Natl Acad Sci U S A 102(34): 12224-9.
- Canli, T., M. Qiu, et al. (2006). "Neural correlates of epigenesis." Proc Natl Acad Sci U S A 103(43): 16033-8.
- Cardinal, R. N., J. A. Parkinson, et al. (2002). "Emotion and motivation: the role of the amygdala, ventral striatum, and prefrontal cortex." Neurosci Biobehav Rev 26(3): 321-52.
- Cardno, A. G., E. J. Marshall, et al. (1999). "Heritability estimates for psychotic disorders: the Maudsley twin psychosis series." Arch Gen Psychiatry 56(2): 162-8.
- Carter, R. M., J. P. O'Doherty, et al. (2006). "Contingency awareness in human aversive conditioning involves the middle frontal gyrus." Neuroimage 29(3): 1007-12.
- Caspi, A., K. Sugden, et al. (2003). "Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene." Science 301(5631): 386-9.
- Cavanagh, J. T., M. Van Beck, et al. (2002). "Case-control study of neurocognitive function in euthymic patients with bipolar disorder: an association with mania." Br J Psychiatry 180: 320-6.
- Chang, K., N. E. Adleman, et al. (2004). "Anomalous prefrontal-subcortical activation in familial pediatric bipolar disorder: a functional magnetic resonance imaging investigation." Arch Gen Psychiatry 61(8): 781-92.
- Chang, K., N. Barnea-Goraly, et al. (2005). "Cortical magnetic resonance imaging findings in familial pediatric bipolar disorder." Biol Psychiatry 58(3): 197-203.
- Chang, K., A. Karchemskiy, et al. (2005). "Reduced amygdalar gray matter volume in familial pediatric bipolar disorder." J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 44(6): 565-73.
- Chang, K. D., C. Wagner, et al. (2008). "A preliminary functional magnetic resonance imaging study of prefrontal-amygdalar activation changes in adolescents with bipolar depression treated with lamotrigine." Bipolar Disord 10(3): 426-31.
- Chen, C. H., B. Lennox, et al. (2006). "Explicit and implicit facial affect recognition in manic and depressed States of bipolar disorder: a functional magnetic resonance imaging study." Biol Psychiatry 59(1): 31-9.
- Clark, L. and G. M. Goodwin (2004). "State- and trait-related deficits in sustained attention in bipolar disorder." Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 254(2): 61-8.
- Clark, L., S. D. Iversen, et al. (2001). "A neuropsychological investigation of prefrontal cortex involvement in acute mania." Am J Psychiatry 158(10): 1605-11.
- Colom, F., E. Vieta, et al. (2003). "A randomized trial on the efficacy of group psychoeducation in the prophylaxis of recurrences in bipolar patients whose disease is in remission." Arch Gen Psychiatry 60(4): 402-7.
- Conrad, R. and A. J. Hull (1964). "Information, Acoustic Confusion and Memory Span." Br J Psychol 55: 429-32.
- Craddock, N. and L. Forty (2006). "Genetics of affective (mood) disorders." Eur J Hum Genet 14(6): 660-8.

- Craddock, N., V. Khodel, et al. (1995). "Mathematical limits of multilocus models: the genetic transmission of bipolar disorder." *Am J Hum Genet* 57(3): 690-702.
- Critchley, H. (2003). "Emotion and its disorders." *Br Med Bull* 65: 35-47.
- Critchley, H. D., C. J. Mathias, et al. (2002). "Fear conditioning in humans: the influence of awareness and autonomic arousal on functional neuroanatomy." *Neuron* 33(4): 653-63.
- Curtis, V. A., T. A. Dixon, et al. (2001). "Differential frontal activation in schizophrenia and bipolar illness during verbal fluency." *J Affect Disord* 66(2-3): 111-21.
- Daban, C., A. Martinez-Aran, et al. (2006). "Specificity of cognitive deficits in bipolar disorder versus schizophrenia. A systematic review." *Psychother Psychosom* 75(2): 72-84.
- Damasio, A. R. (1997). "Neuropsychology. Towards a neuropathology of emotion and mood." *Nature* 386(6627): 769-70.
- Damasio, A. R. (1999). "How the brain creates the mind." *Sci Am* 281(6): 112-7.
- Damasio, H., T. Grabowski, et al. (1994). "The return of Phineas Gage: clues about the brain from the skull of a famous patient." *Science* 264(5162): 1102-5.
- Dannlowski, U., P. Ohrmann, et al. (2008). "5-HTTLPR biases amygdala activity in response to masked facial expressions in major depression." *Neuropsychopharmacology* 33(2): 418-24.
- Dannlowski, U., P. Ohrmann, et al. (2007). "Serotonergic genes modulate amygdala activity in major depression." *Genes Brain Behav* 6(7): 672-6.
- Davidson, R. J., J. R. Marshall, et al. (2000). "While a phobic waits: regional brain electrical and autonomic activity in social phobics during anticipation of public speaking." *Biol Psychiatry* 47(2): 85-95.
- Davis, K. A., A. Kwon, et al. (2004). "Decreased cortical gray and cerebral white matter in male patients with familial bipolar I disorder." *J Affect Disord* 82(3): 475-85.
- Deckersbach, T., D. D. Dougherty, et al. (2006). "Impaired recruitment of the dorsolateral prefrontal cortex and hippocampus during encoding in bipolar disorder." *Biol Psychiatry* 59(2): 138-46.
- Del-Ben, C. M., J. F. Deakin, et al. (2005). "The effect of citalopram pretreatment on neuronal responses to neuropsychological tasks in normal volunteers: an FMRI study." *Neuropsychopharmacology* 30(9): 1724-34.
- DelBello, M. P., C. M. Adler, et al. (2006). "The neurophysiology of childhood and adolescent bipolar disorder." *CNS Spectr* 11(4): 298-311.
- DelBello, M. P., M. E. Zimmerman, et al. (2004). "Magnetic resonance imaging analysis of amygdala and other subcortical brain regions in adolescents with bipolar disorder." *Bipolar Disord* 6(1): 43-52.
- Delvecchio, G., et al. (2012). "Common and distinct neural correlates of emotional processing in Bipolar Disorder and Major Depressive Disorder: a voxel-based meta-analysis of functional magnetic resonance imaging studies." *Eur Neuropsychopharmacol* 22(2): 100-113.
- Dickstein, D. P. and E. Leibenluft (2006). "Emotion regulation in children and adolescents: boundaries between normalcy and bipolar disorder." *Dev Psychopathol* 18(4): 1105-31.
- Dickstein, D. P., M. P. Milham, et al. (2005). "Frontotemporal alterations in pediatric bipolar disorder: results of a voxel-based morphometry study." *Arch Gen Psychiatry* 62(7): 734-41.
- DIMDI (2009). "Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 10. Revision German Modification Version 2009". URL: <http://www.dimdi.de/static/de/klassi/diagnosen/icd10/htmlgm2009/index.htm>. (Stand 15.04.2009), Bundesministerium für Gesundheit.

- Dolan, R. J., J. S. Morris, et al. (2001). "Crossmodal binding of fear in voice and face." Proc Natl Acad Sci U S A 98(17): 10006-10.
- Domschke, K. and J. Deckert (2006). Genetik der bipolaren Störung. Stuttgart, Kohlhammer Verlag.
- Doty, T. J., M. E. Payne, et al. (2008). "Age-dependent reduction of amygdala volume in bipolar disorder." Psychiatry Res 163(1): 84-94.
- Drevets, W. C., D. Ongur, et al. (1998). "Neuroimaging abnormalities in the subgenual prefrontal cortex: implications for the pathophysiology of familial mood disorders." Mol Psychiatry 3(3): 220-6, 190-1.
- Drevets, W. C., J. L. Price, et al. (2002). "Glucose metabolism in the amygdala in depression: relationship to diagnostic subtype and plasma cortisol levels." Pharmacol Biochem Behav 71(3): 431-47.
- Dye, S. M., S. A. Spence, et al. (1999). "No evidence for left superior temporal dysfunction in asymptomatic schizophrenia and bipolar disorder. PET study of verbal fluency." Br J Psychiatry 175: 367-74.
- Elliott, R., A. Ogilvie, et al. (2004). "Abnormal ventral frontal response during performance of an affective go/no go task in patients with mania." Biol Psychiatry 55(12): 1163-70.
- Erfurth, A., M. Dobmeier, et al. (2006). Kurzpsychoedukation für bipolare Patienten. Stuttgart New York, Thieme Verlag.
- Etkin, A., K. C. Klemenhagen, et al. (2004). "Individual differences in trait anxiety predict the response of the basolateral amygdala to unconsciously processed fearful faces." Neuron 44(6): 1043-55.
- Everitt, B. J., R. N. Cardinal, et al. (2003). "Appetitive behavior: impact of amygdala-dependent mechanisms of emotional learning." Ann N Y Acad Sci 985: 233-50.
- Faravelli, C. and G. Incerpi (1985). "Epidemiology of affective disorders in Florence. Preliminary results." Acta Psychiatr Scand 72(4): 331-3.
- Ferrier, I. N., R. Chowdhury, et al. (2004). "Neurocognitive function in unaffected first-degree relatives of patients with bipolar disorder: a preliminary report." Bipolar Disord 6(4): 319-22.
- Ferrier, I. N., B. R. Stanton, et al. (1999). "Neuropsychological function in euthymic patients with bipolar disorder." Br J Psychiatry 175: 246-51.
- Ferrier, I. N. and J. M. Thompson (2002). "Cognitive impairment in bipolar affective disorder: implications for the bipolar diathesis." Br J Psychiatry 180: 293-5.
- Foland, L. C., L. L. Altshuler, et al. (2008). "Evidence for deficient modulation of amygdala response by prefrontal cortex in bipolar mania." Psychiatry Res 162(1): 27-37.
- Foland, L. C., L. L. Altshuler, et al. (2008). "Increased volume of the amygdala and hippocampus in bipolar patients treated with lithium." Neuroreport 19(2): 221-4.
- Fossati, P., P. O. Harvey, et al. (2004). "Verbal memory performance of patients with a first depressive episode and patients with unipolar and bipolar recurrent depression." J Psychiatr Res 38(2): 137-44.
- Frangou, S., N. Dakhil, et al. (2006). "Fronto-temporal function may distinguish bipolar disorder from schizophrenia." Bipolar Disord 8(1): 47-55.
- Frangou, S., M. Haldane, et al. (2005). "Evidence for deficit in tasks of ventral, but not dorsal, prefrontal executive function as an endophenotypic marker for bipolar disorder." Biol Psychiatry 58(10): 838-9.
- Frangou, S., M. Lewis, et al. (2006). "Efficacy of ethyl-eicosapentaenoic acid in bipolar depression: randomised double-blind placebo-controlled study." Br J Psychiatry 188: 46-50.
- Frazier, J. A., M. S. Ahn, et al. (2005). "Magnetic resonance imaging studies in early-onset bipolar disorder: a critical review." Harv Rev Psychiatry 13(3): 125-40.

- Frazier, J. A., S. M. Hodge, et al. (2008). "Diagnostic and sex effects on limbic volumes in early-onset bipolar disorder and schizophrenia." Schizophr Bull 34(1): 37-46.
- Friston, K. J., C. Buechel, et al. (1997). "Psychophysiological and modulatory interactions in neuroimaging." Neuroimage 6(3): 218-29.
- Friston, K. J., O. Josephs, et al. (2000). "To smooth or not to smooth? Bias and efficiency in fMRI time-series analysis." Neuroimage 12(2): 196-208.
- Furmark, T., M. Tillfors, et al. (2004). "Serotonin transporter polymorphism related to amygdala excitability and symptom severity in patients with social phobia." Neurosci Lett 362(3): 189-92.
- Fusar-Poli, P., et al. (2012). "Mapping vulnerability to bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis of neuroimaging studies." J Psychiatry Neurosci 37(3): 170-184.
- Gasperoni, T. L., J. Ekelund, et al. (2003). "Genetic linkage and association between chromosome 1q and working memory function in schizophrenia." Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 116B(1): 8-16.
- Glahn, D. C., C. E. Bearden, et al. (2004). "The feasibility of neuropsychological endophenotypes in the search for genes associated with bipolar affective disorder." Bipolar Disord 6(3): 171-82.
- Goldman-Rakic, P. (1996). "Regional and cellular fractionation of working memory." Proc. Natl. Acad. Sci. Colloquium Paper 93: 13473–13480.
- Goodwin, F. and K. Jamison (1990). Manic-depressive illness. New York, Oxford University Press
- Gottesman, II and T. D. Gould (2003). "The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions." Am J Psychiatry 160(4): 636-45.
- Gregg, T. R. and A. Siegel (2001). "Brain structures and neurotransmitters regulating aggression in cats: implications for human aggression." Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 25(1): 91-140.
- Gross, J. J. (1998). "The emerging field of emotion regulation: An integrative review." Review of General Psychology 2: 271-299.
- Gruber, O. (2001). "Effects of domain-specific interference on brain activation associated with verbal working memory task performance." Cereb Cortex 11(11): 1047-55.
- Gruber, O. and T. Goschke (2004). "Executive control emerging from dynamic interactions between brain systems mediating language, working memory and attentional processes." Acta Psychol (Amst) 115(2-3): 105-21.
- Gruber, O., E. Gruber, et al. (2005). "[Neural correlates of working memory deficits in schizophrenic patients. Ways to establish neurocognitive endophenotypes of psychiatric disorders]." Radiologe 45(2): 153-60.
- Gruber, O., E. Gruber, et al. (2006). "Articulatory rehearsal in verbal working memory: a possible neurocognitive endophenotype that differentiates between schizophrenia and schizoaffective disorder." Neurosci Lett 405(1-2): 24-8.
- Gruber, O., T. Muller, et al. (2007). "Dynamic interactions between neural systems underlying different components of verbal working memory." J Neural Transm 114(8): 1047-50.
- Gruber, O. and D. Y. von Cramon (2001). "Domain-specific distribution of working memory processes along human prefrontal and parietal cortices: a functional magnetic resonance imaging study." Neurosci Lett 297(1): 29-32.
- Gruber, O. and D. Y. von Cramon (2003). "The functional neuroanatomy of human working memory revisited. Evidence from 3-T fMRI studies using classical domain-specific interference tasks." Neuroimage 19(3): 797-809.
- Gruber, S. A., J. Rogowska, et al. (2004). "Decreased activation of the anterior cingulate in bipolar patients: an fMRI study." J Affect Disord 82(2): 191-201.

- Hajek, T., N. Carrey, et al. (2005). "Neuroanatomical abnormalities as risk factors for bipolar disorder." *Bipolar Disord* 7(5): 393-403.
- Haldane, M. and S. Frangou (2004). "New insights help define the pathophysiology of bipolar affective disorder: neuroimaging and neuropathology findings." *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 28(6): 943-60.
- Haldane, M., J. Jogia, et al. (2008). "Changes in brain activation during working memory and facial recognition tasks in patients with bipolar disorder with Lamotrigine monotherapy." *Eur Neuropsychopharmacol* 18(1): 48-54.
- Hariri, A. R., E. M. Drabant, et al. (2005). "A susceptibility gene for affective disorders and the response of the human amygdala." *Arch Gen Psychiatry* 62(2): 146-52.
- Hariri, A. R., V. S. Mattay, et al. (2002). "Serotonin transporter genetic variation and the response of the human amygdala." *Science* 297(5580): 400-3.
- Harmer, C. J., C. E. Mackay, et al. (2006). "Antidepressant drug treatment modifies the neural processing of nonconscious threat cues." *Biol Psychiatry* 59(9): 816-20.
- Heinz, A., D. F. Braus, et al. (2005). "Amygdala-prefrontal coupling depends on a genetic variation of the serotonin transporter." *Nat Neurosci* 8(1): 20-1.
- Heinz, A., M. N. Smolka, et al. (2007). "Serotonin transporter genotype (5-HTTLPR): effects of neutral and undefined conditions on amygdala activation." *Biol Psychiatry* 61(8): 1011-4.
- Henry, C., J. Swendsen, et al. (2003). "Emotional hyper-reactivity as a fundamental mood characteristic of manic and mixed states." *Eur Psychiatry* 18(3): 124-8.
- Henseler, I. and O. Gruber (2007). "[Working memory dysfunctions in psychiatric disorders]." *Nervenarzt* 78(9): 991-6.
- Henseler, I., O. Gruber, et al. (2008). "Compensatory hyperactivations as markers of latent working memory dysfunctions in patients with obsessive-compulsive disorder: an fMRI study." *J Psychiatry Neurosci* 33(3): 209-15.
- Herpertz, S., F. Caspar, et al. (2008). *Störungsorientierte Psychotherapie*. München Jena, Urban & Fischer.
- Hoge, E. A., L. Friedman, et al. (1999). "Meta-analysis of brain size in bipolar disorder." *Schizophr Res* 37(2): 177-81.
- Insel, T. R. and L. J. Young (2001). "The neurobiology of attachment." *Nat Rev Neurosci* 2(2): 129-36.
- Irwin, W., M. J. Anderle, et al. (2004). "Amygdalar interhemispheric functional connectivity differs between the non-depressed and depressed human brain." *Neuroimage* 21(2): 674-86.
- Jackson, D. C., J. R. Malmstadt, et al. (2000). "Suppression and enhancement of emotional responses to unpleasant pictures." *Psychophysiology* 37(4): 515-22.
- Kauer-Sant'anna, M., L. N. Yatham, et al. (2008). "Emotional memory in bipolar disorder." *Br J Psychiatry* 192(6): 458-63.
- Kempton, M. J., et al. (2011). "Structural neuroimaging studies in major depressive disorder. Meta-analysis and comparison with bipolar disorder." *Arch Gen Psychiatry* 68(7): 675-690.
- Kessler, R. C., K. A. McGonagle, et al. (1994). "Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey." *Arch Gen Psychiatry* 51(1): 8-19.
- Killgore, W. D. and D. A. Yurgelun-Todd (2004). "Activation of the amygdala and anterior cingulate during nonconscious processing of sad versus happy faces." *Neuroimage* 21(4): 1215-23.
- Kluver, H. and P. C. Bucy (1939). "Preliminary analysis of functions of the temporal lobes." *Archives of neurology and psychiatry* 42: 979-1000.

- Kober, H., L. F. Barrett, et al. (2008). "Functional grouping and cortical-subcortical interactions in emotion: a meta-analysis of neuroimaging studies." *Neuroimage* 42(2): 998-1031.
- Konarski, J. Z., R. S. McIntyre, et al. (2008). "Volumetric neuroimaging investigations in mood disorders: bipolar disorder versus major depressive disorder." *Bipolar Disord* 10(1): 1-37.
- Kronhaus, D. M., N. S. Lawrence, et al. (2006). "Stroop performance in bipolar disorder: further evidence for abnormalities in the ventral prefrontal cortex." *Bipolar Disord* 8(1): 28-39.
- Kronmuller, K. T., M. Backenstrass, et al. (2005). "Dimensions of the Typus melancholicus personality type." *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 255(5): 341-9.
- Kusumakar, V., L. N. Yatham, et al. (1997). "The foundations of effective management of bipolar disorder." *Can J Psychiatry* 42 Suppl 2: 69S-73S.
- LaBar, K. S., J. C. Gatenby, et al. (1998). "Human amygdala activation during conditioned fear acquisition and extinction: a mixed-trial fMRI study." *Neuron* 20(5): 937-45.
- LaBar, K. S., J. E. LeDoux, et al. (1995). "Impaired fear conditioning following unilateral temporal lobectomy in humans." *J Neurosci* 15(10): 6846-55.
- Lagopoulos, J., B. Ivanovski, et al. (2007). "An event-related functional MRI study of working memory in euthymic bipolar disorder." *J Psychiatry Neurosci* 32(3): 174-84.
- Lagopoulos, J. and G. S. Malhi (2007). "A functional magnetic resonance imaging study of emotional Stroop in euthymic bipolar disorder." *Neuroreport* 18(15): 1583-7.
- Lam, D. and G. Wong (2005). "Prodromes, coping strategies and psychological interventions in bipolar disorders." *Clin Psychol Rev* 25(8): 1028-42.
- Lane, R. D. N., L. (2000). *Cognitive neuroscience of emotion*. Oxford, Oxford University Press.
- Lawrence, N. S., A. M. Williams, et al. (2004). "Subcortical and ventral prefrontal cortical neural responses to facial expressions distinguish patients with bipolar disorder and major depression." *Biol Psychiatry* 55(6): 578-87.
- LeDoux, J. (1996). "Emotional networks and motor control: a fearful view." *Prog Brain Res* 107: 437-46.
- LeDoux, J. (2003). "The emotional brain, fear, and the amygdala." *Cell Mol Neurobiol* 23(4-5): 727-38.
- LeDoux, J. (2007). "The amygdala." *Curr Biol* 17(20): R868-74.
- LeDoux, J. E. (2000). "Emotion circuits in the brain." *Annu Rev Neurosci* 23: 155-84.
- Lesch, K. P. and R. Mossner (1998). "Genetically driven variation in serotonin uptake: is there a link to affective spectrum, neurodevelopmental, and neurodegenerative disorders?" *Biol Psychiatry* 44(3): 179-92.
- Lim, C. S., et al. (2013). "Longitudinal neuroimaging and neuropsychological changes in bipolar disorder patients: review of the evidence." *Neurosci Biobehav Rev* 37(3): 418-435.
- Lopez-Larson, M. P., M. P. DelBello, et al. (2002). "Regional prefrontal gray and white matter abnormalities in bipolar disorder." *Biol Psychiatry* 52(2): 93-100.
- Malhi, G. S., J. Lagopoulos, et al. (2007). "Reduced activation to implicit affect induction in euthymic bipolar patients: an fMRI study." *J Affect Disord* 97(1-3): 109-22.
- Malhi, G. S., J. Lagopoulos, et al. (2005). "An emotional Stroop functional MRI study of euthymic bipolar disorder." *Bipolar Disord* 7 Suppl 5: 58-69.
- Malhi, G. S., J. Lagopoulos, et al. (2004). "Cognitive generation of affect in bipolar depression: an fMRI study." *Eur J Neurosci* 19(3): 741-54.
- Martinez-Aran, A., E. Vieta, et al. (2004). "Cognitive impairment in euthymic bipolar patients: implications for clinical and functional outcome." *Bipolar Disord* 6(3): 224-32.

- Mayberg, H. S., M. Liotti, et al. (1999). "Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness." Am J Psychiatry 156(5): 675-82.
- McGrath, J., B. Chapple, et al. (2001). "Working memory in schizophrenia and mania: correlation with symptoms during the acute and subacute phases." Acta Psychiatr Scand 103(3): 181-8.
- Miller, G. A., E. Galanter, et al. (1960). *Plans and the Structure of Behavior*. New York, Henry Holt.
- Monks, P. J., J. M. Thompson, et al. (2004). "A functional MRI study of working memory task in euthymic bipolar disorder: evidence for task-specific dysfunction." Bipolar Disord 6(6): 550-64.
- Monkul, E. S., G. S. Malhi, et al. (2005). "Anatomical MRI abnormalities in bipolar disorder: do they exist and do they progress?" Aust N Z J Psychiatry 39(4): 222-6.
- Moore, P. B., D. J. Shepherd, et al. (2001). "Cerebral white matter lesions in bipolar affective disorder: relationship to outcome." Br J Psychiatry 178: 172-6.
- Morris, J. S., C. D. Frith, et al. (1996). "A differential neural response in the human amygdala to fearful and happy facial expressions." Nature 383(6603): 812-5.
- Morris, J. S., A. Ohman, et al. (1998). "Conscious and unconscious emotional learning in the human amygdala." Nature 393(6684): 467-70.
- Munafò, M. R., S. M. Brown, et al. (2008). "Serotonin transporter (5-HTTLPR) genotype and amygdala activation: a meta-analysis." Biol Psychiatry 63(9): 852-7.
- Mundt, C., C. Reck, et al. (2000). "Reconfirming the role of life events for the timing of depressive episodes: A two-year prospective follow-up study. ." Journal of Affective Disorders 59: 23-30.
- Murray, C. J. and A. D. Lopez (1996). "Evidence-based health policy--lessons from the Global Burden of Disease Study." Science 274(5288): 740-3.
- Nemeroff, C. B., et al. (2013). "DSM-5: a collection of psychiatrist views on the changes, controversies, and future directions." BMC Med 11: 202.
- Nugent, A. C., M. P. Milham, et al. (2006). "Cortical abnormalities in bipolar disorder investigated with MRI and voxel-based morphometry." Neuroimage 30(2): 485-97.
- Ochsner, K. N., S. A. Bunge, et al. (2002). "Rethinking feelings: an FMRI study of the cognitive regulation of emotion." J Cogn Neurosci 14(8): 1215-29.
- Ochsner, K. N., R. D. Ray, et al. (2004). "For better or for worse: neural systems supporting the cognitive down- and up-regulation of negative emotion." Neuroimage 23(2): 483-99.
- Ochsner, K. N. G., J.J. (2008). "Cognitive Emotion Regulation Insights From Social Cognitive and Affective Neuroscience." Association for Psychological Science 17 (3): 153-158.
- Oliver, J. M. and M. E. Simmons (1985). "Affective disorders and depression as measured by the Diagnostic Interview Schedule and the Beck Depression Inventory in an unselected adult population." J Clin Psychol 41(4): 469-77.
- Olley, A., G. S. Malhi, et al. (2005). "When euthymia is just not good enough: the neuropsychology of bipolar disorder." J Nerv Ment Dis 193(5): 323-30.
- Osugi, I. J. and C. M. Cullum (2005). "Cognition in bipolar disorder." Psychiatr Clin North Am 28(2): 427-41.
- Panksepp, J. (1998). *Affective neuroscience*. New York, Oxford University Press.
- Paulus, M. P., J. S. Feinstein, et al. (2005). "Dose-dependent decrease of activation in bilateral amygdala and insula by lorazepam during emotion processing." Arch Gen Psychiatry 62(3): 282-8.
- Pavuluri, M. N., E. S. Herbener, et al. (2005). "Affect regulation: a systems neuroscience perspective." Neuropsychiatr Dis Treat 1(1): 9-15.

- Pavuluri, M. N., M. M. O'Connor, et al. (2008). "An fMRI study of the interface between affective and cognitive neural circuitry in pediatric bipolar disorder." Psychiatry Res 162(3): 244-55.
- Pavuluri, M. N. and A. Passarotti (2008). "Neural bases of emotional processing in pediatric bipolar disorder." Expert Rev Neurother 8(9): 1381-7.
- Pavuluri, M. N., L. S. Schenkel, et al. (2006). "Neurocognitive function in unmedicated manic and medicated euthymic pediatric bipolar patients." Am J Psychiatry 163(2): 286-93.
- Penny, W. D. and A. J. Holmes (2003). Random-Effects Analysis. Human brain function. R. Frackowiak, K. Friston and C. Frith. San Diego, Academic: 843-850.
- Pezawas, L., A. Meyer-Lindenberg, et al. (2005). "5-HTTLPR polymorphism impacts human cingulate-amygdala interactions: a genetic susceptibility mechanism for depression." Nat Neurosci 8(6): 828-34.
- Pfaff, D. W. (1999). Drive. Neurobiological and molecular mechanism of sexual motivation. Cambridge Massachusetts, MTI-Press, Cambridge.
- Phan, K. L., T. Wager, et al. (2002). "Functional neuroanatomy of emotion: a meta-analysis of emotion activation studies in PET and fMRI." Neuroimage 16(2): 331-48.
- Phelps, E. A. (2006). "Emotion and cognition: insights from studies of the human amygdala." Annu Rev Psychol 57: 27-53.
- Phelps, E. A. and J. E. LeDoux (2005). "Contributions of the amygdala to emotion processing: from animal models to human behavior." Neuron 48(2): 175-87.
- Phillips, L. H., M. Kliegel, et al. (2006). "Age and planning tasks: the influence of ecological validity." Int J Aging Hum Dev 62(2): 175-84.
- Phillips, M. L. (2003). "Understanding the neurobiology of emotion perception: implications for psychiatry." Br J Psychiatry 182: 190-2.
- Phillips, M. L., W. C. Drevets, et al. (2003). "Neurobiology of emotion perception I: The neural basis of normal emotion perception." Biol Psychiatry 54(5): 504-14.
- Phillips, M. L. and E. Frank (2006). "Redefining bipolar disorder: toward DSM-V." Am J Psychiatry 163(7): 1135-6.
- Phillips, M. L. and E. Vieta (2007). "Identifying functional neuroimaging biomarkers of bipolar disorder: toward DSM-V." Schizophr Bull 33(4): 893-904.
- Pope, M., R. Dudley, et al. (2007). "Determinants of social functioning in bipolar disorder." Bipolar Disord 9(1-2): 38-44.
- Potash, J. B. and J. R. DePaulo, Jr. (2000). "Searching high and low: a review of the genetics of bipolar disorder." Bipolar Disord 2(1): 8-26.
- Quraishi, S. and S. Frangou (2002). "Neuropsychology of bipolar disorder: a review." J Affect Disord 72(3): 209-26.
- Rao, H., S. J. Gillihan, et al. (2007). "Genetic variation in serotonin transporter alters resting brain function in healthy individuals." Biol Psychiatry 62(6): 600-6.
- Rees, G., G. Kreiman, et al. (2002). "Neural correlates of consciousness in humans." Nat Rev Neurosci 3(4): 261-70.
- Rich, B. A., S. J. Fromm, et al. (2008). "Neural connectivity in children with bipolar disorder: impairment in the face emotion processing circuit." J Child Psychol Psychiatry 49(1): 88-96.
- Rich, B. A., D. T. Vinton, et al. (2006). "Limbic hyperactivation during processing of neutral facial expressions in children with bipolar disorder." Proc Natl Acad Sci U S A 103(23): 8900-5.
- Richardson, M. P., B. A. Strange, et al. (2004). "Encoding of emotional memories depends on amygdala and hippocampus and their interactions." Nat Neurosci 7(3): 278-85.
- Robins, L. and D. Regier (1991). Psychiatric Disorders in America: The Epidemiologic Catchment Area Study. New York.

- Robinson, L. J. and I. N. Ferrier (2006). "Evolution of cognitive impairment in bipolar disorder: a systematic review of cross-sectional evidence." Bipolar Disord 8(2): 103-16.
- Rolls, E. T. (1999). *The Brain and Emotion*. Oxford, Oxford University Press.
- Romanski, L. M., B. Tian, et al. (1999). "Dual streams of auditory afferents target multiple domains in the primate prefrontal cortex." Nat Neurosci 2(12): 1131-6.
- Rubinsztein, J. S., P. C. Fletcher, et al. (2001). "Decision-making in mania: a PET study." Brain 124(Pt 12): 2550-63.
- Rubinsztein, J. S. and B. J. Sahakian (2002). "Cognitive impairment in bipolar disorder." Br J Psychiatry 181: 440.
- Savitz, J., M. Solms, et al. (2005). "Neuropsychological dysfunction in bipolar affective disorder: a critical opinion." Bipolar Disord 7(3): 216-35.
- Selvaraj, S., et al. (2012). "Grey matter differences in bipolar disorder: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies." Bipolar Disord 14(2): 135-145.
- Scherk, H., C. Kemmer, et al. (2008). "No change to grey and white matter volumes in bipolar I disorder patients." Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 258(6): 345-9.
- Scherk, H., W. Reith, et al. (2004). "[Changes in brain structure in bipolar affective disorders]." Nervenarzt 75(9): 861-72.
- Schosser, A., K. Fuchs, et al. (2004). "Possible linkage of schizophrenia and bipolar affective disorder to chromosome 3q29; a follow-up." J Psychiatr Res 38(3): 357-64.
- Schulkin, J. (2003). "Allostasis: a neural behavioral perspective." Horm Behav 43(1): 21-7; discussion 28-30.
- Schultz, W. (2006). "Behavioral theories and the neurophysiology of reward." Annu Rev Psychol 57: 87-115.
- Shifman, S., M. Bronstein, et al. (2002). "A highly significant association between a COMT haplotype and schizophrenia." Am J Hum Genet 71(6): 1296-302.
- Sjoholt, G., R. P. Ebstein, et al. (2004). "Examination of IMPA1 and IMPA2 genes in manic-depressive patients: association between IMPA2 promoter polymorphisms and bipolar disorder." Mol Psychiatry 9(6): 621-9.
- Sklar, P. (2002). "Linkage analysis in psychiatric disorders: the emerging picture." Annu Rev Genomics Hum Genet 3: 371-413.
- Smith, D. J., W. J. Muir, et al. (2006). "Neurocognitive impairment in euthymic young adults with bipolar spectrum disorder and recurrent major depressive disorder." Bipolar Disord 8(1): 40-6.
- Smolka, M. N., M. Buhler, et al. (2007). "Gene-gene effects on central processing of aversive stimuli." Mol Psychiatry 12(3): 307-17.
- Smolka, M. N., G. Schumann, et al. (2005). "Catechol-O-methyltransferase val158met genotype affects processing of emotional stimuli in the amygdala and prefrontal cortex." J Neurosci 25(4): 836-42.
- Soares, J. C., P. Kochunov, et al. (2005). "Structural brain changes in bipolar disorder using deformation field morphometry." Neuroreport 16(6): 541-4.
- Spitz, R. and G. Cobliner (1976). *Vom Säugling zum Kleinkind. Naturgeschichte der Mutter-Kind-Beziehung im ersten Lebensjahr*. Stuttgart, Düsseldorf, Leipzig, Klett-Verlag.
- Sternberg, S. (1969). "The Discovery of processing stages: extensions of Donder's method." Acta Psychol 30: 276-315.
- Stopkova, P., T. Saito, et al. (2004). "Identification of PIK3C3 promoter variant associated with bipolar disorder and schizophrenia." Biol Psychiatry 55(10): 981-8.
- Strakowski, S. M., C. M. Adler, et al. (2002). "Volumetric MRI studies of mood disorders: do they distinguish unipolar and bipolar disorder?" Bipolar Disord 4(2): 80-8.

- Strakowski, S. M., C. M. Adler, et al. (2004). "A preliminary FMRI study of sustained attention in euthymic, unmedicated bipolar disorder." Neuropsychopharmacology 29(9): 1734-40.
- Strakowski, S. M., C. M. Adler, et al. (2005). "Abnormal FMRI brain activation in euthymic bipolar disorder patients during a counting Stroop interference task." Am J Psychiatry 162(9): 1697-705.
- Strakowski, S. M., M. P. Delbello, et al. (2005). "The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a review of neuroimaging findings." Mol Psychiatry 10(1): 105-16.
- Strakowski, S. M., M. P. DelBello, et al. (1999). "Brain magnetic resonance imaging of structural abnormalities in bipolar disorder." Arch Gen Psychiatry 56(3): 254-60.
- Sweeney, J. A., J. A. Kmiec, et al. (2000). "Neuropsychologic impairments in bipolar and unipolar mood disorders on the CANTAB neurocognitive battery." Biol Psychiatry 48(7): 674-84.
- Szadoczky, E., Z. Papp, et al. (1998). "The prevalence of major depressive and bipolar disorders in Hungary. Results from a national epidemiologic survey." J Affect Disord 50(2-3): 153-62.
- Takahashi, H., N. Yahata, et al. (2005). "Effects of dopaminergic and serotonergic manipulation on emotional processing: a pharmacological fMRI study." Neuroimage 27(4): 991-1001.
- ten Have, M., W. Vollebergh, et al. (2002). "Bipolar disorder in the general population in The Netherlands (prevalence, consequences and care utilisation): results from The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS)." J Affect Disord 68(2-3): 203-13.
- Thompson, J. M., P. Gallagher, et al. (2005). "Neurocognitive impairment in euthymic patients with bipolar affective disorder." Br J Psychiatry 186: 32-40.
- Torres, I. J., V. G. Boudreau, et al. (2007). "Neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: a meta-analysis." Acta Psychiatr Scand Suppl(434): 17-26.
- Verdoux, H. and F. Liraud (2000). "Neuropsychological function in subjects with psychotic and affective disorders. Relationship to diagnostic category and duration of illness." Eur Psychiatry 15(4): 236-43.
- Vuilleumier, P., J. L. Armony, et al. (2002). "Neural response to emotional faces with and without awareness: event-related fMRI in a parietal patient with visual extinction and spatial neglect." Neuropsychologia 40(12): 2156-66.
- Vuilleumier, P., J. L. Armony, et al. (2001). "Effects of attention and emotion on face processing in the human brain: an event-related fMRI study." Neuron 30(3): 829-41.
- Waraich, P., E. M. Goldner, et al. (2004). "Prevalence and incidence studies of mood disorders: a systematic review of the literature." Can J Psychiatry 49(2): 124-38.
- Washizuka, S., C. Kakiuchi, et al. (2003). "Association of mitochondrial complex I subunit gene NDUFB2 at 18p11 with bipolar disorder." Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 120B(1): 72-8.
- Weiskrantz, L. (1956). "Behavioral changes associated with ablation of the amygdaloid complex in monkeys." Journal of comparative and physiological psychology 49: 381-91.
- Wender, P. H., S. S. Kety, et al. (1986). "Psychiatric disorders in the biological and adoptive families of adopted individuals with affective disorders." Arch Gen Psychiatry 43(10): 923-9.
- Whalen, P. J., S. L. Rauch, et al. (1998). "Masked presentations of emotional facial expressions modulate amygdala activity without explicit knowledge." J Neurosci 18(1): 411-8.

- Winston, J. S., J. O'Doherty, et al. (2003). "Common and distinct neural responses during direct and incidental processing of multiple facial emotions." Neuroimage 20(1): 84-97.
- Young, R. C., J. T. Biggs, et al. (1978). "A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity." Br J Psychiatry 133: 429-35.
- Yurgelun-Todd, D. A., S. A. Gruber, et al. (2000). "fMRI during affect discrimination in bipolar affective disorder." Bipolar Disord 2(3 Pt 2): 237-48.
- Zimmerman, M., M. A. Posternak, et al. (2004). "Defining remission on the Montgomery-Asberg depression rating scale." J Clin Psychiatry 65(2): 163-8.
- Zubieta, J. K., P. Huguelet, et al. (2001). "Cognitive function in euthymic bipolar I disorder." Psychiatry Res 102(1): 9-20.

Zur Person

Katharina Stegmayer
geboren: 12.03.1983
Geburtsort: Rosenheim
Staatsangehörigkeit: deutsch

Lebenslauf

Aktuelle Tätigkeit:
seit 01/2010 Assistenzärztin, Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie Bern.
seit 09/2010 Verhaltenstherapieausbildung, Akademie für Verhaltenstherapie und Methodenintegration (AIM), Bern.

Projekte: Gestik, nonverbale Kommunikation und Motorik bei Patienten mit Schizophrenie.

Symptomdimensionen von Psychosen und ihre Beziehung zu Hirnsystemen.

Funktionelle und neuroanatomische Dissoziation zwischen artikulatorischen und nicht artikulatorischen Mechanismen zur Aufrechterhaltung phonologischer Information im Arbeitsgedächtnis

Neurofunktionelle Interaktionen der Amygdala beim Lösen von Arbeitsgedächtnisaufgaben: Ein Vergleich zwischen Patienten mit bipolarer Störung und gesunden Kontrollen

Arbeitsschwerpunkt: Symptomdimensionen von Psychosen, Motorik bei Patienten mit Schizophrenie und Patienten mit affektiver Störung, Arbeitsgedächtnisfunktionen beim Menschen.

Studium

10/2001 – 06/2008 Studium der Medizin an der Universität des Saarlandes
04/2002 – 07/2002 Studentische Hilfskraft in der Abteilung „Medizinische Biochemie und Molekularbiologie“ an der Universität des Saarlandes

10/2004 – 04/2005 Studium der Medizin an der Universitat de València, Spanien
08/2006 Summer School Executive Function Bernried DFG SPP 1107
10/2006 – 01/2007 Studentische Hilfskraft in der Abteilung „Kognitive Neurowissenschaften in der Psychiatrie“ an der Universität des Saarlandes

06/2008 Abschluss: 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung, Approbation als Ärztin

09/2008 – 03/2009 Wissenschaftliche Hilfskraft in der Abteilung „Systemische Neurowissenschaften“, Georg August Universität Göttingen
03/2009 – 01/2010 Projekt: Funktionelle und neuroanatomische Dissoziation zwischen artikulatorischen und nicht artikulatorischen Mechanismen zur Aufrechterhaltung phonologischer

Information im Arbeitsgedächtnis, Abteilung „Systemische Neurowissenschaften“, Georg August Universität Göttingen

Schule

09/1989 – 07/1993 Grundschule Kiefersfelden
 09/1993 – 07/2001 Bundesrealgymnasium Kufstein, Österreich
 07/2001 Abschluss: Abitur

Preise im Bereich Hirnforschung

Forschungspreis 2008, 7. Drei-Länder-Symposium für Biologische Psychiatrie
 Posterpreis 2008, 7. Drei-Länder-Symposium für Biologische Psychiatrie
 Posterpreis 2010, ECNS/ISNIP/ISBET Conference Istanbul

Publikationen

Bracht T., Horn H., Strik W., Federspiel A., Razavi N., Stegmayer K., Wiest R., Dierks T., Müller T., Walther S. White matter microstructure alterations of the medial forebrain bundle in melancholic depression. 2014. *J Affect Disord* **155**: 186-193.

Stegmayer, K., Horn H., Federspiel, A., Razavi, N., Bracht, T., Laimböck, K., Strik, W., Dierks, T., Wiest, R., Müller T. J., Walther, S. Ventral striatum gray matter density reduction in patients with schizophrenia and psychotic emotional dysregulation. 2013. *Neuroimage Clin* **4**: 232-239.

Bracht, T., Helge, H., Strik, W.K., Federspiel, A., Schnell, S., Höfle, O., Stegmayer, K., Wiest, R., Dierks, T., Müller, T., Walther, S. White matter pathway organization of the reward system is related to positive and negative symptoms in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, in press.

Stegmayer, K., Horn H., Federspiel, A., Razavi, N., Bracht, T., Laimböck, K., Strik, W., Dierks, T., Wiest, R., Müller T. J., Walther, S. Supplementary motor area (SMA) volume is associated with psychotic aberrant motor behaviour of patients with schizophrenia. *Psychiatry research: Neuroimage*, under review.

Stegmayer, K., Usher, J., Trost, S., Henseler, I., Tost, H., Rietschel, M., Falkai, P., Gruber O. Disturbed cortico-amygdalar functional connectivity as pathophysiological correlate of working memory deficits in bipolar affective disorder. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, under review.

Kongressbeiträge im Bereich Hirnforschung

Stegmayer, K., Vanbellingen, T., Federspiel, A., Sulzbacher, J., Bohlhalter, S., Strik, W., Wiest, R., Walther, S. Postural knowledge of gestures in patients with schizophrenia is associated with gray matter volume of the left inferior frontal gyrus and bilateral hippocampus. *Swiss Society for Neuroscience Annual Meeting, Bern 2014*.

Walther, S., Stegmayer, K., Vanbellingen, T., Federspiel, A., Sulzbacher, J., Strik, W., Bohlhalter, S. Gesture performance is associated with understanding of nonverbal social information and postural knowledge in patients with schizophrenia. Swiss Society for Neuroscience Annual Meeting, Bern 2014.

Walther, S., Stegmayer, K. Symposium: Kommunikationsstörungen der Schizophrenie. Störungen von Gestik und nonverbaler Kommunikation bei Schizophreniekranken. DGPPN 2013.

Bracht, T., Horn, H., Strik, W., Federspiel, A., Schnell, S., Höfle, O., Stegmayer, K., Wiest, R., Dierks, T., Müller, T. J., Walther, S. White Matter Microstructure Alterations of the Medial Forebrain Bundle in Major Depressive Disorder. Clin EEG Neurosci. 2013 12-24.

Stegmayer, K., Horn H., Federspiel, A., Razavi, N., Bracht, T., Laimböck, K., Strik, W., Dierks, T., Wiest, R., Müller T. J., Walther, S. Ventral Striatum Gray Matter Density Reduction in Schizophrenia Patients With Psychotic Emotional Dysregulation. Clin EEG Neurosci. 2013 12-24.

Strik, W., Walther, S., Wopfner, A., Stegmayer, K., Hubl, D., Horn, H., Dierks, T., Dimensions of psychotic symptoms and brain physiology. European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience, Vol. 264, Supplement 1, 9, 2013.

Strik, W., Kondler, J., Homan P., Wopfner, A., Stegmayer, K., D., Horn, H., Dierks, T., Symptom dimensions and brain systems: their roles for understanding and treatment of schizophrenia spectrum disorder. European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience, Vol. 264, Supplement 1, 9, 2013.

Stegmayer, K., Horn, H., Federspiel, A., Razavi, N., Laimböck, K., Bracht T., Strik, W., Müller, T., Wiest, R., Walther, S. Supplementary motor area (SMA) volume correlates with psychotic symptoms associated with dysregulation of the motor system: a voxel based morphometry (VBM) study. European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience, Vol. 264, Supplement 1, 9, 2013.

Bracht, T., Horn, H., Strik, W., Federspiel, A., Razavi, N., Stegmayer, K., Wiest, R., Dierks, T., Mueller, T., Walther, S. White matter pathways of the salience system are altered in schizophrenia. European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience, Vol. 264, Supplement 1, 9, 2013.

Schiebler, S., Tolev A., Stegmayer, K., Hubl, D., Strik, W., Schultze-Lutter, F., Schimmelmann, B., Walther, S. Comparison of two video-based assessments for abnormal motor behaviour in adolescents at risk for psychosis. European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience, Vol. 264, Supplement 1, 9, 2013

Stegmayer, K., Horn, H., Federspiel, A., Razavi, N., Strik, W., Wiest, R., Walther, S. Supplementary motor area (SMA) volume correlates with psychotic symptoms associated with dysregulation of the motor system. A voxel based morphometry (VBM) study. Schizophrenia Bulletin, Vol. 39, Supplement 1, 4, 2013.

Strik, W., Stegmayer, K., Walther, S. Ventral striatum and the paranoid symptom complex. A voxel based morphometry study. Schizophrenia Bulletin, Vol. 39, Supplement 1, 4, 2013.

Strongili, L., Stegmayer, K., von Golitschek, R., Razavi, N., Strik, I., Strik, W., Dierks, T., Wopfner, A. Emotion induction in patients suffering from schizophrenia spectrum disorders: preliminary results of a behavioral study using musical stimuli. Poster, Clinical Neuroscience Meeting Bern, 2011

Stegmayer, K., Horn, H., Federspiel, A., Razavi, N., Strik, W., Dierks, T., Wiest, R., Müller, T., Walther, S. Ventral striatum volume correlates with specific psychotic symptoms associated with disturbance of the limbic system. A voxel-based morphometry (VBM) study. Poster 10th World Congress of Biological Psychiatry, Prag, 2011.

Stegmayer, K., Gruber, O., Tost, H., Braeman, C., Henseler, I., Rietschel, M., Falkai, P., Pathophysiological correlate of working memory deficits in bipolar affective disorder: disturbed cortico-amygdalar functional connectivity. Poster ECNS/ ISBET/ISBNIP joint meeting, Istanbul, 2010.

Stegmayer, K., Henseler, I., Dechent, P., Falkai, P. & Gruber, O. Functional-neuroanatomical dissociation of articulatory and non-articulatory mechanisms for maintaining phonological information in working memory. European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience, Vol. 258, Supplement 4, 15, 2008.

Gruber, O., Stegmayer, K., Tost, H., Braeman, C., Henseler, I., Scherk, H., Rietschel, M., Falkai, P. Disturbed cortico-amygdalar functional connectivity as pathophysiological correlate of working memory deficits in bipolar affective disorder. Bipolar Disorders, Vol. 9, Issue s1, 48, 2007.

Stegmayer, K., Tost, H., Braeman, C., Henseler, I., Falkai, P., Rietschel, M. & Gruber, O. Neurofunktionelle Interaktionen der Amygdala beim Lösen von Arbeitsgedächtnisaufgaben: Ein Vergleich zwischen Patienten mit bipolaren Störungen und gesunden Kontrollen. Nervenarzt, 77 (Suppl. 3), 341, 2006.

Vorträge

Stegmayer K. Funktionelle Neuroanatomie des menschlichen Arbeitsgedächtnisses. 7. Drei-Länder-Symposium für Biologische Psychiatrie, 2008, Göttingen

Stegmayer K. Funktionelle und neuroanatomische Dissoziation zwischen artikulatorischen und nicht artikulatorischen Mechanismen zur Aufrechterhaltung phonologischer Information im Arbeitsgedächtnis. 3rd Meeting of West European Societies of Biological Psychiatry, 2010, Berlin

Stegmayer, K. Supplementary motor area (SMA) volume correlates with psychotic symptoms associated with dysregulation of the motor system. A voxel-based morphometry (VBM) study. 2nd SFCNS Congress Swiss Federation of Clinical Neuro-Sciences, 2013, Montreux.

Stegmayer, K. Supplementary motor area (SMA) volume correlates with psychotic symptoms associated with dysregulation of the motor system. A voxel-based morphometry (VBM) study. 4th European Conference on Schizophrenia Research, 2013, Berlin.

Stegmayer, K. Structural correlates of aberrant motor function in psychosis. Joint meeting Department of Neurobiology Karolinska Institute Stockholm, University Hospital Bern, 2013, Stockholm.