

# **Neurokognitive Funktionen euthymer Patienten mit Bipolar I Störung**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultäten

der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Katja Jamrozinski

aus Mühlhausen

Göttingen 2010

D 7

Referent: Prof. Dr. Henning Gibbons

Korreferent: Prof. Dr. Eric Leibing

Tag der mündlichen Prüfung: 10.01.2011

Diese Arbeit ist meinen Großeltern gewidmet.

## **Danksagung**

Ich möchte an dieser Stelle all denjenigen danken, die zur Entstehung dieser Arbeit beigetragen haben. PD Dr. Scherk danke ich dafür, dass er mir die Möglichkeit gab, das interessante Forschungsfeld der Affektiven Erkrankungen kennenzulernen. Durch seine Unterstützung ist die vorliegende Arbeit erst möglich geworden. Ich danke auch meinen ehemaligen Patienten, durch die ich sehr viel über das Leben mit der Bipolaren Erkrankung erfahren durfte. Besonderer Dank gilt Prof. Dr. Henning Gibbons und Prof. Dr. Leibing, ohne deren Rückhalt diese Arbeit nicht zu verwirklichen gewesen wäre. Ich danke Jutta Stahl und Astrid Mangholz für ihre ermutigenden Worte, ihren tatkräftigen Beistand und natürlich ihre wertvollen Ratschläge während all meiner wissenschaftlichen Arbeiten. Prof. Dr. Herrmann-Lingen danke ich für die Bereitstellung der Rahmenbedingungen zur Fertigstellung dieser Dissertation und für seine stetige Unterstützung in meinem neuen Tätigkeitsfeld. Meinen Kolleginnen Ilona Henseler, Birgit Guse und Simone Salzer danke ich besonders für ihre mentale Unterstützung, Gespräche über die Forschung und das Leben und die praktische Hilfe bei Recherchen aller Art. Außerdem danke ich ihnen für viele sehr gute Anregungen und dafür, dass sie mich bestärkt haben, diese Arbeit fertig zu stellen. Simon Meyer danke ich für all die Dinge, die außerhalb der Arbeitswelt liegen. Auch ohne Dich wäre diese Arbeit nie zustande gekommen. Obwohl sie es niemals lesen werden, danke ich Xaro und Nero dafür, dass sie mich immer wieder auf die wesentlichen Dinge des Lebens aufmerksam machen. Nicht zuletzt danke ich meiner Familie, die mir dieses Studium ermöglicht hat und damit den Beruf, zu dem ich mich immer berufen fühlte.

**Inhalt**

<b>Verzeichnis der Tabellen .....</b>	<b>IV</b>
<b>Verzeichnis der Abbildungen.....</b>	<b>V</b>
<b>1. Einleitung .....</b>	<b>1</b>
<b>2. Theoretischer Hintergrund .....</b>	<b>3</b>
<b>2.1 Merkmale Bipolarer affektiver Störungen .....</b>	<b>3</b>
<b>2.2 Verlaufsformen.....</b>	<b>5</b>
2.2.1 Bipolar I Störung (296.xx) .....	5
2.2.2 Bipolar II Störung (296.89).....	9
2.2.3 Zylothyme Störung (301.13).....	12
2.2.4 Nicht Näher Bezeichnete Bipolare Störung (296.80).....	13
2.2.5 Bipolar III und IV.....	13
<b>2.3 Behandlung .....</b>	<b>13</b>
<b>2.4 Strukturelle Hirnveränderungen Bipolarer Patienten .....</b>	<b>14</b>
<b>2.5 Funktionelle Hirnveränderungen Bipolarer Patienten .....</b>	<b>17</b>
<b>2.6 Neuropsychologische Befunde Bipolarer Patienten .....</b>	<b>19</b>
2.6.1 Exekutive Funktionen .....	19
2.6.2 Aufmerksamkeit .....	20
2.6.3 Arbeitsgedächtnis.....	22
2.6.4 Planungs- und Problemlösefähigkeit .....	25
2.6.5 Kognitive Flexibilität.....	26
2.6.6 Verbales Lernen und Gedächtnis .....	27
2.6.7 Psychomotorische Verarbeitungsgeschwindigkeit.....	29
2.6.8 Visuell-konstruktive Fähigkeiten und nonverbales Gedächtnis.....	30

<b>3. Forschungsarbeiten</b> .....	<b>32</b>
<i>3.1 Vorstellung der ersten Originalarbeit</i> .....	<b>32</b>
<b>Neurocognitive functions in euthymic bipolar patients</b> .....	<b>34</b>
<i>3.1.1 Abstract</i> .....	34
<i>3.1.2 Introduction</i> .....	36
<i>3.1.3 Material and Methods</i> .....	37
<i>3.1.4 Results</i> .....	42
<i>3.1.5 Discussion</i> .....	51
<i>3.2 Vorstellung der Übersichtsarbeit</i> .....	<b>57</b>
<b>Do Euthymic Bipolar Patients Have Normal Cognitive Functioning?</b> .....	<b>59</b>
<i>3.2.1 Abstract</i> .....	59
<i>3.2.2 Introduction</i> .....	60
<i>3.2.3 Method</i> .....	60
<i>3.2.4 Results</i> .....	61
<i>3.2.5 Conclusion</i> .....	68
<i>3.3 Vorstellung der Meta-Analyse</i> .....	<b>70</b>
<b>The impact of residual mood symptoms and antipsychotic medication on verbal abilities in euthymic bipolar patients</b> .....	<b>72</b>
<i>3.3.1 Abstract</i> .....	72
<i>3.3.2 Introduction</i> .....	74
<i>3.3.3 Method</i> .....	75
<i>3.3.4 Results</i> .....	77
<i>3.3.5 Discussion</i> .....	89

## Inhaltsverzeichnis

---

<b>4. Diskussion .....</b>	<b>93</b>
<b>5. Zusammenfassung.....</b>	<b>102</b>
<b>6. Literaturverzeichnis.....</b>	<b>105</b>

**Verzeichnis der Tabellen**

Tabelle 1: Kriterien für eine Manische Episode nach DSM-IV..... 6

Tabelle 2: Kriterien für eine Gemischte Episode nach DSM-IV..... 7

Tabelle 3: Kriterien für eine Episode einer Major Depression nach DSM-IV..... 10

Tabelle 4: Kriterien für eine Hypomane Episode nach DSM-IV.....11

Tabelle 5: Taxonomie von Aufmerksamkeitsdimensionen gemäß Van Zomeren und Brouwer (1994) zit. n. Hartje & Poeck (2002)..... 20

Table 6: Comparison of demographical and clinical data for healthy controls (HC), the total sample of bipolar patients (BP) as well as patient subsamples with antipsychotics (AP) and without antipsychotic treatment (Non-AP); *p* values (two-tailed) based on ANOVA<sup>a</sup>, exact chi-square tests<sup>b</sup>, Fisher's exact test<sup>c</sup> or Freeman-Halton<sup>d</sup>..... 43

Table 7: Means ± standard deviations (M ± SD) of neuropsychological test scores for bipolar patients and healthy controls; *F* values, and levels of significance based on MANOVA..... 45

Table 8: Point-biserial correlations, and *p* values between neuropsychological test scores for bipolar patients and the current medication use. .... 47

Table 9: Observed means ± standard deviations of neuropsychological test scores for three groups; *F* and *p* values based on MANOVA..... 49

Table 10: Post-hoc comparisons, and levels of significance based on observed group means ± standard error of the three groups.....50

Table 11: Cognitive measures, number of participants, Hedges' *g*, and residual symptom scores for all studies included in the meta-analysis.....79



**Verzeichnis der Abbildungen**

Abbildung 1: Kosten für die Behandlung Bipolarer Patienten im Vergleich zu Unipolar Depressiven nach Stensland et al. (2007).....	4
Abbildung 2: Zusammenwirken der Hirnregionen zur Emotionsregulation bei affektiven Störungen nach Soares und Mann (1997).....	18
Abbildung 3: Deutsche Version des Stroop Test (Farbe-Wort-Interferenztest; FWIT, Bäumlner, 1985).....	22
Abbildung 4: Arbeitsgedächtnismodell nach Baddeley (2002).....	23
Abbildung 5: Ausgangskonfiguration und Zielkonfiguration einer TL-Aufgabe (zit. n. Renner, 2005).....	25
Abbildung 6: Proband bei der Bearbeitung der computergestützten Version des WCST.....	26
Figure 7: Antipsychotic treatment predicts substantial amounts of dispersion in effect sizes for cognitive speed, immediate recall, delayed recall, recognition, and digit span.....	86
Figure 8: Manic symptom scores predict substantial amounts of dispersion in effect sizes for verbal recognition memory.....	88
Figure 9: Depression scores predict substantial amounts of dispersion in effect sizes for cognitive speed and verbal fluency.....	89
Figure 10: Zusammenhang zwischen Dopaminspiegel und Performanz für unterschiedliche kognitive Aufgaben (nach Cools & Robbins, 2004). Die Verringerung oder Steigerung dopaminerger Verfügbarkeit kann in Abhängigkeit vom basalen Dopaminspiegel zu aufgabenspezifischenLeistungsveränderungen führen.....	97



### **1. Einleitung**

Die bipolare Störung ist eine psychische Erkrankung mit historisch weit zurückreichendem Bekanntheitsgrad. Schon im 1. Jahrhundert nach Christus vermutete der griechische Arzt Aretaeus von Kappadokien einen Zusammenhang zwischen melancholischen und manischen Zustandsbildern als Teil eines gemeinsamen Krankheitsbildes (Wormer, 2002). Der Psychiater Kraepelin beschrieb später das „manisch-depressive Irresein“ als affektive Erkrankung, die phasenweise auftritt und zwischen den akuten Episoden vollständig remittiert (Kraepelin, 1896). Die Forschung der letzten Jahre zeigt immer häufiger, dass Patienten mit dieser Diagnose nicht nur affektiv und während akuter Krankheitsepisoden betroffen sind, sondern auch in symptomfreien Phasen nicht immer zu einem kognitiven Leistungsniveau zurückfinden, das dem von Gesunden entspricht.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der neurokognitiven Leistungsfähigkeit von Patienten mit einer Bipolar I Erkrankung. Zunächst soll dieses Störungsbild beschrieben und in den klinischen Kontext eingeordnet werden. Anschließend werden die relevanten neuropsychologischen Funktionen vorgestellt und mit den Befunden zum Störungsbild in Verbindung gebracht. Auf die Darstellung der Testverfahren und neuropsychologischen Hintergründe folgen drei aktuelle Forschungsarbeiten zur Aufklärung der Effekte von Diagnose und Behandlung auf die kognitive Leistungsfähigkeit von Patienten mit einer Bipolar I Störung.

Eine erste Querschnittstudie untersucht das Ausmaß kognitiver Defizite bei bipolaren Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden. Im Anschluss daran gibt eine Übersichtsarbeit Aufschluss über den aktuellen Forschungsstand zu neuropsychologischen Befunden bei der Bipolaren Erkrankung. Eine dritte, meta-analytische Arbeit untersucht auf der Basis der Befunde der letzten Jahre den Einfluss verschiedener Moderatorvariablen auf

## Einleitung

---

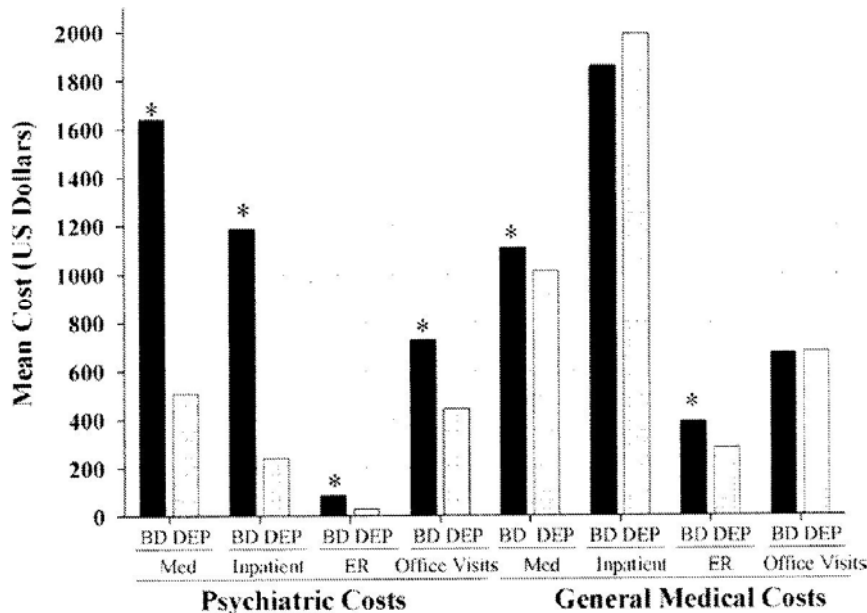
die kognitiven Leistungen euthymer bipolarer Patienten. Abschließend werden die Befunde dieser drei Studien in ihrer Bedeutsamkeit für Klinik und Forschung diskutiert.

## **2. Theoretischer Hintergrund**

### **2.1 Merkmale Bipolarer affektiver Störungen**

Bipolare Störungen, in der Vergangenheit meist bezeichnet als „manisch-depressive Erkrankungen“, beschreiben ein Krankheitsbild mit Phasen gedrückter (depressiver) Stimmungslage und mindestens einer Phase gehobener (hypomaner oder manischer) Stimmung im Verlauf (Laux, 2002, Saß, Wittchen & Zaudig, 1996). Nach Angaben von Saß et al. sind Männer und Frauen mit gleicher Häufigkeit betroffen, wobei das Ersterkrankungsalter im Durchschnitt zwischen 15 und 30 Jahren liegt. Die Lebenszeitprävalenz für bipolare Erkrankungen wird unter Einbeziehung der verschiedenen Verlaufsformen mit bis zu 5,5% beschrieben (Angst, 1995; Akiskal, Bourgeois, Angst, Post & Moller et al., 2000). Verglichen mit unipolaren depressiven Erkrankungen verursachen bipolare Störungen (Stensland, Jacobson & Nyhuis, 2007) erheblich höhere Kosten im US-amerikanischen Gesundheitssystem, sei es aufgrund wiederholter Hospitalisierungen, Notfallaufnahmen, Arztbesuche und nicht zuletzt wegen eines erhöhten Medikationsbedarfs.

**Abbildung 1: Kosten für die Behandlung Bipolarer Patienten im Vergleich zu Unipolar Depressiven nach Stensland et al. (2007)**



Für einen Großteil der Patienten beginnt die bipolare Erkrankung mit einer depressiven Episode (Faedda, Tondo & Baldesarini, 1993). In dieser Studie zum Krankheitsverlauf bipolarer Störungen traten im weiteren Verlauf bei den untersuchten Patienten akute hypo-/manische Phasen auf, die unbehandelt etwa 3 Monate anhielten. Die Autoren beschreiben eine Rezidivrate von 75% innerhalb von 5 Jahren und einen chronischen Verlauf bei etwa 40% der Patienten. Besonders ungünstig wirkten sich auf die Prognose eine prämorbid geringe berufliche Qualifikation, männliches Geschlecht, Substanzabhängigkeit und psychotische Symptome aus. Eine prospektive Studie von Kröber, Adam und Scheidt (1998) berichtet von einer Rehospitalisierungsrate von 48% innerhalb von 5 Jahren, Ursache hierfür war überwiegend eine manische Symptomatik. Dramatische Zahlen lieferte eine Langzeitstudie von Angst, Sellaro und Angst (1998), die 406 bipolare Patienten über 20 Jahre beobachtete und eine deutlich erhöhte Mortalität durch Suizide, Unfälle und kardiovaskuläre Erkrankungen im Vergleich zur Normalbevölkerung fand.

## **2.2 Verlaufsformen**

Das Diagnostische und Statistische Manual Psychischer Störungen (DSM-IV; Saß et al., 1996) unterscheidet vier Formen bipolarer Erkrankungen. Das Hauptunterscheidungsmerkmal ist hierbei hauptsächlich der Schweregrad der affektiven Symptome. Im Folgenden wird ein Überblick über die bekannten Formen der bipolaren Erkrankungen gegeben, wobei der Schwerpunkt auf die Bipolar I und Bipolar II Störung gelegt wird. Die Darstellung der Störungsbilder orientiert sich ausschließlich am DSM-IV, da dieses Diagnosesystem für die vorliegende empirische Arbeit verwendet wurde.

### ***2.2.1 Bipolar I Störung (296.xx)***

Voraussetzung für die Vergabe der Diagnose einer Bipolar I Störung ist das Vorliegen mindestens einer Manischen oder Gemischten Episode. Ein Großteil der Patienten berichtet auch über eine oder mehrere Episoden einer Major Depression im Verlauf der Erkrankung. Die Kriterien für eine Manische und eine Gemischte Episode nach DSM-IV können den folgenden Übersichtstabellen entnommen werden.

**Tabelle 1: Kriterien für eine Manische Episode nach DSM-IV**

Kriterien für eine Manische Episode
A. Eine mindestens einwöchige (bei Hospitalisierung auch kürzere), abgegrenzte Periode mit abnorm und anhaltend gehobener, expansiver oder reizbarer Stimmung.
B. Während der Periode der Stimmungsveränderung bestehen mindestens drei (bei nur reizbarer Stimmung mindestens vier) der folgenden Symptome in einem deutlichen Ausmaß: (1) Übersteigertes Selbstwertgefühl oder Größenideen. (2) Vermindertes Schlafbedürfnis (z. B. fühlt sich nach nur drei Stunden Schlaf ausgeruht). (3) Vermehrte Gesprächigkeit oder Rededrang. (4) Ideenflucht oder subjektives Gefühl des Gedankenrasens. (5) Erhöhte Ablenkbarkeit (Aufmerksamkeit wird zu leicht auf irrelevante äußere Reize gelenkt). (6) Gesteigerte Betriebsamkeit (im sozialen, beruflichen, schulischen oder sexuellen Bereich) oder psychomotorische Unruhe. (7) Übermäßige Beschäftigung mit angenehmen Aktivitäten, die mit hoher Wahrscheinlichkeit unangenehme Konsequenzen nach sich ziehen (z. B. ungezügelt einkaufen, sexuelle Eskapaden, törichte geschäftliche Investitionen).
C. Die Symptome erfüllen nicht die Kriterien einer Gemischten Episode.
D. Die Affektive Störung ist schwer genug, um eine deutliche Beeinträchtigung der beruflichen Leistungsfähigkeit oder der üblichen sozialen Aktivitäten oder Beziehungen zu verursachen oder eine Hospitalisierung zur Abwendung von Selbst- oder Fremdgefährdung erforderlich zu machen oder es sind psychotische Symptome vorhanden.
E. Die Symptome gehen nicht auf die direkte körperliche Wirkung einer Substanz (z. B. Droge, Medikament, sonstige Behandlungen) oder eines medizinischen Krankheitsfaktors (z. B. Hyperthyreose) zurück.
<b>Beachte:</b> Manieähnliche Episoden, die eindeutig auf somatische antidepressive Behandlung (z. B. Medikamente, Elektrokrampftherapie, Lichttherapie) zurückzuführen sind, sollten nicht als Bipolar I Störung diagnostiziert werden.



**Tabelle 2: Kriterien für eine Gemischte Episode nach DSM-IV**

Kriterien für eine Gemischte Episode
A. Die Kriterien für sowohl eine Manische Episode als auch eine Episode einer Major Depression sind, mit Ausnahme des Zeitkriteriums, fast täglich über einen mindestens einwöchigen Zeitraum erfüllt.
B. Die Stimmungsveränderung ist schwer genug, um eine deutliche Beeinträchtigung der beruflichen Funktionsfähigkeit, der sozialen Aktivität oder der zwischenmenschlichen Beziehungen zu verursachen oder eine Hospitalisierung wegen Selbst- oder Fremdgefährdung notwendig zu machen, oder es bestehen psychotische Symptome.
C. Die Symptome gehen nicht auf die direkte körperliche Wirkung einer Substanz (z. B. Droge, Medikament oder andere Therapie) oder eines medizinischen Krankheitsfaktors zurück.
<b>Beachte:</b> Episoden, die Gemischten Episoden ähneln, aber eindeutig durch eine somatische antidepressive Behandlung (Medikation, Elektrokrampftherapie, Lichttherapie) ausgelöst wurden, werden nicht einer Bipolar I Störung zugerechnet.

Wichtig ist vor allem die Abgrenzung zur Schizoaffectiven Störung, Schizophrenie, Schizophrenieformen Störung, Wahnhafte Störung und Nicht Näher Bezeichneten Psychotischen Störung. Die Lebenszeitsprävalenz für eine Bipolar I Störung wird übereinstimmend mit etwa 0,4% bis 1,6% angegeben, wobei biologische Verwandte ersten Grades eine Erkrankungsrate von 4 bis 24% aufweisen können. Die Bipolar I Störung wird zumeist als schwerste Verlaufsform der Erkrankung angesehen, wobei es Hinweise gibt, dass die psychosoziale Beeinträchtigung von Patienten mit Bipolar II Erkrankung vergleichbar hoch sein kann (Ruggero, Chelminski, Young & Zimmerman, 2007). Besonders schwerwiegende Konsequenzen für Betroffene können gewalttätige und enthemmte Verhaltensweisen während Manischer Episoden nach sich ziehen. Schulisches und berufliches Versagen, Gesetzeskonflikte, Scheidungen und finanzielle Notlagen stellen auch nach Abklingen der Akutsymptome hohe Anforderungen an die Copingfertigkeiten der Patienten und ihrer Angehörigen. So ist die Rate der vollendeten Suizide in dieser Patientengruppe mit 10% bis 15% relativ hoch (DSM-IV; Saß et al., 1996). Im Normalfall zeigt die Bipolar I Störung einen rezidivierenden Verlauf mit durchschnittlich vier Krankheitsepisoden innerhalb von 10 Jahren (ohne Phasenprophylaxe). Die symptomfreien Intervalle verkürzen sich mit

zunehmendem Lebensalter. Obwohl für einen Großteil der Betroffenen angenommen wird, dass die Leistungsfähigkeit im symptomfreien Intervall wiederhergestellt werden kann, leidet etwa ein Drittel der Patienten unter persistierenden Stimmungsschwankungen und psychosozialen Problemen. Stimmungsinkongruente psychotische Symptome verringern die Wahrscheinlichkeit einer vollständigen Remission (DSM-IV; Saß et al., 1996).

Bei der Vergabe einer Bipolar I Diagnose unterscheidet man je nach der aktuellsten Krankheitsperiode zwischen folgenden Kodierungsmöglichkeiten:

- **Bipolar I Störung, Einzelne Manische Episode (296.0x)**
- **Bipolar I Störung, Letzte Episode Hypoman (296.40)**
- **Bipolar I Störung, Letzte Episode Manisch (296.4x)**
- **Bipolar I Störung, Letzte Episode Gemischt (296.6x)**
- **Bipolar I Störung, Letzte Episode Depressiv (296.5x)**
- **Bipolar I Störung, Letzte Episode Unspezifisch (296.7)**

Zusätzlich kann für die aktuelle oder letzte Episode der Schweregrad kodiert werden. Man unterscheidet hier zwischen *Leicht*, *Mittelschwer*, *Schwer ohne Psychotische Merkmale* oder *Schwer mit Psychotischen Merkmalen*. Darüber hinaus kann auch der Remissionsgrad (*Teilremittiert*, *Vollremittiert*) angegeben werden. Für den Langzeitverlauf existiert die Zusatzkodierung *Mit* bzw. *Ohne Vollremission im Intervall*. Ähnlich wie bei unipolaren affektiven Erkrankungen kann bei der Diagnose der Bipolar I Störung vermerkt werden, ob ein *Saisonales Muster* für depressive Episoden vorliegt oder *Katatone Merkmale*, *Postpartaler Beginn*, *Melancholische Merkmale* sowie *Atypische Merkmale* (während depressiver Phasen) vorhanden sind. Falls die letzte Episode eine Major Depression ist, ist auch die Zusatzcodierung *Chronisch* möglich. Treten mindestens vier Krankheitsperioden im

Laufe eines Jahres auf, spricht man von *Rapid Cycling*. Dieses Muster kommt bei 5 bis 15% der Erkrankten vor.

### **2.2.2 Bipolar II Störung (296.89)**

Die Bipolar II Störung kann diagnostiziert werden, wenn mindestens eine Episode einer Major Depression und mindestens eine Hypomane Episode aufgetreten sind. Die Kriterien für beide Krankheitsepisoden nach DSM-IV sind in den folgenden Übersichtstabellen dargestellt.

**Tabelle 3: Kriterien für eine Episode einer Major Depression nach DSM-IV**

Kriterien für eine Episode einer Major Depression
<p>A. Mindestens fünf der folgenden Symptome bestehen während derselben Zwei-Wochen-Periode und stellen eine Änderung gegenüber der vorher bestehenden Leistungsfähigkeit dar; mindestens eines der Symptome ist entweder (1) Depressive Verstimmung oder (2) Verlust an Interesse oder Freude.</p> <p><b>Beachte:</b> Auszuschließen sind Symptome, die eindeutig durch einen medizinischen Krankheitsfaktor, stimmungsinkongruenten Wahn oder Halluzinationen bedingt sind.</p>
<p>1. Depressive Verstimmung an fast allen Tagen, für die meiste Zeit des Tages, vom Betroffenen selbst berichtet (z. B. fühlt sich traurig oder leer) oder von anderen beobachtet (z. B. erscheint den Tränen nahe). (<b>Beachte:</b> kann bei Kindern und Jugendlichen auch reizbare Verstimmung sein).</p>
<p>2. Deutlich vermindertes Interesse oder Freude an allen oder fast allen Aktivitäten, an fast allen Tagen, für die meiste Zeit des Tages (entweder nach subjektivem Ermessen oder von anderen beobachtet).</p>
<p>3. Deutlicher Gewichtsverlust ohne Diät; oder Gewichtszunahme (mehr als 5% des Körpergewichtes in einem Monat); oder verminderter oder gesteigerter Appetit an fast allen Tagen. <b>Beachte:</b> Bei Kindern ist das Ausbleiben der zu erwartenden Gewichtszunahme zu berücksichtigen.</p>
<p>4. Schlaflosigkeit oder vermehrter Schlaf an fast allen Tagen.</p>
<p>5. Psychomotorische Unruhe oder Verlangsamung an fast allen Tagen (durch andere beobachtbar, nicht nur das subjektive Gefühl von Rastlosigkeit oder Verlangsamung).</p>
<p>6. Müdigkeit oder Energieverlust an fast allen Tagen.</p>
<p>7. Gefühle von Wertlosigkeit oder übermäßige oder unangemessene Schuldgefühle (die auch wahnhaftes Ausmaß annehmen können) an fast allen Tagen (nicht nur Selbstvorwürfe oder Schuldgefühle wegen des Krankseins).</p>
<p>8. Verminderte Fähigkeit zu denken oder sich zu konzentrieren oder verringerte Entscheidungsfähigkeit an fast allen Tagen (entweder nach subjektivem Ermessen oder von anderen beobachtet).</p>
<p>9. Wiederkehrende Gedanken an den Tod (nicht nur Angst vor dem Sterben), wiederkehrende Suizidvorstellungen ohne genauen Plan, tatsächlicher Suizidversuch oder genaue Planung eines Suizids.</p>
<p>B. Die Symptome erfüllen nicht die Kriterien einer Gemischten Episode.</p>
<p>C. Die Symptome verursachen in klinisch bedeutsamer Weise Leiden oder Beeinträchtigungen in sozialen, beruflichen oder anderen wichtigen Funktionsbereichen.</p>
<p>D. Die Symptome gehen nicht auf die direkte körperliche Wirkung einer Substanz (z. B. Droge, Medikament) oder eines medizinischen Krankheitsfaktors (z. B. Hypothyreose) zurück.</p>
<p>E. Die Symptome können nicht besser durch Einfache Trauer erklärt werden, d. h. nach dem Verlust einer geliebten Person dauern die Symptome länger als zwei Monate an oder sie sind durch deutliche Funktionsbeeinträchtigungen, krankhafte Wertlosigkeitsvorstellungen, Suizidgedanken, psychotische Symptome oder psychomotorische Verlangsamung charakterisiert.</p>

**Tabelle 4: Kriterien für eine Hypomane Episode nach DSM-IV**

Kriterien für eine Hypomane Episode	
A.	Eine umschriebene Zeitspanne von mindestens vier Tagen mit anhaltend gehobener, expansiver oder reizbarer Stimmung, die sich deutlich von der normalen, nicht-depressiven Stimmungslage unterscheidet.
B.	Während der Phase der Stimmungsveränderung bestehen dauerhaft mindestens drei der folgenden Symptome in deutlicher Ausprägung (bei nur reizbarer Stimmung mindestens vier): <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) erhöhtes Selbstwertgefühl oder Größenideen,</li> <li>(2) verringertes Schlafbedürfnis (z. B. fühlt sich nach nur drei Stunden Schlaf erholt),</li> <li>(3) vermehrte Gesprächigkeit oder Rededrang,</li> <li>(4) Ideenflucht oder subjektives Gefühl des Gedankenrasens,</li> <li>(5) vermehrte Ablenkbarkeit (Aufmerksamkeit wird zu leicht auf irrelevante Außenreize gelenkt),</li> <li>(6) gesteigerte Betriebsamkeit (im sozialen, beruflichen, schulischen oder sexuellen Bereich) oder psychomotorische Unruhe,</li> <li>(7) übermäßige Beschäftigung mit vermeintlich angenehmen Aktivitäten, die mit hoher Wahrscheinlichkeit negative Konsequenzen nach sich ziehen (wie unkontrollierte Einkaufstouren, sexuelle Eskapaden oder törichte geschäftliche Investitionen).</li> </ol>
C.	Die Episode geht mit einer eindeutigen und für den Betroffenen uncharakteristischen Veränderung im Verhalten und in der Leistung im Vergleich zu symptomfreien Zeiten einher.
D.	Stimmungsveränderungen und Funktionsbeeinträchtigungen sind für andere beobachtbar.
E.	Die Episode ist nicht schwer genug, um deutliche soziale oder berufliche Funktionsbeeinträchtigungen zu verursachen oder eine Hospitalisierung erforderlich werden zu lassen, und es bestehen keine psychotischen Symptome.
F.	Die Symptome gehen nicht auf die direkte körperliche Wirkung einer Substanz (z. B. Droge, Medikament oder andere Therapie) oder eines medizinischen Krankheitsfaktors zurück.
<b>Beachte:</b> Hypomanieähnliche Episoden, die eindeutig durch eine antidepressive Behandlung (wie Medikamente, Elektrokrampftherapie, Lichttherapie) ausgelöst wurden, werden nicht zur Diagnose einer Bipolar II Störung herangezogen.	

Es darf keine Manische oder Gemischte Episode in der Anamnese aufgetreten sein, und ähnlich wie bei der Bipolar I Störung sollten die Symptome nicht besser durch eine Störung aus dem psychotischen Spektrum erklärt werden können. Typisch ist ein Verlauf mit wiederkehrenden depressiven Episoden, wobei Hypomane Symptome von den Betroffenen nicht immer direkt wahrgenommen werden. Für das soziale Umfeld der Betroffenen ist die hypomane Verhaltensveränderung jedoch deutlich zu erkennen und führt auch hier zu psychosozialen Folgeproblemen wie Beziehungsabbrüchen, beruflichen Problemen oder

Substanzmissbrauch. Die Suizidgefahr wird wie bei der Bipolar I Störung mit 10% bis 15% angegeben (DSM-IV; Saß et al., 1996). Die Wahrscheinlichkeit, im Laufe seines Lebens an einer Bipolar II Störung zu erkranken, liegt in der Allgemeinbevölkerung bei etwa 0,5%. Ähnlich wie bei der Bipolar I Störung, leiden 5 bis 15% der Patienten unter *Rapid Cycling*, und die symptomfreien Intervalle verkürzen sich tendenziell mit zunehmendem Lebensalter. Man geht davon aus, dass die Wiederherstellung der Leistungsfähigkeit bei Bipolar II Patienten überwiegend gegeben ist. Nur für 15% der Betroffenen bleiben Stimmungsschwankungen und psychosoziale Schwierigkeiten bestehen. Ein Anteil von 5 bis 15% der Patienten entwickelt im Fünfjahreszeitraum eine Manische Episode, was die Korrektur der Diagnose in eine Bipolar I Störung nötig macht. Es stehen für die Diagnose einer Bipolar II Störung dieselben Zusatzkodierungen wie für die Bipolar I Störung zur Verfügung (siehe oben).

### **2.2.3 Zylothyme Störung (301.13)**

Liegen zahlreiche Phasen mit hypomanen oder depressiven Symptomen vor, die nicht die Kriterien einer Major Depression, Manischen oder Gemischten Episode erfüllen, kann eine Zylothyme Störung diagnostiziert werden. Dieses Störungsbild zeigt einen chronisch fluktuierenden Verlauf und beginnt meist schon im frühen Lebensalter. Es darf in einem Zweijahreszeitraum kein symptomfreies Intervall von mehr als zweimonatiger Dauer vorkommen, und insbesondere in den ersten zwei Jahren der Störung keine Episode einer Major Depression und keine Manische oder Gemischte Episode. Treten ausgeprägte affektive Episoden nach den ersten zwei Erkrankungsjahren auf, kann die Zusatzdiagnose einer Bipolar I Störung (bei Manischen oder Gemischten Episoden) oder Bipolar II Störung (bei Major Depression) gestellt werden. Die Lebenszeitprävalenz in der Allgemeinbevölkerung beträgt 0,4 bis 1%. Zur korrekten Diagnosestellung sollte der direkte Einfluss medizinischer

Krankheitsfaktoren und Substanzen ausgeschlossen werden, ebenso dürfen die Symptome nicht besser durch eine psychotische Erkrankung erklärt werden.

#### ***2.2.4 Nicht Näher Bezeichnete Bipolare Störung (296.80)***

Erfüllt das klinische Zustandsbild nicht die Kriterien für eine der genannten bipolaren Erkrankungen, führt jedoch zu bedeutsamem Leiden oder Funktionsbeeinträchtigungen, kann eine Nicht Näher Bezeichnete Bipolare Störung diagnostiziert werden. Diese Diagnose kann beispielsweise Bipolare Störungen beschreiben, bei denen das Zeitkriterium für die Krankheitsepisoden nicht erfüllt ist oder aber nicht geklärt werden kann, ob eine Substanz oder ein medizinischer Krankheitsfaktor die Symptome verursacht hat. Auch wenn Manische oder Gemischte Episoden ein psychotisches Krankheitsbild überlagern oder rezidivierende Hypomane Episoden ohne dazwischenliegende depressive Symptomatik auftreten, ist diese Diagnose zu vergeben.

#### ***2.2.5 Bipolar III und IV***

Akiskal et al. (2000) schlugen für eine weitere Differenzierung bipolarer Erscheinungsbilder eine zusätzliche Unterteilung in Bipolar III (rezidivierende Depression mit hyperthymem Temperament) und Bipolar IV (rezidivierende Depression mit bipolarer Familienanamnese) vor. Diese Varianten haben sich jedoch bisher nicht im klinischen Kontext durchgesetzt.

### **2.3 Behandlung**

Bei der Behandlung der bipolaren Erkrankungen sollte phasenspezifisch zwischen Akutbehandlung, Erhaltungstherapie und Prophylaxe unterschieden werden. Eine

medikamentöse Behandlung steht nach wie vor im Vordergrund der Therapieansätze, auch wenn zunehmend psychotherapeutische Verfahren (Frank, 1994; Schaub, Bernhard & Gauck, 2004), soziotherapeutische Maßnahmen und Angebote für Angehörige (Miklowitz & Goldstein, 1997) an Bedeutung gewinnen. Ziel der Akutbehandlung (nach Schaub et al., 2004) ist die Linderung akuter manischer oder depressiver Symptome, was den Einsatz von Stimmungsstabilisierern zusammen mit Antidepressiva, Antipsychotika (meist hochpotente Antipsychotika wie Haloperidol) und ggf. Schlaf- und Beruhigungsmitteln erforderlich machen kann. In der Erhaltungstherapie soll eine Stabilisierung des Patienten erfolgen und einem direkten Rückfall vorgebeugt werden. Hierfür gewinnen stimmungsstabilisierende Medikamente an Bedeutung, jedoch kann ein fortgesetzter Einsatz von Antidepressiva (typischerweise SSRI, Trizyklika, SSNRI, MAO-Hemmer) sinnvoll sein. Für die Phasenprophylaxe sollten hauptsächlich Stimmungsstabilisierer (beispielsweise Lithium, Carbamazepin, Valproinsäure, Lamotrigin) eingesetzt werden. Es gibt Befunde, die insbesondere zur Vorbeugung manischer Episoden eine zusätzliche Dauerbehandlung mit Antipsychotika befürworten (Bridle et al., 2004), so dass für viele Patienten eine Mehrfachmedikation wahrscheinlich geworden ist.

### **2.4 Strukturelle Hirnveränderungen Bipolarer Patienten**

Seit über 25 Jahren nutzt die Forschung die Möglichkeiten bildgebender Verfahren, um strukturelle Auffälligkeiten des Gehirns im Rahmen verschiedener Erkrankungen sichtbar zu machen. Ein großes Problem bei der Erforschung bipolarer Erkrankungen ist die Fülle an inkonsistenten Befunden (Scherk, Reith & Falkai, 2004), die bislang nur ansatzweise erklärt werden können. So gibt es in einigen Studien Hinweise auf eine signifikante Vergrößerung (Altshuler et al., 2000; Strakowski et al., 1999) oder aber Verkleinerung der Amygdala bei (vor allem jüngeren) bipolaren Patienten (Blumberg et al., 2003; Chang et al., 2005). Im



Tierversuch ließ sich ein neurotropher Effekt von Lithium nachweisen (Fukomoto, Morinobu, Okamoto, Kagaya & Yamawaki, 2001), der zur Erklärung eines vergrößerten Volumens der grauen Substanz nach Lithiumgabe beim Menschen (Moore et al., 2000, Sassi et al., 2002) herangezogen wird. Gestützt wird diese Annahme durch meta-analytische Befunde von Kempton, Geddes, Ettinger, Williams und Grasby (2008), die über mehrere Studien hinweg einen positiven Zusammenhang zwischen dem Gesamtvolumen der grauen Substanz und dem Anteil der mit Lithium behandelten bipolaren Patienten berichteten. Insgesamt spricht ein Großteil der Befunde dafür, dass keine bedeutsame Veränderung im Gesamtvolumen der grauen Substanz bei bipolaren Patienten anzunehmen ist (Brambilla et al., 2001; Schlaepfer et al., 1994; Zipursky et al., 1997).

Vergleichbar widersprüchlich zeigten sich Untersuchungsergebnisse zum Volumen des Hippocampus und Thalamus (Beyer et al., 2004; Dupont et al., 1995; Frazier et al., 2005), wobei das unterschiedliche Alter der Patientenstichproben ein wichtiger Einflussfaktor sein könnte. Haldane und Frangou (2004) kommen zu dem Schluss, dass die aktuelle Befundlage eher für eine gestörte Informationsweiterleitung als für eine Volumenveränderung des Hippocampus spricht. Darüber hinaus gibt es Anhaltspunkte für einen differenziellen Einfluss der Familienanamnese affektiver Störungen auf die strukturellen Besonderheiten des Gehirns bipolarer Patienten (Hajek, Carrey & Alda, 2005).

Gogtay et al. (2007) gelang eine erste prospektive Studie mit einer sehr kleinen Anzahl (n = 9) pädiatrischer männlicher Patienten, die vor und nach dem Ausbruch einer Bipolar I Störung mit psychotischen Merkmalen mittels Magnetresonanztomographie (MRT) untersucht wurden. Verglichen mit 18 gesunden Kontrollprobanden zeigte sich für die Bipolar I Patienten ein verändertes Muster der kortikalen Entwicklung mit einer linkslateralen Zunahme im temporalen, orbitofrontalen und ventrolateralen präfrontalen Cortex in den Jahren nach der ersten Manischen Episode. Gleichzeitig war ein Verlust an Volumen der grauen Substanz in der rechten Hemisphäre (temporal und orbitofrontal) zu beobachten. Es

kam bilateral zu einer Volumenreduktionen im cingulären Cortex. Da in einigen Hirnarealen vor Ausbruch der Manie ein geringeres Volumen der grauen Substanz im Vergleich zur Kontrollgruppe vorlag, jedoch nach Ausbruch der Manie eine Vergrößerung dieser Volumina stattfand, könnten widersprüchliche Ergebnisse in Querschnittstudien auf die unterschiedlich lange Zeitdauer seit der ersten Manischen Phase der Patienten zurückzuführen sein (Gogtay et al., 2007). Ein reduziertes Volumen des linken präfrontalen Cortex, des subgenualen präfrontalen Cortex und des anterioren Cingulums entspricht auch weitgehend den Ergebnissen einer Übersichtsarbeit von Haldane und Frangou (2004), die jedoch ebenfalls auf eine äußerst heterogene Befundlage hinweisen.

Eine Meta-Analyse über 98 bildgebende Studien zu strukturellen Hirnveränderungen bipolarer Patienten (Kempton et al., 2008) konnte von 47 mehrfach untersuchten Regionen lediglich ein vergrößertes Volumen der lateralen Ventrikel, die vermehrte Häufigkeit von verändertem Gewebe (Signalhyperintensitäten im MRT), Läsionen in der weißen Substanz (deep white matter hyperintensities) und rechtshemisphärischen Gewebeveränderungen bei Bipolaren Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden sicher bestätigen. Hierbei ergaben sich Hinweise auf einen Publikationsbias zugunsten der positiven Befunde zu allgemeinen Gewebeveränderungen und rechtshemisphärischen Gewebeveränderungen. Läsionen der weißen Substanz, interpretiert als Zeichen vaskulär bedingter degenerativer Prozesse (Haldane & Frangou, 2004), wurden für bipolare Patienten jeder Altersstufe nachgewiesen (Adler et al., 2007; Altshuler et al., 1995; Lyoo, Lee, Jung, Noam & Renshaw, 2002; Pillai et al., 2002). Allerdings gibt es sehr widersprüchliche Befunde für einen Zusammenhang dieser Läsionen mit der kognitiven Leistungsfähigkeit bipolarer Patienten (Dupont et al., 1995; Krabbendam et al., 2000).

### **2.5 Funktionelle Hirnveränderungen Bipolarer Patienten**

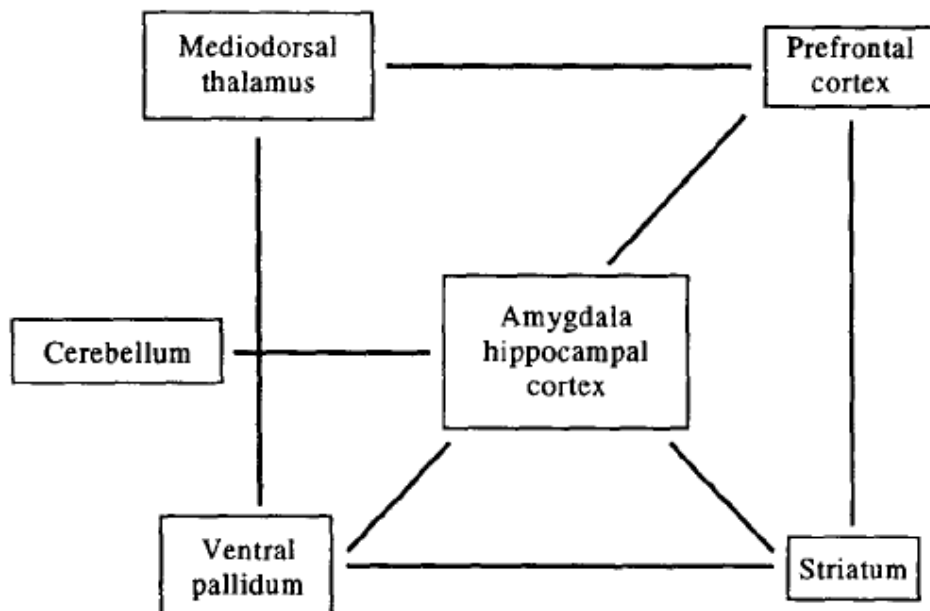
Inzwischen existiert eine Reihe von Befunden zu hirnfunktionellen Auffälligkeiten bipolarer Patienten während der Bearbeitung kognitiver Aufgaben (Clark et al., 2007; Yurgelun-Todd & Ross, 2006). An dieser Stelle soll nicht auf phasenspezifische Veränderungen, sondern vielmehr auf Untersuchungen an Patienten während ausgeglichener, euthymer Phasen eingegangen werden. Häufig wurde der Stroop Test (Stroop, 1935) in Studien unter Verwendung der funktionellen Magnetresonanztomografie eingesetzt. Der Stroop Test, ein Verfahren zur Erhebung der kognitiven Interferenzanfälligkeit, wird im folgenden Abschnitt „Relevante neuropsychologische Funktionsbereiche“ unter „Exekutive Funktionen“ vorgestellt. In einer fMRI Studie konnte nachgewiesen werden, dass das Signal im anterioren Cingulum, welches bei gesunden Probanden während der Bearbeitung der inkongruenten Versuchsbedingung des Stroop Tests auftritt (Gruber, Rogowska, Holcomb Soraci & Yurgelun-Todd, 2002), bei euthymer bipolaren Patienten nur reduziert in Erscheinung trat (Gruber, Rogowska & Yurgelun-Todd, 2004). Oftmals wurde diese Beobachtung als Hinweis auf eine defizitäre Einbeziehung des präfrontalen Kortex während exekutiver Kontrollprozesse interpretiert (Kronhaus et al., 2006; Matsuo, Kato & Kato, 2002; Monks et al., 2004). Darüber hinaus wurde bei bipolaren Patienten sowohl während manischer und depressiver als auch remittierter Phasen eine Minderaktivierung im orbitalen und medialen PFC bei der Bearbeitung der Inkongruenzbedingung des Stroop Tests nachgewiesen (Blumberg et al., 2003; Kronhaus et al., 2006; Monks et al., 2004). Es konnten auch Auffälligkeiten in der Aktivierung limbischer Strukturen bei euthymer Patienten mit Bipolarer Störung gezeigt werden. Eine erhöhte subkortikale Aktivierung im limbischen System wurde sowohl bei emotional bedeutsamen Aufgaben wie der Erkennung von emotionalen Gesichtsausdrücken nachgewiesen (Blumberg et al., 2005; Yurgelun-Todd et al., 2000) als auch bei nicht-emotionalen Aufgaben wie Daueraufmerksamkeitstests (Strakowski,

Adler, Holland, Mills & DelBello, 2004) oder Reaktionszeitaufgaben (Berns, Martin & Proper, 2002)<sup>1</sup>.

Insgesamt weisen auch einige Studien darauf hin, dass Bipolare Patienten auf andere Hirnregionen bei der Bearbeitung von kognitiver Aufgaben zurückgreifen als gesunde Probanden, wobei diese Veränderungen zumeist nicht mit einer schlechteren Testleistung einhergingen (Lagopoulos, Ivanovski & Malhi, 2007; Wessa et al., 2007).

Basierend auf dem Modell nach Soares und Mann (1997), welches ein Zusammenwirken von Hirnregionen zur Gefühlsregulation bei affektiven Erkrankungen zusammenfasst, wurden teilweise Erklärungsmodelle für neuropsychologische Auffälligkeiten hergeleitet.

**Abbildung 2: Zusammenwirken der Hirnregionen zur Emotionsregulation bei affektiven Störungen nach Soares und Mann (1997)**



---

<sup>1</sup> Dass es sich hierbei um eine dysfunktionale Hyperaktivierung handelt, zeigte in anderem Kontext eine Untersuchung von (Kauer-Sant'Anna et al., 2008). Bipolare Patienten schätzten den emotionalen Gehalt einer hoch- vs. niedrig-emotional geschilderten Erzählung stets höher ein als gesunde Kontrollprobanden, ohne jedoch von der für Gesunde typischen Verbesserung der Gedächtnisleistung für emotionales Material profitieren zu können.

## **2.6 Neuropsychologische Befunde Bipolarer Patienten**

Die Erkenntnisse zu neuropsychologischen Auffälligkeiten bipolarer Patienten werden in den drei folgenden Publikationen eingehend erläutert. Daher wird an dieser Stelle auf einen umfassenden Überblick der Vorbefunde bewusst verzichtet. Dennoch sollen einleitend die zentralen Funktionsbereiche vorgestellt werden, die im Zusammenhang mit bipolaren Störungsbildern untersucht wurden.

### **2.6.1 Exekutive Funktionen**

Mit dem Sammelbegriff der *exekutiven Funktionen* werden kognitive Prozesse beschrieben, die komplexe Planungs- und Kontrollfunktionen umfassen. Dazu gehören Aufmerksamkeitssteuerung und Inhibitionsprozesse, Organisation von Abläufen, Planung von Handlungsschritten, Überwachungs- und Kodierungsprozesse (Matthes von Cramon & von Cramon, 2000; Smith & Jonides, 1999). Durch die Vielzahl der hierunter subsumierten Funktionsbereiche kann der klinisch gebräuchliche Begriff des „Dysexekutiven Syndroms“ interindividuell verschiedene Symptomkonstellationen bezeichnen (Hartje & Poeck, 2002). Obwohl dem präfrontalen Kortex (PFC) eine zentrale Rolle in der neuronalen Repräsentation exekutiver Funktionen zugesprochen wird (Burgess, 2000; Fuster, 1997), treten exekutive Störungen auch nach der Schädigung anderer kortikaler und subkortikaler Areale wie des medialen Thalamus, Nucleus caudatus oder Globus pallidus auf (Hartje & Poeck, 2002). Im Folgenden soll ein Überblick über die wichtigsten exekutiven Funktionen mit ihren neuropsychologischen und testpsychologischen Hintergründen gegeben werden.

**2.6.2 Aufmerksamkeit**

Die menschlichen Aufmerksamkeitsfunktionen beinhalten mindestens vier verschiedene Teilbereiche (Posner & Boies, 1971; Posner & Rafal, 1987; Van Zomeren & Brouwer, 1994; Van Zomeren, Brouwer & Deelman, 1984). Man unterscheidet Prozesse zur Aufmerksamkeitsaktivierung (Alertness), Daueraufmerksamkeit (sustained attention), selektive Aufmerksamkeit (selective attention) und geteilte Aufmerksamkeit (divided attention). Van Zomeren und Brouwer (1994) beschreiben Aufmerksamkeitsprozesse auf den zwei Dimensionen Intensität und Selektivität.

**Tabelle 5: Taxonomie von Aufmerksamkeitsdimensionen gemäß Van Zomeren und Brouwer (1994) zit. n. Hartje & Poeck (2002)**

Dimension	Bereich	Paradigma	Funktionales Netzwerk
Intensität	Alertness (Intrinsisch, Tonisch, Phasisch)	Einfache visuelle oder auditive Reaktionsaufgaben, mit/ohne Warnreiz	Hirnstammanteil der Formatio reticularis, v.a. noradrenerge Kerngebiete, dorsolateraler PFC und inferiorer parietaler Kortex der rechten Hemisphäre, intralaminare und retikuläre Thalamuskern, anteriorer Anteil des Gyrus cinguli
	Daueraufmerksamkeit	Lang andauernde einfache Signalentdeckungsaufgaben, hoher Anteil relevanter Stimuli	
	Vigilanz	Lang andauernde monotone Signalentdeckungsaufgaben, niedriger Anteil relevanter Stimuli	
Selektivität	Selektive Aufmerksamkeit	Wahl-Reaktions-Aufgaben, Aufgaben mit Störreizen zur Distraction	Inferiorer frontaler Kortex, v.a. der linken Hemisphäre, frontothalamische Verbindungen zum Nucleus reticularis anteriores Cingulum (?)
	Wechsel des Aufmerksamkeitsfokus, visuell-räumliche selektive Aufmerksamkeit	Aufgaben, die den räumlichen Wechsel der Aufmerksamkeitsfokus verlangen	Inferiorer Parietalkortex (disengage) Colliculi superiores (shift) Posterior-lateraler Thalamus, v.a. Pulvinar (engage)
	Geteilte Aufmerksamkeit	Aufgaben, die eine Aufmerksamkeitsverteilung auf mehrere Informationskanäle erfordern, Aufgaben zur Erfassung der kognitiven Flexibilität	Bilateraler PFC, vordere Abschnitte des Cingulums

Frontale Anteile der linken Hemisphäre spielen eine wichtige Rolle für die Selektivität der Aufmerksamkeit, vor allem wenn schnelle Entscheidungsprozesse gefordert sind (Bisiach, Mini, Sterzi & Vallar, 1982; Jansen, Sturm & Willmes, 1992; Sturm & Büssing, 1986). Die Fähigkeiten zur Ausrichtung und Aufrechterhaltung der Aufmerksamkeit scheinen überwiegend in der rechten Hirnhälfte lokalisiert zu sein (Heilman & van den Abell, 1980; Pardo, Fox & Raichle, 1991; Sturm, Reul & Willmes, 1989). So führten rechtshemisphärische Hirnschädigungen (Howes & Boller, 1975; Sturm & Büssing, 1986) sowie Läsionen der *Formatio reticularis* (Mesulam, 1985) zu Störungen der Vigilanz, der phasischen Alertness und der Daueraufmerksamkeit (Hartje & Poeck, 2002). Stuss und Benson (1986) schlugen ein fronto-thalamisches Gating-System zur Aufmerksamkeitsaktivierung vor, welches sich auch für die Aufrechterhaltung der Aufmerksamkeit als relevant erwiesen hat (Paus et al., 1997). Nach diesem Modell steuert das anteriore Cingulum zusammen mit dem dorsolateralen PFC über den Nucleus reticularis des Thalamus die Aufmerksamkeitsprozesse. Als maßgeblich für die Bereitstellung der Aktivierung werden noradrenerge Projektionen aus dem Locus coeruleus zum Frontalhirn angenommen (Posner & Petersen, 1990). Der Nucleus reticularis leitet unter Berücksichtigung der frontalen Informationen selektiv nur die aufgabenrelevanten Aktivierungen weiter (Birbaumer & Schmidt, 1996). So können Störungen innerhalb dieses Systems zu erhöhter Ablenkbarkeit führen (Hartje & Poeck, 2002).

Bei bipolaren Patienten wurde vor allem die Daueraufmerksamkeit mittels des Continuous Performance Test (CPT; Beck, Bransome, Mirsky, Rosvold & Sarason, 1956) sowie die Interferenzanfälligkeit als Teilaspekt selektiver Aufmerksamkeitsprozesse (Stroop Test; Stroop, 1935) untersucht.

**Abbildung 3: Deutsche Version des Stroop Test (Farbe-Wort-Interferenztest; FWIT, Bäumlner, 1985)**



4. Bei den nun folgenden Testtafeln wird stets Ihre Bearbeitungszeit gestoppt und die Fehler, die Sie beim Benennen machen, registriert. Die Spalten sind jetzt wesentlich länger. Sie sollen wieder alle drei Spalten nacheinander bis zum Ende der Tafel durcharbeiten. Lesen Sie so schnell wie möglich und vermeiden Sie Fehler. Auch bei allen folgenden Tafeln dürfen Sie, wenn es Ihnen bequemer erscheint, mit dem Finger mitfahren. Wenn Sie mit der letzten Spalte fertig sind, sagen Sie bitte „Ende“.

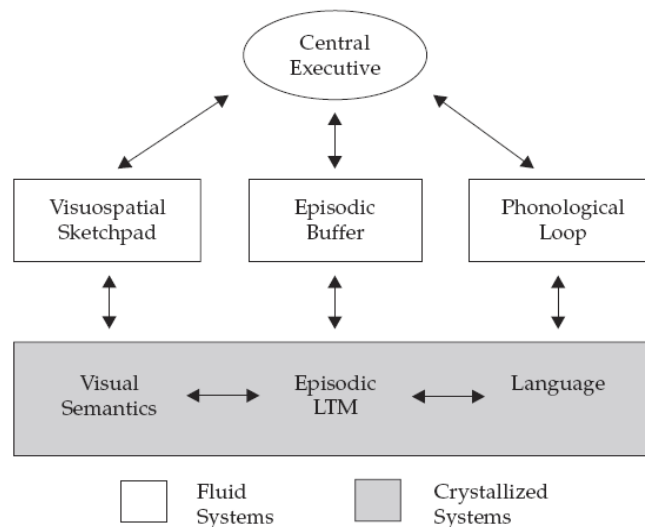
### 2.6.3 Arbeitsgedächtnis

Der Begriff „Arbeitsgedächtnis“ (*working memory*) beschreibt ein System zur vorübergehenden Aufrechterhaltung und Weiterverarbeitung von Informationen im Gehirn (Baddeley, 2002; Gruber & von Cramon, 2003). Während Atkinson und Shiffrin (1968) von einem einfachen Kurzzeitspeichermodell ausgingen, propagierten Baddeley und Hitch (1974) ein Arbeitsgedächtnismodell bestehend aus drei Komponenten: der *Zentralen Exekutive* zur Aufmerksamkeitskontrolle, dem *visuell-räumlichen scratchpad* (später „*sketchpad*“) als Subsystem zur Verarbeitung visueller und räumlicher Informationen sowie einer *artikulatorischen* (später „*phonologischen*“) *Schleife*, welche ein Subsystem zur Verarbeitung verbaler Informationen darstellt. Baddeley, Gathercole und Papagno (1998) interpretierten die *phonologische Schleife* als evolutionär wichtige Grundlage für den Spracherwerb und untermauerten diese Annahme mittels verschiedener Patientenstudien (Gathercole & Baddeley, 1989, 1990; Baddeley, Papagno & Vallar, 1988). Der *visuell-räumliche sketchpad* vereinigt Funktionen verschiedener Hirnregionen. Smith und Jonides (1996) gingen davon aus,



dass visuelle Muster über die Aktivierung des Okzipitallappens verarbeitet werden, während räumliche Aspekte durch Aktivierungen parietaler Regionen gekennzeichnet sind. Frontale Aktivierungen hielten die Autoren für koordinatorische und Kontrollprozesse verantwortlich. Baddeley (2002) betont die aufmerksamkeitssteuernde Funktion der Zentralen Exekutive, die besonders während Störungen und Mehrfachaufgaben auf die Gedächtnisleistung einwirkt. Das Arbeitsgedächtnismodell wurde inzwischen um eine weitere Komponente ergänzt (Baddeley, 2000, 2001), die als *Episodic Buffer* bezeichnet wird. Dieses Subsystem bildet eine Schnittstelle zum Langzeitgedächtnis und kann Informationen aus beiden Subsystemen mittels eines multimodalen Codes integrieren.

**Abbildung 4: Arbeitsgedächtnismodell nach Baddeley (2002)**



Der Informationsfluss erfolgt nach dem erweiterten Modell nicht mehr einseitig von den Subsystemen in Richtung des Langzeitgedächtnisses, sondern das Modell erlaubt die Nutzung impliziter Wissensinhalte über Sprache und räumliche Muster aus dem Langzeitgedächtnis bei der Verarbeitung aktueller Inhalte im Arbeitsgedächtnis. Dadurch werden Befunde erklärbar, die zeigen dass wortähnliche Nonwords und Muster, die realen Gegenständen ähneln, besser erinnert werden (Baddeley, 2002).

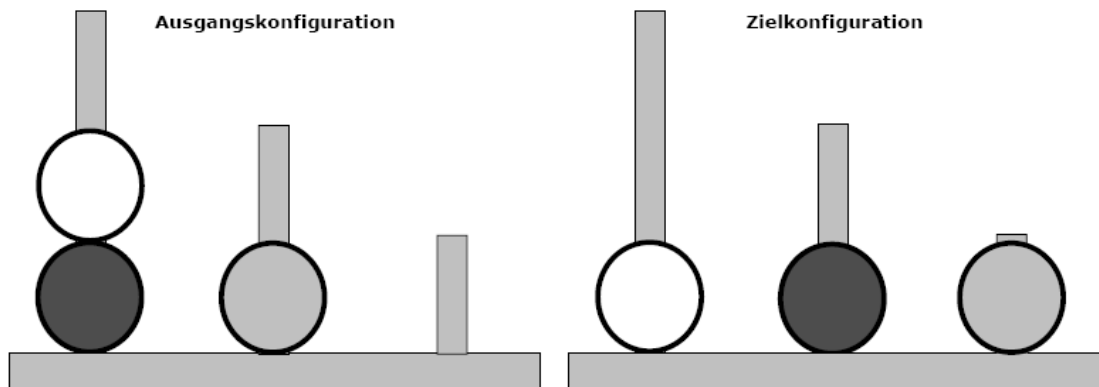
Interferenzaufgaben wurden sehr häufig zur Erforschung der Subsysteme des Arbeitsgedächtnisses herangezogen (Baddeley et al., 1998; Craik, Govoni, Naveh-Benjamin & Anderson, 1996). Auch fMRI Untersuchungen konnten die unterschiedliche Verarbeitung verbaler und visuell-räumlicher Informationen bestätigen (Courtney, Ungerleider, Keil & Haxby, 1996; Gruber & von Cramon, 2003; Haxby, Hoffman & Gobbini, 2000; Jonides et al., 1993; Paulesu, Frith & Frackowiak, 1993). Aktuelle Befunde weisen auf ein links-laterales prämotorisch-parietales Netzwerk für verbale Rehearsal-Prozesse hin, wobei die Aktivierung im linken präzentralen Gyrus durch das gleichzeitige Ausführen einer verbalen Distractionsaufgabe aufgehoben werden konnte (Gruber & von Cramon, 2003). Das visuell-räumliche Subsystem wurde in dieser Studie durch bilaterale Aktivierung in kortikalen Areale entlang des superioren frontalen sulcus (posterior) und des gesamten intraparietalen sulcus repräsentiert. Es gibt Hinweise auf Hirnareale, die im Sinne eines *episodic buffer* unabhängig von der Modalität der Informationen in Arbeitsgedächtnisprozesse involviert sind (Gruber & von Cramon, 2003; Prabhakaran, Narayanan, Zhao & Gabrielli, 2000). Die Autoren identifizierten jedoch keine spezifischen Areale, die auf Interferenzen ansprechen und als Einflüsse einer zentralen Exekutive interpretiert werden könnten.

Als Testverfahren für das Arbeitsgedächtnis werden häufig Subtests des Hamburg Wechsler Intelligentest (Wechsler, 1955, 1981) herangezogen. Die verbale Arbeitsgedächtnisleistung wird meist über die „Zahlenspanne vorwärts“, oder im Idealfall „Zahlenspanne rückwärts“ gemessen, während das visuell-räumliche Arbeitsgedächtnis mittels der „Block Spanne“ getestet werden kann. Arbeitsgedächtnisprozesse sind in der Neuropsychologie an vielen Testleistungen beteiligt.

### 2.6.4 Planungs- und Problemlösefähigkeit

Ein klassisches Paradigma zur Erfassung von Planungsfähigkeiten zur Problemlösung wurde von Shallice entwickelt (Tower Of London; TL, Shallice, 1982). Es soll dabei jeweils eine Ausgangskonfiguration verschiedenfarbiger Kugeln mit der minimal möglichen Anzahl an Zügen in eine Zielkonfiguration umgewandelt werden.

**Abbildung 5: Ausgangskonfiguration und Zielkonfiguration einer TL-Aufgabe (zit. n. Renner, 2005)**

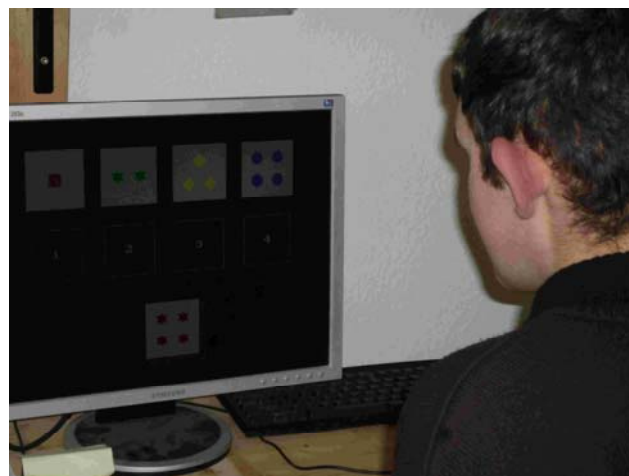


Die Probanden sollen zunächst über den richtigen Lösungsweg nachdenken und im ersten Versuch ohne Zeitbegrenzung das Problem lösen. Die deutschen Autoren bezeichnen den Test als ein Verfahren, welches das konvergente Denken erfordert, dennoch bestimmen auch die Arbeitsgedächtnisleistung, inhibitorische Kontrolle und räumliche Fähigkeiten die Testleistung (Renner, 2005).

### **2.6.5 Kognitive Flexibilität**

Die Fähigkeit zur Planung von Handlungen wird gestört, wenn Personen Läsionen des dorsolateralen PFC erleiden (Luria, 1970). Diese Personen zeigen eine erhöhte Ablenkbarkeit und sind nicht mehr fähig, Reaktionsstrategien aufzugeben, die nicht zielführend sind und neigen zu Wiederholung unangepasster Strategien, sogenannten Perserverationen (Birbaumer & Schmidt, 1996). Um die Perserverationsneigung experimentell zu erfassen, wird hauptsächlich der Wisconsin Card Sorting Test (WCST; Heaton, 1981) eingesetzt.

**Abbildung 6: Proband bei der Bearbeitung der computergestützten Version des WCST**



Allerdings sind bei der Bearbeitung dieses Testverfahrens neben der Fähigkeit aufgrund gegebener Rückmeldungen die Reaktionsstrategie anzupassen auch Aufmerksamkeits- und Impulskontrollprozesse relevant. Probanden, die ihre bisherigen Lösungsversuche nicht aufmerksam aufnehmen und im Arbeitsgedächtnis halten können oder vorschnell einen Lösungsversuch starten, werden zwangsläufig schlechte Ergebnisse erzielen, selbst wenn prinzipiell die kognitive Flexibilität erhalten ist. Die Fähigkeit zum Konzeptwechsel (mental shift) wird auch über den

Trail Making Test, Teil B erfasst (TMT; Reitan, 1958), bei dem Probanden im Wechsel eine Zahl und einen Buchstaben des Alphabets in aufsteigender Reihenfolge verbinden müssen. Für die erfolgreiche Bearbeitung des TMT-B sind außerdem Aufmerksamkeits- und Arbeitsgedächtnisleistungen sowie die psychomotorische Verarbeitungsgeschwindigkeit wesentlich.

Auch die Wortflüssigkeit (der gezielte Gedächtnisabruf von Worten anhand vorgegebener Merkmale) wird als Maß für die kognitive Flexibilität herangezogen. Man unterscheidet lexikalische und semantische Wortflüssigkeit, je nachdem, ob die Instruktion den Abruf nach Anfangsbuchstaben (lexikalisch) oder Kategorie (Vornamen, Tiere, Früchte etc.) verlangt (semantisch). Im englischen Sprachraum wurde ein Wortflüssigkeitstest von Spreen und Strauss entwickelt (COWAT; Spreen & Strauss, 1998), während für den deutschen Sprachraum der Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT; Aschenbrenner, Tucha & Lange, 2000) Verwendung findet. Die Autoren des RWT bezeichnen ihre Aufgabenstellung als Problemlösung aus dem Bereich des divergenten Denkens (Aschenbrenner et al., 2000). Die Anforderungen nach einem gezielten Abruf von Informationen sowie der Nutzung hilfreicher Abrufstrategien, dem Vermeiden von Perserverationen und, je nach Aufgabenstellung, einem Wechsel zwischen verschiedenen Zielkriterien im selben Versuchsdurchgang machen diese Testverfahren als Indikatoren für die Funktionsfähigkeit des präfrontalen Kortex sinnvoll.

### ***2.6.6 Verbales Lernen und Gedächtnis***

Die differenziertesten Testverfahren zur Prüfung des verbalen Lernen und Gedächtnisses unterscheiden zwischen der Lernleistung, dem sofortigen Abruf (immediate recall), dem verzögerten Abruf (delayed recall) und im Idealfall der

Wiedererkennensleistung (recognition) für gelerntes Material. Hierfür geeignet sind besonders der California Verbal Learning Test (CVLT; Delis, Kramer, Kaplan & Ober, 1987), der Rey Auditory Learning Verbal Test (RAVLT; Rey, 1958) und dessen deutsche Umsetzung, der Verbale Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT; Helmstaedter, Lendt & Lux, 2001). Modellannahmen gehen davon aus, dass eingehende Informationen zunächst enkodiert und in einem Speicher konsolidiert werden. Die Reproduktion bzw. Erinnerung dieser Informationen macht dann einen Abrufprozess erforderlich (Ratcliff, 1978).

Es ist aufgrund der bisherigen Befunde zur Gedächtnisforschung (Helmstaedter, Grunwald, Lehnertz, Gleissner & Elger, 1997; Markowitsch, 1999; McClelland, 1994) nicht mehr von einer streng sequentiellen Verarbeitung der Informationen auszugehen, vielmehr werden parallele Prozesse von Arbeitsgedächtnis und Langzeitgedächtnis nahegelegt. Eine unterschiedliche Verarbeitung von verbaler und visuell-räumlicher Information wird sowohl für das Arbeitsgedächtnis als auch für das Langzeitgedächtnis angenommen (Baddeley, 2002; Helmstaedter et al., 2001). Sinnvoll erscheint diese Annahme vor allem aufgrund der Hemisphärenspezialisierung: Verbale Inhalte werden meist von der sprachdominanten, linken Hemisphäre, visuell-räumliche Informationen von der nondominanten, meist rechten Hemisphäre verarbeitet (Helmstaedter et al., 2001). Ursprünglich wurde eine Trennung zwischen semantischem Gedächtnis (abstraktem kontextunabhängigem Wissen) und episodischem Gedächtnis als Varianten deklarativer (expliziter, bewusster) Gedächtnisinhalte angenommen (Tulving, 1972). Hierbei galten die Erinnerung an persönliche Erlebnisse und auch Lernleistungen in einer psychologischen Untersuchung als episodische Gedächtnisleistung. Dieses dichotome Konzept ist bis heute mehrfach in Frage gestellt und modifiziert worden (Cermak, 1984; Tulving & Markowitsch, 1998). Für das episodische Gedächtnis gilt der

Hippokampus als zentral bedeutsame Region, wobei spezifische Informationsaspekte in den jeweils darauf spezialisierten kortikalen Assoziationsarealen gespeichert werden (Eichenbaum, 1997). Die Konsolidierung und der Abruf expliziter Gedächtnisinhalte erfordern ein Zusammenspiel von Strukturen des limbischen Systems mit präfrontalen Arealen (Fletcher, 1998). Schädigungen in den Assoziationskortices können spezifische Störungen der Enkodierungsprozesse zur Folge haben, so dass nur unzureichende Informationen ins Arbeitsgedächtnis gelangen und trotz intakter Konsolidierungsprozesse nur mangelhafte Informationsspeicherung erfolgen kann. Außerdem können Läsionen des PFC (Fuster, 1980) oder des parietalen Kortex (Warrington, Logue & Pratt, 1971) die Exekutivfunktionen so weit beeinträchtigen, dass können trotz intakter Verarbeitungsmöglichkeiten der Assoziationskortices nicht genügend Informationen ins Arbeitsgedächtnis aufgenommen werden können (Helmstaedter et al., 2001). Langzeitgedächtnisstörungen treten unter anderem bei Patienten mit einer Schädigung limbischer Strukturen auf (Helmstaedter et al., 1997; Parkin, Rees, Hunkin & Rose, 1994). Es kann sowohl der Konsolidierungsprozess, die Speicherung selbst, oder aber speziell der Abruf von Informationen beeinträchtigt sein. Daher sind die oben aufgeführten differenzierten Testwerte sehr hilfreich in der Spezifizierung von Lern- und Gedächtnisdefiziten.

### ***2.6.7 Psychomotorische Verarbeitungsgeschwindigkeit***

Die kognitive Leistungsgeschwindigkeit wird in Cattells Zwei-Faktoren-Theorie der Intelligenz als Merkmal der fluiden Intelligenz angesehen (Cattell, 1971). Auch unter Thurstones sieben Primärfaktoren der Intelligenz bildet „perceptual speed“ einen eigenen Bereich der Intelligenz ab (Amelang & Bartussek, 2001). So können

auch psychomotorisch ausgelegte Testverfahren wie der *Zahlenverbindungstest* (ZVT; Oswald & Roth, 1987), bei dem die Zahlen von 1 bis 90 schnellstmöglich in der richtigen Reihenfolge miteinander verbunden werden müssen, zur Schätzung der Intelligenz herangezogen werden. Für den Antrieb und die Initiation von Bewegungen und die Verarbeitung sensorischer Informationen im Sinne einer psycho- oder lokomotorischen Reaktion auf externe Reize scheint die Substantia nigra von großer Wichtigkeit zu sein. Dieses Kerngebiet an der Grenze zum mesenzephalen Tegmentum erhält Afferenzen vom Striatum und vom motorischen und prämotorischen Kortex. Efferent ist die Substantia nigra über dopaminerge Bahnen mit dem Striatum verbunden (Trepel, 2004).

#### ***2.6.8 Visuell-konstruktive Fähigkeiten und nonverbales Gedächtnis***

Für die folgende Arbeit werden die visuell-konstruktiven und nonverbalen (Gedächtnis)-leistungen von untergeordneter Bedeutung sein, da in diesen Bereichen kaum einheitliche Hinweise für Beeinträchtigungen bei bipolaren Patienten existieren. Die nonverbalen Fähigkeiten werden häufig mittels der Rey-Osterrieth-Figur (Rey, 1941; Osterrieth, 1944), den nonverbalen Subtests des Hamburg-Wechsler Intelligenztests (HAWIE; Wechsler, 1945, 1987) oder dem „Delayed Matching to Sample“ Subtest der CANTAB (Robbins et al. 1994) getestet. Die Befunde hierzu gestalten sich sehr heterogen (Altshuler et al., 2004; Coffman, Bornstein, Olson, Schwarzkopf & Nasrallah, 1990; Deckersbach et al., 2004; Ferrier et al., 1999; Rubinsztein, Michael, Paykel & Sahakian, 2000; van Gorp, Altshuler, Theberge, Wilkins & Dixon, 1998; Zubieta, Huguelet, O’Neil, & Giordani, 2001). Sofern bei bipolaren Patienten schlechtere Testleistungen im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden nachgewiesen wurden, wurden Residualsymptome (Ferrier et al.,



1999), ein Krankheitsverlauf mit psychotischen Symptomen (Albus et al., 1996) oder ein exekutives Defizit im Organisieren des Materials (Deckersbach et al., 2004) als Ursache diskutiert.

### **3. Forschungsarbeiten**

#### **3.1 Vorstellung der ersten Originalarbeit**

Jamrozinski, K., Kemmer, C., Gruber, O., Falkai, P., & Scherk, H. (2009). Neurocognitive functions in euthymic bipolar patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 119, 365-374.

In einer ersten empirischen Arbeit wurde an einer Stichprobe von 40 euthymen (ausgeglichen gestimmten) Patienten mit der Diagnose einer Bipolar I Störung und 40 gesunden Kontrollprobanden das Ausmaß persistierender neuropsychologischer Beeinträchtigungen im Rahmen der Bipolar I Erkrankung untersucht.

Die Patienten wurden zwischen Dezember 2003 und Oktober 2006 in der Ambulanz des Universitätsklinikum des Saarlands rekrutiert. Die klinisch-psychologische Diagnostik erfolgte über strukturierte Interviews nach den Kriterien des DSM-IV (SKID I; Wittchen, Wunderlich, Gruschwitz & Zaudig, 1997; SKID II; Fydrich, Renneberg, Schmitz & Wittchen, 1997). Am Tag der neuropsychologischen Testung wurde die aktuelle manische Symptomatik über die Young Mania Rating Scale (YMRS; Young, Biggs, Ziegler & Meyer, 1978) und die depressive Symptomatik mittels der Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS; Montgomery & Asberg, 1979) erfasst.

Es wurde eine multivariate Varianzanalyse mit zwei Ausprägungen der unabhängigen Variable (Bipolar I Diagnose vs. gesunde Kontrollen) und den verschiedenen Testscores als abhängigen Variablen berechnet. Die Unterschiede in den Testleistungen waren für die Gesamtgruppe der Patienten gegenüber den Kontrollprobanden statistisch zunächst nicht bedeutsam. Aufgrund einer hohen Korrelation der Testleistungen mit der Einnahme von Antipsychotika wurde eine zweite multivariate Varianzanalyse mit einer dreifach gestuften unabhängigen Variable (Patienten mit Antipsychotika vs. Patienten ohne Antipsychotika vs.

gesunde Kontrollprobanden) berechnet. Die neuropsychologischen Testergebnisse bildeten die abhängigen Variablen, und es wurden post hoc Vergleiche mit Bonferroni Korrektur zwischen den drei Gruppen berechnet. Die Patientenstichprobe ohne Antipsychotika unterschied sich nicht bedeutsam von Patienten mit Antipsychotikabehandlung in der Residualsymptomatik, im klinischen Krankheitsverlauf, im prämorbidem IQ und in demographischen Merkmalen. Zwischen gesunden Kontrollprobanden und Patienten ohne Antipsychotikabehandlung ließen sich keine signifikanten Unterschiede in den einzelnen Testleistungen nachweisen, während die Patienten mit Antipsychotikaeinnahme signifikant schlechtere Testleistungen, vor allem in verbalen und exekutiven Leistungen, erbrachten.

Um den Einfluss von Restsymptomatik, Dauer der Euthymie und Gesamtanzahl der eingenommenen Medikamente auf die Testleistung der Patienten zu kontrollieren, wurde eine multivariate Kovarianzanalyse durchgeführt. Die unabhängige Variable bildete der aktuelle Gebrauch von Antipsychotika (Patienten mit Antipsychotika vs. Patienten ohne Antipsychotika), während die neuropsychologischen Testergebnisse als abhängige Variablen untersucht wurden. YMRS Ratings, MADRS Ratings, Dauer der Euthymie und Gesamtanzahl eingenommener Medikamente bildeten die Kovariaten. Nur der Haupteffekt für antipsychotische Behandlung wurde signifikant. Patienten ohne Antipsychotika zeigten bessere Testleistungen in der semantischen Wortflüssigkeit, im verbalen Lernen und Wiedererkennen und in der Planungsfähigkeit.

## **Neurocognitive functions in euthymic bipolar patients**

### ***3.1.1 Abstract***

Meta-analytic findings support the hypothesis of specific neurocognitive deficits for bipolar patients in the domains of attention, processing speed, memory, and executive functions. This study aims to show neurocognitive impairment in euthymic patients with Bipolar-I disorder compared to healthy controls while detailing the impact of medication side effects or illness characteristics on neuropsychological test performance.

Forty euthymic patients with Bipolar-I disorder were compared to 40 healthy controls in a cross sectional design. Clinical features and neuropsychological measures of IQ, psychomotor speed, verbal fluency, learning and memory, executive functions, and attention were assessed. Patients without antipsychotic drug use did not differ significantly from healthy controls in any neuropsychological measure. Yet patients treated with antipsychotics showed significant underperformance in the domains of semantic fluency, verbal learning and recognition memory as well as executive functions related to planning abilities, even when clinical features were controlled for.

The impact of antipsychotic medication needs to be further clarified for euthymic bipolar patients and should be considered when neuropsychological test performance is interpreted.

#### *Significant Outcomes:*

While no significant effect of bipolar diagnosis was detected between neuropsychological test scores of patients and controls, post hoc analyses revealed impairment of executive and verbal functions in a subgroup of patients with antipsychotic drug use.

*Limitations:*

We cannot exclude the possibility of subtle differences between patient subsamples due to the cross sectional design.

The impact of possible medication effects was revealed in post hoc analyses; therefore the present findings remain suggestive. Randomized controlled trials are needed to provide more definitive information about the adverse effect of antipsychotic treatment on neurocognition indicated by our results.

**Keywords:**

bipolar disorder, neuropsychology, cognition, antipsychotics

### **3.1.2 Introduction**

Neurocognitive deficits in bipolar disorder were confirmed in several studies during acute mood episodes but also in euthymic states (Cavanagh, van Beck, Muir & Blackwood, 2002; Clark, Iversen & Goodwin, 2002; Ferrier et al., 1999; Martínez-Arán, Vieta, Reinares, et al., 2004; Martínez-Arán, Vieta, Colom et al., 2004). Persistent impairment in patients with bipolar disorder has been repeatedly verified for the domains of executive functions, attention, verbal learning and verbal memory (Rubinsztein et al., 2000; Smith, Muir & Blackwood, 2006, Thompson et al., 2005). Deficits in executive control and declarative memory were also found in first-degree relatives of bipolar patients, and are therefore discussed as possible endophenotypic markers of a genetic vulnerability to bipolar illness (Ferrier, Chowdhuri, Thompson, Watson & Young, 2004; McIntosh, Harrison, Forrester, Lawrie & Johnstone, 2005; Sobczak, Honig, Nicolson & Riedel, 2002). Nevertheless, to date no specific cognitive profile for bipolar disorder could be identified (McIntosh et al., 2005; Bearden, Hoffman & Cannon, 2001; Daban et al., 2007).

In various studies neurocognitive impairment has been positively related to clinical features, such as the duration of illness or numbers of previous manic episodes (Cavanagh et al., 2002; Martínez-Arán, Vieta, Colom et al., 2004). Additionally, patients with minor symptoms of depression demonstrated lower performance in learning, visuomotor speed and sustained attention tasks (Ferrier et al., 1999).

As bipolar patients predominantly receive pharmacological treatment including antidepressants, mood-stabilizers, antipsychotics and benzodiazepines, medication effects on neuropsychological performance were difficult to rule out in previous studies (Cavanagh et al., 2002; Ferrier et al., 1999; Martínez-Arán, Vieta, Reinares et al., 2004; Rubinsztein et al.,

2000; Thompson et al., 2005). There are controversial findings regarding changes in neurocognitive cognitive functions due to lithium medication (Engelsmann, Katz, Ghadirian, & Schachter, 1988; Kocsis et al., 1993; Squire, Judd, Janowsky & Huey, 1980), antidepressants (Amado-Boccaro, Gougoulis, Poirier Littré, Galinowski & Lôo, 1995; Thompson, 1991), anticonvulsants (Devinsky, 1995; Kaye, Graham, Roberts, Thompson & Nanry, 2007) and antipsychotics (Bilder et al., 2002; Cassens, Inglis, Appelbaum & Gutheil, 1990; King, 1990, 1994; Morrens et al., 2007). Although deteriorating effects of benzodiazepines on cognition are well documented (Beracochea, 2006; Maruff et al., 2006; Snyder et al., 2006), these sedative drugs did not affect neurocognitive test performance in all studies (Jaeger, Berns, Loftus, Gonzales & Czobor, 2007).

The aim of the present study was to further investigate neuropsychological functions in patients with bipolar disorder compared to healthy controls. A large sample of participants was examined to substantiate lower functioning in the domains of information processing, verbal learning and attention in euthymic bipolar patients. Additionally, the effects of different medications and clinical features on neurocognitive functions are examined.

### ***3.1.3 Material and Methods***

#### ***Participants***

Between December 2003 and October 2006, 40 euthymic patients with bipolar I disorder were recruited consecutively from the outpatient unit of the Department of Psychiatry and Psychotherapy of the Saarland University Hospital. The diagnosis of bipolar I disorder was confirmed by using the German language version of the Structural Clinical

Interview for DSM-IV (Wittchen et al., 1997; Fydrich et al., 1997). At the time of testing one patient was additionally diagnosed with panic disorder and one patient with comorbid substance abuse. There was a lifetime history of bulimia nervosa in one patient, drug or alcohol abuse in three patients, pharmaceutical addiction in two patients, and panic disorder in one patient. Participants meeting criteria of additional medical disorders were excluded from the analyses. All but one patient were medicated at the time of the study, with 34 patients receiving mood stabilizers, eighteen antipsychotic medication, thirteen antidepressants and seven benzodiazepines. Nine patients received single mood-stabilizer treatment. If possible, antipsychotic medication doses were converted into chlorpromazine equivalents (Davis, 1974) with dosages between 100 and 1600 units with an average of  $601.67 \pm 462.57$  CPZ units. For six patients rapid cycling was diagnosed, and twelve patients had experienced psychotic symptoms during the course of illness. The duration of euthymia ranged from seven to 366 weeks (table 1).

As a control group, 40 healthy participants with no past or present psychiatric, neurological or medical disorder and no positive family history of psychiatric disorders were recruited from the general population. Written informed consent was obtained from all participants and the study was approved by the local ethical committee.

### Materials

#### *Clinical assessment*

After the participants gave written informed consent, SCID I (Wittchen et al., 1997) and SCID II interviews (Fydrich et al., 1997; First, Spitzer, Gibbon & Williams, 1995), were



applied by a trained psychologist to confirm the diagnoses of patients and the status of healthy controls. To estimate the severity of manic and depressive symptoms in bipolar patients the Young Mania Rating Scale (YMRS; Young et al., 1978) and the Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS; Montgomery & Asberg, 1979) were administered during the day of testing. Only patients meeting the criteria for remission/euthymia (YMRS  $\leq$  12, MADRS  $\leq$  10) were included in the study.

### *Neuropsychological assessment*

A neuropsychological test battery was applied to assess functions that are considered to be impaired in bipolar patients. To estimate premorbid intellectual function a test of crystallized verbal intelligence (WST; Wortschatztest) (Schmidt & Metzler, 1992) was administered. Evaluation of the WST test performance allows an adequate estimate of the IQ score based on verbal knowledge. A test of verbal fluency (RWT; Regensburger Wortflüssigkeitstest) (Aschenbrenner et al., 2000) and a verbal learning and memory task similar to the California Verbal Learning Test (VLMT; Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest) (Helmstaedter et al., 2001) were also applied. The RWT assesses semantic fluency by counting the number of surnames spontaneously produced during 2 minutes, and lexical fluency by the similar task of counting words with the letter “S”. The VLMT allows the evaluation of encoding capacity, direct and delayed recall performance, and episodic recognition abilities. We analyzed verbal learning performance (sum score of reproduced words during the 1st to 5th trial; VLMT 1-5), performance decrease after a temporary pause (difference between sumscores of 5th and 7th trial; VLMT 5-7, higher scores indicate greater decrease), and delayed recognition (VLMT recognition score). Cognitive flexibility and executive functions were appraised using the Wisconsin Card Sorting Test

(WCST) (Heaton, Chelune, Talley, Kay & Curtiss, 1993), evaluating the percentage of perseverative responses and the number of trials administered (higher scores are associated with set shifting difficulties). As a second measure the Tower of London Test (TOL) (Shallice, 1982) was conducted. Participants received from one to three points for each task according to the number of trials they needed for a correct completion. A higher score indicates a lower number of trials needed. Sum scores were z-standardized to compute the final score. Additionally, focused attention was assessed using a subtest of the Attention Test Battery (TAP; Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung) (Zimmermann & Fimm, 1993) which requires an integration of simultaneous information from visual and auditory channels (Intermodal Comparison). In this study the reaction time in milliseconds and the quality of performance (number of hits minus false positive reactions) were analyzed. A trail-making test (ZVT; Zahlenverbindungstest) (Oswald & Roth, 1987) was conducted to evaluate psychomotor performance and speed of information processing by calculating a score from the average completion time needed.

### Statistics

Statistical analysis was performed using SPSS 15.0.

Demographic characteristics of patients and controls were compared by using independent ANOVAs for continuous variables. For categorical variables the exact chi-square test was used when expected frequencies in the contingency table were  $\geq 5$ . Otherwise, Fisher's exact tests for 2x2 matrices and Freeman-Halton's tests for 2x3 matrices were computed. The significance level was  $p = 0.05$  for all tests.

To investigate mean differences in neuropsychological test performance between controls and patients we conducted a multivariate analysis of variance (MANOVA) comparing two groups of the independent variable (healthy controls vs. bipolar patients). Performance scores on the 11 neuropsychological measures mentioned above served as dependent variables.

To examine correlations of clinical features and neuropsychological test performance, Pearson correlations were conducted in the patient sample applying for continuous variables, and point-biserial correlations for binary variables. Clinical features included duration of illness, age of onset, the current use and usage duration of mood stabilizers, antidepressants, and antipsychotics as well as antipsychotic dosage in CPZ units. Furthermore, residual manic (YMRS) and depressive symptoms (MADRS), the number of previous manic and depressive episodes and prior psychotic symptoms were inspected for correlations with neuropsychological test scores.

To control for the effect of the current use of antipsychotics, the patient sample was split into two groups (patients receiving/not receiving antipsychotics) for further analyses. A second MANOVA design was conducted, comparing three diagnostic groups: 40 healthy controls, 22 patients treated without antipsychotics and 18 patients who received antipsychotic treatment at the time of testing. Neuropsychological test scores were entered as dependent variables, and post hoc comparisons applying Bonferroni correction were calculated between the three groups.

To control for the effects of residual mood symptoms and clinical features an analysis of neurocognitive differences between both patient samples was conducted. The potential covariates MADRS and YMRS scores, duration of euthymia, number of medications as well

as the factor antipsychotic treatment were tested for significant effects on neuropsychological test scores in the final MANCOVA design.

### **3.1.4 Results**

#### *Neuropsychological functions in bipolar patients and healthy controls*

Patients and healthy controls did not differ significantly in demographic characteristics (Table 6). Yet, patients who were treated with antipsychotic drugs were receiving a larger number of medications at the time of testing.

**Table 6: Comparison of demographical and clinical data for healthy controls (HC), the total sample of bipolar patients (BP) as well as patient subsamples with antipsychotics (AP) and without antipsychotic treatment (Non-AP); *p* values (two-tailed) based on ANOVA<sup>a</sup>, exact chi-square tests<sup>b</sup>, Fisher’s exact test<sup>c</sup> or Freeman-Halton<sup>d</sup>.**

	<i>Controls</i>		<i>Bipolar Patients</i>		<i>HC vs. BP (p)</i>	<i>[HC vs.] Non-AP vs. AP (p)</i>
	<i>HC</i>	<i>Total sample</i>	<i>Subsample Non-AP</i>	<i>Subsample AP</i>		
<i>Number of participants</i>	40	40	22	18		
<i>Gender (Female/Male)</i>	22/18	18/22	9/13	9/9	0.503 <sup>b</sup>	0.618 <sup>d</sup>
<i>Handedness (Right/Left/Both)</i>	36/2/2	35/1/4	19/1/2	16/0/2	0.753 <sup>d</sup>	0.828 <sup>d</sup>
<i>Age; in years (mean ± SD)</i>	41.28 ± 11.90	43.46 ± 12.15	42.84 ± 13.60	44.22 ± 10.44	0.419 <sup>a</sup>	0.678 <sup>a</sup>
<i>range</i>	21.0 – 58.8	22.3 – 65.0	22.3 – 63.6	27.5 – 65.0		
<i>Premorbid IQ, MWT (mean ± SD)</i>	109.18 ± 8.97	109.00 ± 10.45	111.45 ± 9.52	106.00 ± 11.01	0.936 <sup>a</sup>	0.208 <sup>a</sup>
<i>range</i>	93 – 126	85 - 133	90 – 133	85 - 126		
<i>Education proband; in years (mean ± SD)</i>	14.03 ± 2.40	14.13 ± 2.67	14.46 ± 2.39	13.71 ± 3.02	0.859 <sup>a</sup>	0.651 <sup>a</sup>
<i>range</i>	12 - 18	8 - 18	12 – 18	8 - 18		
<i>Education father; in years (mean ± SD)</i>	12.83 ± 1.83	13.05 ± 2.54	13.59 ± 2.70	12.31 ± 2.15	0.688 <sup>a</sup>	0.207 <sup>a</sup>
<i>range</i>	12 – 18	9 - 18	9 - 18	9 – 18		
<i>Education mother; in years (mean ± SD)</i>	11.39 ± 2.13	10.90 ± 2.10	11.41 ± 2.48	10.50 ± 1.66	0.462 <sup>a</sup>	0.318 <sup>a</sup>
<i>range</i>	9 – 18	9 - 18	9 - 18	9 - 13		
<i>Age of onset ; in years (mean ± SD)</i>		28.72 ± 10.03	26.74 ± 7.70	30.94 ± 11.98		0.214 <sup>a</sup>
<i>range</i>		15 - 58	19 – 46	15 - 58		
<i>Duration of illness; in years (mean ± SD)</i>		13.81 ± 10.69	14.63 ± 11.91	12.94 ± 9.50		0.638 <sup>a</sup>
<i>range</i>		1 - 41	1 – 41	1 - 35		

Forschungsarbeiten – Neurocognitive functions in euthymic bipolar patients

**Table 6 continued**

	Controls		Bipolar Patients		
	HC	Total sample	Subsample Non-AP	Subsample AP	
<i>Duration of euthymia (weeks)</i>		59.12 ± 85.34	80.82 ± 97.17	37.41 ± 67.65	0.140 <sup>a</sup>
	<i>range</i>	7 - 366	8 - 366	7 - 260	
<i>Previous manic episodes (mean ± SD)</i>		3.64 ± 5.82	4.20 ± 7.24	2.80 ± 2.74	0.567 <sup>a</sup>
	<i>range</i>	1 - 30	1 - 30	1 - 10	
<i>Previous depressive episodes (mean ± SD)</i>		4.69 ± 5.75	4.63 ± 6.95	4.77 ± 4.09	0.948 <sup>a</sup>
	<i>range</i>	0 - 30	0 - 30	1 - 15	
<i>MADRS (mean ± SD)</i>		4.77 ± 3.30	4.00 ± 3.35	5.50 ± 3.17	0.183 <sup>a</sup>
	<i>range</i>	0 - 10	0 - 10	0 - 10	
<i>YMRS (mean ± SD)</i>		2.68 ± 2.59	1.88 ± 2.37	3.47 ± 2.63	0.073 <sup>a</sup>
	<i>range</i>	0 - 9	0 - 7	0 - 9	
<i>Number of medications</i>		2.30 ± 1.18	1.58 ± 0.90	3.06 ± 0.94	< 0.001 <sup>a</sup>
	<i>range</i>	0 - 5	0 - 3	2 - 5	
<i>Lithium yes/no</i>		14/23	6/13	8/10	0.508 <sup>b</sup>
<i>Mood-stabilizers yes/no</i>		34/6	17/5	17/1	0.197 <sup>c</sup>
<i>Antidepressants yes/no</i>		13/27	7/15	6/12	0.919 <sup>b</sup>
<i>Benzodiazepines yes/no</i>		7/33	2/20	5/13	0.211 <sup>c</sup>
<i>Antipsychotics first/second generation/both</i>		3/14/1		3/14/1	
<i>Rapid cycling (yes/no)</i>		6/31	5/15	1/16	0.189 <sup>c</sup>
<i>Prior suicide attempts (yes/no)</i>		5/28	2/16	3/12	0.639 <sup>c</sup>
<i>Prior psychotic symptoms (yes/no)</i>		12/26	5/15	7/11	0.489 <sup>b</sup>

MADRS = Montgomery Asberg Depression Rating Scale, YMRS = Young Mania Rating Scale.

The MANOVA design revealed no significant main effect for the factor diagnosis ( $F = 1.83$ ,  $df = 11, 68$ ,  $p = 0.066$ ), although on the level of specific tests differences were suggested.

Data are given in detail in table 7.

**Table 7: Means  $\pm$  standard deviations (M  $\pm$  SD) of neuropsychological test scores for bipolar patients and healthy controls; F values, and levels of significance based on MANOVA.**

<i>Neuropsychological test</i>	<i>Healthy controls (n = 40)</i>	<i>Bipolar patients (n = 40)</i>	<i>F (1, 78)</i>	<i>(p)</i>
<i>ZVT, Score</i>	73.10 $\pm$ 24.77	89.88 $\pm$ 33.15	6.81	0.011
<i>RWT, semantic fluency (“names”), Score</i>	38.38 $\pm$ 7.77	34.93 $\pm$ 10.89	2.66	0.107
<i>RWT, lexical fluency (“s-words”), Score</i>	24.03 $\pm$ 6.23	22.20 $\pm$ 7.99	1.30	0.258
<i>VLMT 1-5, Score</i>	55.12 $\pm$ 8.79	50.30 $\pm$ 8.51	6.23	0.015
<i>VLMT 5-7, Score</i>	1.82 $\pm$ 1.95	1.78 $\pm$ 1.85	0.14	0.906
<i>VLMT Recognition, Score</i>	13.22 $\pm$ 2.63	11.70 $\pm$ 3.62	4.66	0.034
<i>WCST, number of trails administered</i>	87.53 $\pm$ 17.51	96.28 $\pm$ 20.55	4.20	0.044
<i>WCST, perserverative responses, Score</i>	10.10 $\pm$ 4.97	9.85 $\pm$ 4.24	0.59	0.809
<i>TOL Score</i>	103.85 $\pm$ 9.37	101.68 $\pm$ 12.46	0.78	0.380
<i>TAP, reaction time (msec)</i>	452.15 $\pm$ 77.40	523.07 $\pm$ 149.31	7.11	0.009
<i>TAP, hits-false positives</i>	17.20 $\pm$ 1.36	15.75 $\pm$ 4.15	4.41	0.039

RWT = Regensburger Wortflüssigkeitstest, TAP = Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung, TOL = Tower of London Test, VLMT = Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest, WCST = Wisconsin Card Sorting Test, ZVT = Zahlenverbindungstest.

### *Relationships between neuropsychological functions and clinical features*

Correlations between neurocognitive performance and medication use at the time of testing are given in Table 3. Additionally, a positive correlation was observed between the duration of mood stabilizer usage and ZVT scores ( $r = 0.670$ ,  $p < 0.001$ ), while the duration of

antipsychotic drug use correlated negatively with performance in the Tower of London task ( $r = -0.422$ ,  $p = 0.035$ ). Symptom scores on the YMRS were positively correlated with WCST perseveration scores ( $r = 0.524$ ,  $p = 0.001$ ). Moreover, there was a negative relationship between MADRS symptom scores and TOL scores ( $r = -0.434$ ,  $p = 0.009$ ). Psychomotor speed correlated negatively with duration of illness (ZVT) ( $r = 0.426$ ,  $p = 0.009$ ) the number of previous depressive episodes ( $r = 0.389$ ,  $p = 0.037$ ) and age ( $r = 0.525$ ,  $p = 0.001$ ). Onset of illness as well as previous manic episodes and prior psychotic symptoms did not correlate significantly with test performance.

For lithium medication there was a positive correlation with performance decrease in the verbal memory task (VLMT 5-7;  $r = 0.342$ ,  $p = 0.038$ ) and average completion time in the trail making task (ZVT;  $r = 0.419$ ,  $p = 0.010$ ). The analysis revealed significant negative correlations between current antipsychotic medication and neuropsychological test performance except for TAP reaction time (table 8). Furthermore the doses of antipsychotic drug use (CPZ units) correlated positively with semantic fluency (RWT) ( $r = 0.560$ ,  $p = 0.030$ ) and negatively with TAP reaction time ( $r = -0.624$ ,  $p = 0.013$ ). The number of medications used was highly correlated with the intake of antipsychotics ( $r = 0.637$ ,  $p < 0.001$ ).



**Table 8: Point-biserial correlations, and *p* values between neuropsychological test scores for bipolar patients and the current medication use.**

<i>Neuropsychological test</i>	<i>Anti-depressants</i>	<i>Mood-stabilizers</i>	<i>Benzo-diazepines</i>	<i>Anti-psychotics</i>	<i>Number of medications</i>
<i>ZVT, Score</i>	0.124	0.274	0.097	0.463**	0.537**
<i>RWT, semantic fluency (“names”), Score</i>	-0.055	-0.140	-0.027	-0.403*	-0.355*
<i>RWT, lexical fluency (“s-words”), Score</i>	0.239	-0.149	0.047	-0.331*	-0.109
<i>VLMT 1-5, Score</i>	0.223	-0.027	-0.165	-0.536**	-0.309
<i>VLMT 5-7, Score</i>	-0.207	0.179	0.309	0.468**	0.289
<i>VLMT Recognition, Score</i>	0.058	-0.251	-0.127	-0.485**	-0.364*
<i>WCST, number of trails administered</i>	0.041	0.230	-0.146	0.389*	0.321
<i>WCST, perserverative responses, Score</i>	-0.039	0.152	0.095	0.399*	0.398*
<i>TOL Score</i>	0.105	-0.131	-0.084	-0.548**	-0.373*
<i>TAP, reaction time (msec)</i>	0.042	0.043	0.119	0.225	0.306
<i>TAP, hits -false positives</i>	-0.010	-0.197	-0.036	-0.368*	-0.362*

\*  $p \leq 0.05$ , \*\*  $p \leq 0.01$

RWT = Regensburger Wortflüssigkeitstest, TAP = Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung, TOL = Tower of London Test, VLMT = Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest, WCST = Wisconsin Card Sorting Test, ZVT = Zahlenverbindungstest.

To examine the effect of antipsychotic treatment on test performance of healthy controls and bipolar patients, the patient sample was split into patients receiving and those not receiving antipsychotics. A second MANOVA was conducted, now comparing healthy controls, patients with antipsychotic treatment and those without antipsychotics. The three groups converged on all demographic characteristics (table 6). Further, between the two patient groups no significant differences in MADRS or YMRS symptom scores or the course of illness were confirmed. Rapid cycling, prior psychotic symptoms and suicide attempts were equally distributed. There was a higher number of medications for patients receiving antipsychotic treatment, but no significant differences were evident regarding the distribution of prescribed medications. Except for antipsychotics, there were no significant correlations between test performance and the intake of psychotropic drugs in both patient groups.

*Neuropsychological functions in healthy controls and patients with and without antipsychotic treatment*

The second MANOVA confirmed significant differences between the three groups on all neuropsychological measures (table 9). There was a significant main effect of the factor group on neurocognitive test scores ( $F = 2.45$ ,  $df = 22, 134$ ,  $p = 0.001$ ).

**Table 9: Observed means  $\pm$  standard deviations of neuropsychological test scores for three groups; *F* and *p* values based on MANOVA.**

<i>Neuropsychological test</i>	<i>HC</i> ( <i>n</i> = 40)	<i>Non-AP</i> ( <i>n</i> = 22)	<i>AP</i> ( <i>n</i> = 18)	<i>F</i> (2, 77)	( <i>p</i> )
<i>ZVT, Score</i>	73.10 $\pm$ 24.77	76.87 $\pm$ 24.33	107.48 $\pm$ 35.15	10.93	<b>&lt;0.001</b>
<i>RWT, semantic fluency (“names”), Score</i>	38.38 $\pm$ 7.77	38.91 $\pm$ 9.66	30.06 $\pm$ 10.54	6.30	<b>0.003</b>
<i>RWT, lexical fluency (“s-words”), Score</i>	24.03 $\pm$ 6.23	24.55 $\pm$ 6.89	19.33 $\pm$ 8.49	3.46	<b>0.037</b>
<i>VLMT 1-5, Score</i>	55.12 $\pm$ 8.79	54.63 $\pm$ 7.38	45.56 $\pm$ 7.33	9.08	<b>&lt;0.001</b>
<i>VLMT 5-7, Score</i>	1.82 $\pm$ 1.95	1.00 $\pm$ 1.11	2.72 $\pm$ 2.11	4.51	<b>0.014</b>
<i>VLMT Recognition, Score</i>	13.22 $\pm$ 2.63	13.26 $\pm$ 3.21	9.72 $\pm$ 3.36	10.32	<b>&lt;0.001</b>
<i>WCST, number of trails administered</i>	87.53 $\pm$ 17.51	89.14 $\pm$ 18.72	105.00 $\pm$ 19.73	5.97	<b>0.004</b>
<i>WCST, perserverative responses, Score</i>	10.10 $\pm$ 4.97	8.32 $\pm$ 2.52	11.67 $\pm$ 5.05	2.70	<b>0.073</b>
<i>TOL Score</i>	103.85 $\pm$ 9.37	108.09 $\pm$ 10.89	93.83 $\pm$ 9.56	10.87	<b>&lt;0.001</b>
<i>TAP, reaction time (msec)</i>	452.15 $\pm$ 77.40	493.95 $\pm$ 99.86	558.65 $\pm$ 190.77	5.15	<b>0.008</b>
<i>TAP, hits -false positives</i>	17.20 $\pm$ 1.36	17.18 $\pm$ 0.91	14.00 $\pm$ 5.71	8.51	<b>&lt;0.001</b>

RWT = Regensburger Wortflüssigkeitstest, TAP = Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung, TOL = Tower of London Test, VLMT = Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest, WCST = Wisconsin Card Sorting Test, ZVT = Zahlenverbindungstest.

To locate significant differences between the three groups post hoc paired comparisons were calculated applying the Bonferroni correction to control type I error. For all 11 neuropsychological measures, the data showed no significant differences in mean values between healthy controls and patients without antipsychotic treatment (table 10). Patients without antipsychotic treatment performed significantly better than patients using antipsychotics in all conducted assessments except the RWT lexical fluency task, WCST perserverative responses and TAP reaction time. Healthy controls performed significantly better than patients medicated with antipsychotics in the trail making task (ZVT), RWT semantic fluency, verbal learning and recognition (VLMT), WCST number of trials, TOL and TAP.

**Table 10: Post-hoc comparisons, and levels of significance based on observed group means  $\pm$  standard error of the three groups.**

<i>Neuropsychological test</i>	<i>HC vs. Non-AP</i>	<i>Non-AP vs. AP</i>	<i>HC vs. AP</i>
<i>ZVT, Score</i>	-2.60 $\pm$ 7.17	-32.01 $\pm$ 8.58**	-34.61 $\pm$ 7.66***
<i>RWT, semantic fluency (“names”), Score</i>	-0.53 $\pm$ 2.38	8.85 $\pm$ 2.85*	8.32 $\pm$ 2.55*
<i>RWT, lexical fluency (“s-words”), Score</i>	-0.52 $\pm$ 1.85	5.21 $\pm$ 2.22	4.69 $\pm$ 1.98
<i>VLMT 1-5, Score</i>	0.94 $\pm$ 2.16	8.63 $\pm$ 2.59*	9.57 $\pm$ 2.31*
<i>VLMT 5-7, Score</i>	0.83 $\pm$ 0.48	-1.72 $\pm$ 0.57*	-0.90 $\pm$ 0.51
<i>VLMT Recognition, Score</i>	-0.09 $\pm$ 0.77	3.60 $\pm$ 0.92***	3.50 $\pm$ 0.83***
<i>WCST, number of trails administered</i>	-1.61 $\pm$ 4.87	-15.86 $\pm$ 5.83*	-17.48 $\pm$ 5.21*
<i>WCST, perserverative responses, Score</i>	1.74 $\pm$ 1.19	-3.30 $\pm$ 1.43	-1.57 $\pm$ 1.28
<i>TOL Score</i>	-4.24 $\pm$ 2.61	14.26 $\pm$ 3.13*	10.02 $\pm$ 2.80*
<i>TAP, reaction time (msec)</i>	-41.81 $\pm$ 31.17	-64.69 $\pm$ 49.75	-106.50 $\pm$ 33.33*
<i>TAP, hits -false positives</i>	0.18 $\pm$ 0.77	3.18 $\pm$ 0.92*	3.20 $\pm$ 0.82*

\*  $p \leq 0.05$ , \*\*  $p \leq 0.01$ , \*\*\* $p \leq 0.001$

RWT = Regensburger Wortflüssigkeitstest, TAP = Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung, TOL = Tower of London Test, VLMT = Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest, WCST = Wisconsin Card Sorting Test, ZVT = Zahlenverbindungstest.

*Effects of clinical features on neurocognition*

Multivariate analysis of covariance for both patient groups, controlling for residual mood symptoms, duration of euthymia and number of medications revealed a significant main effect only for the factor antipsychotic treatment ( $F = 2.87$ ,  $df = 11, 16$ ,  $p = 0.027$ ).

Patients without antipsychotic treatment performed significantly better than patients medicated with antipsychotics in the RWT semantic fluency task ( $F = 11.19$ ,  $df = 1, 26$ ,  $p = 0.003$ ), verbal learning task (VLMT 1-5;  $F = 6.73$ ,  $df = 1, 26$ ,  $p = 0.015$ ), verbal recognition memory (VLMT Recognition;  $F = 8.14$ ,  $df = 1, 26$ ,  $p = 0.008$ ), and the planning task (TOL,  $F = 9.12$ ,  $df = 1, 26$ ,  $p = 0.006$ ). Differences in psychomotor speed (ZVT), verbal memory (VLMT 5-7), lexical fluency (RWT), set shifting (WCST) and attention (TAP) were no longer significant.

### ***3.1.5 Discussion***

The initial analysis of healthy controls and bipolar patients revealed no significant overall differences in test performance scores due to bipolar diagnosis in this study. Performance differences were evident only on the level of specific tests regarding the domains of psychomotor speed, verbal learning and attention. In the current literature significant findings of impaired functioning of euthymic bipolar patients in these domains have already been published (Martínez-Arán et al., 2007; Quraishi & Frangou, 2002; Robinson et al., 2006).

Further analyses revealed that patients free of antipsychotic drugs did not differ from healthy controls in any neuropsychological measure. All the same, they showed a

significantly better test performance compared to patients receiving antipsychotics in tasks assessing psychomotor functions, verbal fluency (semantic task), verbal learning, memory and recognition, as well as executive functions and performance quality in the attention task.

Moreover, patients using antipsychotics performed worse than controls in the psychomotor task, domains of semantic fluency, verbal learning and recognition, executive functions and attention. When the effect of antipsychotic treatment on neuropsychological test scores of patients was tested controlling for residual mood symptoms, duration of euthymia and number of medications, the main effect of antipsychotic medication remained significant. Patients treated without antipsychotic drugs outperformed those on antipsychotic treatment in the domains of semantic fluency, verbal learning and recognition as well as executive planning functions. Between all three groups no significant differences in premorbid IQ, education, age or distribution of gender were evident that might have systematically affected neuropsychological test results.

Patients with a more severe course of illness may be more likely to receive antipsychotic medication. Yet, our data do not support different illness characteristics in both patient groups as neither patient sample diverged in duration or onset of illness, YMRS and MADRS scores or in the number of previous manic and depressive episodes. Prior psychotic symptoms, suicide attempts, medication use and the number of rapid cyclers were equally distributed. Unlike the results of Martínez-Arán, Vieta, Colom et al. (2004), in this study the presence of prior psychotic symptoms, number of manic episodes and duration of the illness was not associated with lower neurocognitive functioning.

There are controversial findings regarding changes in neurocognitive functions due to antipsychotic medication (Morrens et al., 2007; Hughes, Lynch, Rhodes, Ervine & Yates, 1999; Ramaekers et al., 1999). Several studies reported that the application of different first or

second generation antipsychotics in healthy volunteers led to drowsiness, sedation and deficits in psychomotor function and verbal memory (King, 1994; Morrens et al., 2007; Beracochea, 2006). The results of the present study suggest similar medication effects for antipsychotics in euthymic bipolar patients. As euthymia is defined as an even-tempered mood state (Peters, 1997), when individuals free of mood symptoms are considered it strongly resembles a healthy affective status. We conclude, therefore, that the observed neurocognitive impairments might be associated with antipsychotic treatment. However, second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia have been shown to improve attention, verbal memory, executive and psychomotor functions across several studies (Bilder et al., 2002; Cuesta, Peralta & Zarzuela, 2001; Keefe et al., 2007; Lee, Chou, Li, Wan & Yen, 2007). These results suggest a different impact on neurocognition in patients with psychotic disorders. Reviews of the neurochemistry of prefrontal cognitive function (Arnsten, 1998; Cools & Robbins, 2004) specify an ‘inverted U-shaped’ relationship between cognitive performance and prefrontal dopamine release, with both too little and too much dopamine impairing executive functions. Consequently, depending on basal dopamine levels a drug may cause beneficial or detrimental cognitive effects. In euthymic bipolar patients for whom no hyperdopaminergic state is expected, antipsychotic drugs may lower dopamine functioning and induce a suboptimal cognitive status.

For bipolar patients on antipsychotic treatment Donaldson, Goldstein, Landau, Raymont and Frangou (2003) reported lower IQ scores as well as performance deficits in memory and working memory functions when compared to patients treated without antipsychotic drugs. Additionally, in a study by Frangou, Donaldson, Hadjulis, Landau and Goldstein (2005) executive functions were impaired in this group of patients. Our results support an adverse effect of antipsychotics on cognitive performance in remitted bipolar

patients in the domains of semantic fluency, verbal learning and recognition memory, and executive planning functions. However, we did not find differences in IQ scores between our patient subsamples. Unlike Donaldson et al. (2003) and Frangou et al. (2005) who used a measure of performance IQ we applied a test of premorbid IQ function based on the proportion of vocabulary. This is a test designed to map crystallised intelligence that is not supposed to change during clinical conditions. Therefore, we conclude that our patients showed comparable mental abilities before the illness and changes due to treatment are not reflected by the IQ measure used in our study.

A recent meta-analysis showed first and second generation antipsychotics are all efficacious in the treatment of acute mania (Scherk, Pajonk & Leucht, 2007). Moreover, growing evidence suggest that second generation antipsychotics are efficacious in the maintenance treatment of bipolar disorder (Taylor & Goodwin, 2006). Therefore, antipsychotics have a substantial benefit in the treatment of bipolar disorders, especially for patients whose long-term stability cannot be ensured by mood-stabilizers alone. The prevention of chronicity and reoccurrence of illness episodes as well as the control of subsyndromal symptoms are major treatment goals in clinical practice, as these features are associated with a worse outcome in psychosocial and cognitive functioning (Tohen, Waternaux & Tsuang, 1990).

Several authors have discussed cognitive endophenotypes for bipolar disorder (Glahn, Bearden, Niendam & Escamilla, 2004; Hasler, Drevets, Gould, Gottesman & Manji, 2006; Savitz, Solms & Ramesar, 2005a, 2005b), focusing on impairment of executive function, sustained attention and verbal memory (Robinson et al., 2006; Arts, Jabben, Krabbendam & van Os, 2008). However, results on differences in these neuropsychological domains varied across studies, mainly identifying isolated effects (Clark et al., 2002; Ferrier et al., 1999;



Rubinsztein et al., 2000; Malhi et al., 2007). The dosage of antipsychotic medication was directly correlated with reaction time in the integrative attention task and scores in semantic fluency in this study. Additionally, a number of differences examined between patients and controls were moderated by the presence of antipsychotic medication use in the patient sample.

Contrary to the assumptions of Torres, Boudreau and Yatham (2007) who state a minor impact of medication side effects on neurocognitive functioning in bipolar patients, the results of this study suggest that the control of antipsychotic medication effects is fundamental in order to validate a cognitive profile that represents a bipolar endophenotype. Nevertheless, a number of subtle impairments in cognitive functioning similar to those of bipolar patients were revealed for first-degree relatives in several studies (Arts et al., 2008). Such findings support an endophenotype hypothesis, but yet there is too little information about the magnitude and functional significance of those differences.

The results of this study are limited by some methodological aspects as the separation of patients with and without antipsychotics was considered subsequent to exploratory analyses. Although the data do not suggest distinct populations of patients according to demographic and clinical characteristics, we cannot exclude the possibility of subtle differences that predisposed the clinicians' treatment decisions. Furthermore, we did not control for a differential impact of moderating variables such as homocystein levels that were associated with neurocognitive functioning in studies of Dittmann et al. (Dittmann et al., 2007; Dittmann, Seemüller, et al., 2008). The treatment of patients participating in this study was adjusted to clinical requirements, and different, mainly second generation, antipsychotic drugs were prescribed to a small numbers of patients. Therefore, no further discrimination between substances could be made. Moreover, specific effects of combined medication could

not be sufficiently ruled out in this study, although the number of medications was controlled for as a covariate in our design. The strength of this study is the large size of the well matched sample.

The results indicate that antipsychotic drugs might impair semantic fluency, verbal learning and recognition memory, and executive planning functions in euthymic patients with bipolar I disorder. Longitudinal and randomized studies are needed to clarify whether antipsychotic treatment can cause the range of neuropsychological impairments demonstrated in patients with bipolar I disorder at this point. Following a suggestion made by Robinson et al. (2006) and Torres et al. (2007), this study is a first step in order to quantify the influence on antipsychotics on the test performance of bipolar patients.

### **3.2 Vorstellung der Übersichtsarbeit**

Jamrozinski, K. (2010). Do euthymic bipolar patients have normal cognitive functioning?.

*Current Opinion in Psychiatry*, 23, 255-260.

Aufgrund der Ergebnisse der ersten empirischen Studie bestehen Zweifel an der Annahme ausschließlich krankheitsbedingter Leistungseinbußen bei bipolaren Patienten. Zur Einordnung dieser Befunde in den Kontext der aktuellen klinischen Forschung erschien ein Übersichtsartikel, welcher die Befunde der letzten zwölf Monate zur kognitiven Leistungsfähigkeit bipolarer Patienten qualitativ analysierte. Eine Literaturrecherche über PubMed wurde durchgeführt. Dazu wurden die Suchbegriffe “bipolar disorder” zusammen mit jeweils einem der Begriffe “cognition”, “neurocognition”, “cognitive function”, “cognitive impairment”, “neuropsychology”, “neuropsychological function”, “executive function”, “memory” oder “attention” eingegeben. Ausgewählt wurden die Forschungsarbeiten, die zwischen April 2008 und Oktober 2009 erschienen sind. Darunter waren 58 empirische Arbeiten, neun Reviewartikel und vier Meta-Analysen.

Es wurde deutlich, dass die durchgeführten Studien zu unterschiedlichen Ergebnissen im Hinblick auf das Ausmaß an Beeinträchtigungen der psychomotorischen Verarbeitungsgeschwindigkeit, Exekutivfunktionen und Gedächtnisfunktionen bei bipolaren Patienten kommen. Ein Teil dieser Heterogenität kann durch unterschiedliche Behandlungsfaktoren und deren Interaktionen mit individuellen Patientenmerkmalen und Krankheitsverläufen erklärt werden. Das Ausmaß kognitiver Beeinträchtigungen bei bipolaren Patienten wird unter anderem beeinflusst durch das Ersterkrankungsalter, medikamentöse Behandlungsansätze, familiäre Risikofaktoren und klinische Verlaufsmerkmale der

Forschungsarbeiten – Do euthymic bipolar patients have normal cognitive functioning?

---

Erkrankung. Veränderte Hirnaktivierungsmuster bei der Bearbeitung kognitiver Aufgaben gehen nur in einem Teil der Studien mit Leistungseinbußen einher. Letztlich weisen die aktuellen Befunde auch darauf hin, dass zwar ein bedeutsamer Anteil bipolar Erkrankter unter klinisch relevanten kognitiven Defiziten leidet, jedoch scheint dies nicht auf die Mehrheit der untersuchten Patienten zuzutreffen.

## **Do Euthymic Bipolar Patients Have Normal Cognitive Functioning?**

### ***3.2.1 Abstract***

Research on neurocognitive functions of bipolar patients has yielded inconsistent results over the past years. There is a growing need for clarification regarding the magnitude, clinical relevance and confounding variables of cognitive impairment in bipolar patients.

Current findings of studies investigating executive functions, psychomotor speed and memory functions suggest heterogenous cognitive functioning in patients. A significant amount of variance can be attributed to treatment factors or interactions of those factors with the course of illness and individual characteristics. Furthermore, cognitive domains are presumably interrelated. The impact of bipolar illness on cognition can be influenced by age of onset, pharmaceutical treatment approaches, individual response, familial risk factors, and clinical features. Although brain activation patterns appear to be altered, these alternations do not necessarily correlate with impairment in cognitive performance. Without carefully controlling for confounding variables, the actual effect of bipolar disorder on cognitive performance scores cannot be evaluated.

Cognitive deficits of clinical relevance are documented for a substantial proportion, but not the majority of bipolar patients. Yet, available data are inconclusive with respect to the origin of these deficits. Future studies on cognitive deficits in bipolar patients need to deliver detailed descriptions of drug treatment and clinical features.

**Keywords:** bipolar disorder, neurocognition, impairment, memory, executive function

### ***3.2.2 Introduction***

Starting from Kraepelin's concept of manic-depressive illness as a relapsing and remitting disorder, research on bipolar disorders has changed its focus recently to examine for abnormalities in the 'well' or euthymic phase of the illness. There is evidence of trait-like deficits in neurocognitive functions of bipolar patients and the identification of possible endophenotypes has started. However, the findings of the past 18 months are highly heterogeneous. The growing need for clarification and integration of these findings can be inferred by the large number of review articles and meta-analyses recently published. Original and meta-analytic studies increasingly emphasize the role of mediating factors for cognitive functioning in bipolar disorder, and finally, some longitudinal data have become available. This qualitative review will describe new developments in research on neurocognitive functions in bipolar patients.

### ***3.2.3 Method***

Literature research was performed via PubMed entering the terms "bipolar disorder" plus any of the terms "cognition", "neurocognition", "cognitive function", "cognitive impairment", "neuropsychology", "neuropsychological function", "executive function", "memory", and "attention". Available manuscripts published from April 2008 to October 2009 were chosen for review. The literature scan yielded 58 original articles, nine review articles and four meta-analyses.

Two of the original articles compared healthy relatives of bipolar patients to controls, 26 investigated euthymic BD (bipolar disorder) patients and 19 of those compared euthymic

BD patients to a healthy control group. In 30 additional original studies, euthymia was not a specified precondition to recruitment and analysis. This review will focus on studies of cognitive functions in euthymic bipolar patients. Additionally, some important findings of studies on non-euthymic or not specified samples of bipolar patients will be discussed.

### **3.2.4 Results**

In a study investigating the frequency of cognitive impairment across different diagnoses (Gualtieri & Morgan, 2008), clinically relevant cognitive impairment (defined as a score at least 2 SD below the normative mean in at least one domain) was found in 11% of the healthy control group, 39% of patients diagnosed with major depression, 40% of patients with anxiety disorders and 43% of the bipolar sample. These results support an influence of general pathology on cognitive functioning. More interesting, according to these findings, 57% of the bipolar patients can not be considered cognitively impaired to an extent of clinical relevance. Yet nearly one third of the bipolar sample showed impairments in more than one cognitive domain.

#### *Learning and memory functions*

Most studies comparing verbal learning and memory reported worse performance in the bipolar samples than in healthy controls. However, according to meta-analytic results (Bora, Yücel & Pantelis, 2009, there is a publication bias especially for studies describing impairment in verbal learning for bipolar patients in the literature. When this publication bias was corrected, effect sizes indicated a medium effect of diagnosis on verbal learning ( $D=0.66$ )

instead of the strong effect that was reported previously. The domain of verbal learning and memory has intensively been discussed as an endophenotype of BD and therefore been investigated in healthy relatives of bipolar patients. While two studies revealed no significant impairment in verbal learning for healthy relatives of patients with bipolar disorder compared to controls (Bora, et al., 2008; Jabben, Arts, Krabbendam & van Os, 2009), there was a significant effect when bipolar patients and healthy relatives were recruited from families multiply affected with psychotic illness (Quraishi et al., 2009). In a sample of bipolar I and II patients, history of psychosis explained more variance in neurocognitive functioning than diagnostic subtype, and non-psychotic BD patients performed equivalently to healthy controls except for a measure of processing speed (Simonsen et al., 2009).

#### *Stability of cognitive functions*

The developmental course of cognitive impairment was demonstrated in a sample of pediatric bipolar patients who were treated using a standardized medication algorithm over a period of three years (Pavuluri et al., 2009). At baseline, patients scored about 0.5 to 1.0 SD below matched healthy controls on verbal memory, visual memory, visual perception, working memory, attention and executive functions. The rate of improvement on these domains after a three year interval was comparable in patients and controls, but verbal memory and executive functions improved significantly less in patients than in their healthy peers. The global performance of patients was therefore still lagging behind at follow up, with the most pronounced deficits in verbal memory and executive functions. Yet the origin of this differential delay remains unclear, as neurobiological differences in brain maturation as well as the disruption of academic activities are possible explanations for reduced progression in



cognitive development (Pavuluri et al., 2009). According to these longitudinal findings, more pronounced deficits in verbal memory and executive functioning should be expected for patients with an onset in childhood or adolescence.

A longitudinal study of middle-aged and older adults with BD using a composite score of neurocognitive functioning across found more intra-individual variability in test scores of bipolar patients compared to schizophrenic patients or matched controls, but no difference in the mean trajectory of change after an interval of one to three years (Depp et al., 2008). Further longitudinal data of elderly BD patients revealed a time-by-group interaction in total scores of the Dementia Rating Scale, supporting a faster cognitive decline in BD patients than in controls (Gildengers et al., 2009). Nevertheless, the cognitive functions of 15% of the patient sample remained constant, while 85% showed a decreasing global performance. These studies support a heterogeneous magnitude and stability of cognitive deficits in adult bipolar patients. If deficits were reported, cognitive functioning for those patients either remained constant, changed in accordance with the control group or declined comparatively faster. In one prospective study on adults treated with lithium monotherapy (Mur et al., 2008), verbal learning and memory functions were comparable to controls and scores did not decline over an interval of two years, suggesting that severe verbal learning impairments found in bipolar samples might be related to polypharmacy. Patients in this study were impaired in executive functions and processing speed, supporting meta-analytic findings that revealed rather adverse effects of lithium treatment on neurocognition (Wingo, Wingo & Harvey, 2009). Therefore, lithium treatment might preserve verbal abilities in a number of bipolar patients, but it can negatively affect executive functioning.

*Psychomotor speed and executive functions*

Although in one meta-analysis of neuropsychological studies of BD patients no relationship of executive functions on verbal learning and memory scores was reported (Bora et al., 2008), there is evidence that memory performance in patients can significantly be predicted by psychomotor speed and executive functioning (Thompson et al., 2009). It is plausible to expect interrelations such as the encoding of verbal material to be mediated by working memory function via internal auditory rehearsal processes (Baddeley, Lewis & Vallar, 1984) that are sensitive to psychomotor speed and the ability to cluster information (Delaloye et al., 2009). Psychomotor speed is prevalently described as being reduced in BD patients, but not in healthy relatives (Bora et al., 2009). Therefore, this domain might be susceptible to treatment side effects. Henin et al. (2009) analyzed a sample of 173 pediatric BD patients and found psychomotor slowing and lower working memory capacity only in those treated with mood-stabilizers. In contrast, no such differences were detected in a study of adult BD patients (Goswami et al., 2009). Studies on depressed BD patients revealed deficits in attention and psychomotor speed (Burdick et al., 2009), but these effects again might have resulted from mood-stabilizing medication (Holmes et al., 2008; Roiser et al., 2009). Studies that compared BD patients and controls using the WCST revealed contradictory results. While some studies did not provide evidence for impairment in WCST performance of bipolar patients (Fleck, Shear, Madore & Strakowski, 2008; Juselius et al., 2009), group differences reached significance for perseverative errors in a study by Mur et al. (2008), where this score was also positively related to the number of hospitalizations. One study reported WCST impairment in healthy relatives of bipolar patients (Trivedi et al., 2008). In geriatric BD patients WCST perseverative errors worsened with higher brain

lithium levels (Forester et al., 2009). Rybakowski, Permoda-Osip & Borkowska (2009) analyzed WCST performance in excellent and partial lithium responders as well as non-responders among a sample of euthymic bipolar outpatients who were treated with lithium for at least five years. Only non-responders showed deficits in flexibility, and conceptual thinking. Comparable deficits were confirmed in the euthymic offspring of these BD patients, with no differences between the offspring of the three responder groups (Rybakowski et al., 2009). Despite small group sizes, these findings indicate a differential effect of lithium medication on cognitive flexibility in BD patients.

In the Stroop task, a common measure of response inhibition and susceptibility to interference, remitted bipolar twins and their co-twins performed worse than control twins (Juselius et al., 2009), while another twin study (Kravariti et al., 2009) reported deficits only in the patient group. Age and residual symptoms (Kravariti et al., 2009) as well as a history of alcohol abus (Sanchez-Moreno et al., 2009) negatively affected Stroop performance.

When response inhibition is investigated by a Go/NoGo task using functional MRI (Kaladjian et al., 2009; Welander-Vatn et al., 2009), performance of BD patients did not differ from healthy controls. Yet, BD I patients showed reduced activation in the left frontopolar cortex and bilateral amygdala during response inhibition (Kaladjian et al., 2009), while in BD II patients (Welander-Vatn et al., 2009) dACC activation was not altered compared to controls. EEG results support disinhibition problems in focused attention and decision-making of patients during an oddball-task (Ozerdem, Kocaaslan, Tunca & Basar, 2008; Andersson et al., 2008). Event related potentials in drug free euthymic patients (Ozerdem et al., 2008) revealed high delta response especially in left frontal channels compared to normal controls. These alterations decreased after six weeks of treatment with valproate. Psychometric findings additionally display increased scores of impulsivity across all mood states in bipolar

patients (Swann et al., 2009). However, increased risk taking behavior in a cognitive task was only observed in BD patients with prior history of alcohol abuse (Holmes et al., 2009). In fMRI studies using working memory tasks (Deckersbach et al., 2008; Gruber et al., 2010; Hamilton et al., 2009; Thermenos et al., 2010) performance of patients did not differ significantly from healthy controls. Findings vary in respect of patterns of cortical activation with one study not detecting significant changes in prefrontal activation between euthymic patients and controls (Hamilton et al., 2009), and others reporting specific activation patterns (Gruber et al., 2010). A study of Thermenos et al. (2010) revealed altered sadness-specific activation patterns during a working memory task in BD patients and their healthy relatives compared to controls, but there was a higher prevalence of substance use in patients, and relatives and patients were not euthymic.

#### *Moderating and mediating variables*

The cognitive performance of bipolar patients can be affected by structural and functional brain alterations caused by the illness as well as external treatment or lifestyle factors. A number of studies investigated moderating or mediating factors for cognitive functioning in BD patients. For patients with psychotic mood disorders a higher lifetime prevalence of substance abuse disorders is reported (Smith & Barch, 2009). Although a history of alcohol abuse negatively affected executive functions (Sanchez-Moreno et al., 2009; Holmes et al., 2009), no differences in verbal learning or memory performance were detected in bipolar patients with nicotine (Law et al., 2009) or alcohol abuse (Sanchez-Moreno et al., 2009). While amygdala volume was positively associated with verbal memory in BD patients (Killgore, Rosso, Gruber & Yurgelun-Todd, 2009), illness duration and the

number of illness episodes were not confirmed continuously as mediators of cognitive performance (Bora et al., 2009; Gildengers et al., 2009; Delaloye et al., 2009; Burdick et al., 2009). Still, residual depressive symptoms affected test performance in many studies (Goswami et al., 2009; Pradhan, Chakrabarti, Nehra & Mankotia, 2008). In a study of emotional memory in euthymic BD patients, neutral information was rated emotionally more arousing by patients than by controls, but patients failed to benefit from the effect of enhanced retrieval for emotionally bound information, indicating a dysfunctional amygdala circuitry (Kauer-Sant'Anna et al., 2008). Heightened homocysteine levels were also discussed as a risk factor for cognitive impairment in BD patients.

However, there is not enough evidence to state serum homocysteine levels as an independent predictor of cognitive functioning, but serum levels tend to increase with age, male gender, polypharmacy, and especially in late onset patients (Dias, Brissos, Cardoso, Andreazza & Kapczinski, 2009). Increased serum homocysteine levels were often accompanied by a decrease in executive functioning (Dias, Brissos, Cardoso et al., 2009; Dittmann, Hennig-Fast, et al., 2008). As no association of Hcy levels with cognitive performance is reported for healthy controls (Dias, Brissos, Cardoso et al., 2009), Hcy levels might be a biological marker of risk for cognitive dysfunction particularly in BD patients. Yet, it is important to avoid a casual interpretation of bipolar diagnosis effects on Hcy serum levels, since Hcy levels were not elevated compared to the control group in a recent study (Dias, Brissos, Cardoso et al., 2009), and lifestyle factors are known to influence serum Hcy levels. There were no differences in BDNF levels of in euthymic BD patients and controls (Dias, Brissos, Frey et al., 2009), and neurocognitive function was largely unrelated to BDNF levels. However, BDNF levels were modulated by pharmacological treatment with lower levels detected in patients medicated with antipsychotics or lithium, and higher levels in

patients on valproate or antidepressants. In a staging model of bipolar illness, Kapczinski et al. (2009) propose cognitive deficits and biological markers as late consequences in the course of the disorder.

Neurocognitive performance in euthymic BD patients who were treated with mood stabilizers alone did not differ significantly from the performance of drug-free patients (Goswami et al., 2009), but this study did not contain a healthy control group. The use of antipsychotic drugs accounted for a proportion of variance in verbal learning scores of bipolar I patients (Dittmann, Hennig-Fast, et al., 2008; Jamrozinski et al., 2009), but there is a lack of controlled studies that are imperatively needed to enlighten the impact of pharmaceutical mono-treatment and polypharmacy on cognitive functions in euthymic bipolar patients.

### ***3.2.5 Conclusion***

A review of the current literature suggests that bipolar patients show deficits in neurocognitive functions when their mood status is characterised as being euthymic. These deficits mainly affect executive functions, memory functions and psychomotor speed. However, published articles present conflicting findings. This heterogeneity in results has been a challenge to reviews (Barch, 2009; Hill et al., 2009; Rocca, Heuvel, Caetano & Lafer, 2009; Terry, Lopez-Larson & Frazier, 2009) and meta-analytic studies (Bora et al., 2009; Joseph, Frazier, Youngstrom & Soares, 2008; Bora, Yücel & Pantelis, 2010; Kurtz & Gerraty, 2009), and the discrepancies cannot be resolved as long as data on confounding variables are incompletely reported in original studies. Nonetheless, meta-analytic studies can be a very helpful tool for computing reliable effect sizes in this heterogeneous data base, given that publication bias and potential moderating factors are controlled for. A number of reasons may

account for the variability in the observed data. Only half of the recently published studies aimed to assess functions of euthymic patients. When euthymia was assumed, the definition criteria differed considerably between studies in respect of duration and parameter values. A standard definition of euthymia across studies is therefore required to investigate symptomatically homogeneous samples. Data about the definition of psychotic symptoms (occurrence during mania vs. depression, mood-congruency, hallucinations, delusions) investigated during the course of BD are often lacking. Since there is heterogeneity regarding the impact of a history of psychotic symptoms, the quality and episode-related occurrence of psychotic symptoms is also applicable to identify subgroups of patients with specific cognitive characteristics. An additional source of variance in the results of different authors is the use of varying neuropsychological tests to assess equal cognitive domains. Although obviously identical functions are assessed, there are often subtle differences in cognitive processes that are required to perform a specific task. Furthermore, test results can be assigned to more than one cognitive domain and authors frequently disagreed in the interpretation of neuropsychological measures and domains. This becomes even more important when composite scores are computed. Ideally, test results should not only be reported as mean values but also include a comparison to normative values to assess the magnitude of clinically relevant impairment in patient and control samples. One of the greatest challenges remains drug treatment, especially polypharmacy, which is often required to sufficiently stabilize bipolar patients. Considering that pharmacotreatment does affect neuropsychological functioning (Goldberg & Chengappa, 2009), it is not yet appropriate to attribute the deficits observed in bipolar patients to illness processes while controlled studies of medication and other moderator effects in BD patients are lacking. There is evidence for structural and functional changes during the course of bipolar disorder, but it has yet to be

Forschungsarbeiten – Do euthymic bipolar patients have normal cognitive functioning?

---

revealed whether all BD patients are equally at risk for alterations in neural networks or if the magnitude of genetic risk factors, lifestyle factors, comorbidities and personality factors moderates the impact of bipolar diagnosis on neurocognitive functions.

### **3.3 Vorstellung der Meta-Analyse**

Jamrozinski, K. & Scherk, H. (submitted). The impact of residual mood symptoms and antipsychotic medication on verbal abilities in euthymic bipolar patients.

Es fehlen systematische Arbeiten, welche den Einfluss insbesondere der Antipsychotikabehandlung auf die kognitive Leistungsfähigkeit bipolarer Patienten während euthymer Phasen untersuchen. Darüber hinaus existiert keine Studie (neben der hier vorgestellten empirischen Arbeit), die Ergebnisse für bipolare Patienten mit und ohne Antipsychotikaeinnahme gegenüberstellt. Lediglich eine einzige Studie (Sapin, Berrettini, Nurnberger & Rothblat, 1987) lieferte einen Vergleich zwischen gesunden Probanden und bipolaren Patienten ohne medikamentöse Behandlung und fand keine Unterschiede in Exekutivfunktionen und verbalem Lernen. Um den Einfluss der Antipsychotikabehandlung auf die kognitive Leistungsfähigkeit bipolarer Patienten abzuschätzen, wurde eine Random effects Meta-Regression über die erschienen Arbeiten zu neuropsychologischen Testleistungen bipolarer Patienten während euthymer Phasen durchgeführt. Hierbei wurde ein Schwerpunkt auf die beteiligten kognitiven Prozesse zur verbalen Lern- und Merkfähigkeit gelegt. Diese Arbeit wurde bei Bipolar Disorders eingereicht.

Die Literaturrecherche über PubMed mit einer Kombination der Suchbegriffe „bipolar“, „euthymic“ und „cognition“ führte zu 160 Resultaten. Davon berichteten 116



Studien über neuropsychologische Testbefunde, 77 verglichen euthyme bipolare Patienten mit gesunden Kontrollprobanden. Es wurden nur Studien eingeschlossen, die die verwendeten Kriterium für Euthymie explizit darlegten. Insgesamt lieferten 55 Studien verwendbare Datensätze zur Berechnung einer Meta-Analyse. Von Studien, die auf identischen Patienten- oder Kontrollstichproben basierten, wurde jeweils eine qualitativ aussagekräftige Studie ausgewählt. Um eine klare Interpretierbarkeit der Ergebnisse zu gewährleisten, wurden nur Ergebnisse solcher Testverfahren einbezogen, die konzeptuell vergleichbar aufgebaut sind. Kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit wurde über den TMT-A (Reitan, 1958) operationalisiert, verbales Lernen und Gedächtnis über den CVLT (Delis et al., 1987) oder RAVLT (Rey, 1958), Wortflüssigkeit über den COWAT (Spreen & Strauss, 1998) und Arbeitsgedächtnisspanne über den digit span Subtests der WAIS-R (Wechsler, 1981). Fremdsprachige Ausführungen der Testverfahren wurden in die Meta-Analyse einbezogen.

Es konnten 32 Studien in die Random-effects Meta-Analyse eingeschlossen werden. Der Anteil an Patienten mit Antipsychotikabehandlung sagte zwischen 16 % und 58% der Unterschiede in den Effektstärken (Hedges'  $g$ ) für kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit, verbales Gedächtnis, Wiedererkennung und Arbeitsgedächtnisspanne voraus. Depressive Restsymptome waren ein signifikanter Prädiktor für Effektgrößen der Wortflüssigkeit und kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit. Die Unterschiede in Effektgrößen zur Wiedererkennungslleistung wurden zu 62% über das Ausmaß der manischen Restsymptomatik in den Patientenstichproben vorhergesagt. Höhere Anteile an Patienten mit Antipsychotika und höhere Ratings für Restsymptome gingen mit höheren Effektgrößen einher.

---

**The impact of residual mood symptoms and antipsychotic medication on verbal abilities in euthymic bipolar patients**

**3.3.1 Abstract**

Deficits in verbal abilities of bipolar patients have been reported in many studies. Yet, it remains uncertain to which extent these observed deficits are moderated by the illness process, residual symptoms or medical treatment. This study aims to investigate the impact of residual manic and depressive symptoms as well as the current use of antipsychotic medication on effect sizes for verbal abilities in bipolar patients.

A literature scan via PubMed was conducted and 32 studies reporting data for verbal abilities, cognitive speed, verbal fluency, and working memory span were included in the meta-analysis. Meta-regression was conducted to evaluate the amount of dispersion in effect sizes that can be explained by residual mood symptoms or the percentage of patients receiving antipsychotic drugs.

Between 16% and 58% of the dispersion in effect sizes for cognitive speed, verbal recall, recognition and working memory span was predicted by the use of antipsychotics. Standardized depression scores predicted 21-36% of the dispersion in the measured effects for verbal fluency and cognitive speed, while residual manic symptoms explained 62% of the variety in effect sizes for recognition.

Residual mood symptoms and antipsychotic treatment are significant sources of heterogeneity in studies of neuropsychological functions in euthymic bipolar patients. They need to be reported and controlled for in future studies. Effect sizes for verbal learning were not explained by mood symptoms or antipsychotics and might be an effect of temporal lobe dysfunction associated with bipolar illness.

**Keywords:** bipolar disorder, cognition, antipsychotics, verbal fluency, cognitive speed

**Running head:** Moderators of verbal abilities in BD

### **3.3.2 Introduction**

Systematic research on neurocognitive deficits during euthymic states in bipolar disorder shows a significant correlation with impairment in verbal abilities. There is evidence of lower performance in tasks assessing verbal learning and memory functions in euthymic patients with bipolar disorder compared to healthy controls (Cavanagh et al., 2002; Pavuluri et al., 2006; Sanchez-Morla et al., 2009; Senturk et al., 2007; Zubieta et al., 2001). Yet, meta-analytic studies repeatedly reveal substantial heterogeneity in effect sizes (Arts et al., 2008; Bora et al., 2009; Kurtz & Gerraty, 2009; Robinson et al., 2006; Torres et al., 2007). This heterogeneity could be influenced by differences in patient samples. Characteristics of the illness process (Denicoff et al., 1999; Schouws et al., 2009; Tham et al., 1997; Zubieta et al., 2001), residual mood symptoms (Goswami et al., 2006; Mur, Portella, Martinez-Aran, Pifarre, & Vieta, 2009) or treatment factors, such as antipsychotic medication (Donaldson et al., 2003; Frangou et al., 2005; Jamrozinski et al., 2009; Savitz, van der Merwe, Stein, Solms, & Ramesar, 2008), have been discussed as moderating variables for cognitive functioning in bipolar patients. However, the size of these potential influences has not yet been clarified.

Different cognitive processes are involved in verbal learning and memory functions. According to the multicomponent model of working memory (Baddeley, 2002) incoming verbal information is stored immediately in a phonological short-term store in which acoustic traces decay after only two seconds. Subvocal articulatory rehearsal processes are necessary to constantly refresh the phonological information. The number of digits that can be held in this subsystem of working memory, the phonological loop, is measured by the digit span procedure (Baddeley & Hitch, 1974). High cognitive speed can enhance the articulatory rehearsal process and therefore increase the number of digits that can be rehearsed within the two-seconds interval. However, when item lists are learned in multiple trials, the information seems to be coded semantically and not by

phonological characteristics (Baddeley, 1966). To explain this phenomenon, an additional component described as the episodic buffer was proposed (Baddeley, 2002). The episodic buffer interacts with a central executive attentional system and integrates information from the visuospatial and the phonological subsystem with information from episodic long-term memory. Consolidation of information in long-term memory is considered a consequence of parallel interactions between the episodic buffer, phonological loop, visuospatial subsystem and long-term memory storage. Therefore, the organization of new material during verbal learning is likely to be influenced by executive functions. Another important executive function for the investigation of verbal abilities is the directed retrieval of information from long-term memory, usually assessed by tests for verbal fluency.

This study aims to quantify the impact of residual mood symptoms and antipsychotic medication on observed effects for cognitive speed, verbal learning, recall and recognition as well as verbal fluency and working memory capacity in bipolar patients.

### **3.3.3 Method**

A literature scan via PubMed using the terms „bipolar“ together with „euthymic“ and „cognition“ yielded 160 results. Neuropsychological functioning was investigated in 116 studies, with 77 of these studies comparing cognitive performance of bipolar patients with a healthy control group. Studies that were not published in the English language or did not describe precise criteria for euthymia were excluded from the analysis. 55 studies provided sufficient data for the analysis. If several studies were based wholly or in part on the same patient or control samples, one study with the highest number of participants was chosen. Alternatively, when there were pre-test differences in IQ, the dataset reporting matched samples (Mur, Portella, Martinez-Aran, Pifarre, & Vieta, 2007) or adjusted scores was included in the analysis. For multiple timepoints the baseline data were used.

When studies reported data for separate subgroups of patients, these data were combined. Subgroups with past or present substance dependence were not included. The majority of studies investigated patients with bipolar I disorder, yet samples consisting partly of bipolar II patients were also included since there is evidence for comparable impairments (Torrent et al., 2006). One study reported results for first- and multi-episode patients (Nehra, Chakrabarti, Pradhan, & Khehra, 2006). In this case, only the data for multi-episode patients were used to ensure comparable samples between all studies in the analysis. Finally, 34 studies fulfilled inclusion criteria. To avoid heterogeneity resulting from different test conceptions, studies were chosen if they provided results of neuropsychological tests that were conceptually equivalent. The Trail Making Test , Part A (TMT-A; Reitan, 1958) was chosen as the measure of cognitive speed, the Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised (WAIS-R; Wechsler, 1981) digit span forward and backward were combined to evaluate working memory span. Verbal fluency was measured by the Controlled Oral Word Association Test (COWAT; Spreen & Strauss, 1998). Verbal learning, free immediate recall, free delayed recall and recognition were analyzed from studies that used the California Verbal Learning Test (CVLT; Delis et al., 1987) the Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT; Rey, 1958) or their adaptations for foreign languages. A total of 32 studies reported results either for those cognitive measures or for equivalent measures from similarly designed test versions. These data were used to perform a random-effects meta-analysis using Comprehensive Meta-Analysis 2.0 (Borenstein, Hedges, Higgins, & Rothstein, 2005). Data were entered as means with standard deviation and sample size, p-values with sample size, or calculated Cohen's d with sample size. Hedges' g was calculated for all cognitive measures and used in meta-regression with the z-standardized depressive and manic symptoms, as well as the percentage of patients with antipsychotic drug use. Random effects meta-regression applying a maximum likelihood method was performed using PASW Statistics 18.0 (SPSS Inc., 2009) with macros by David B. Wilson (<http://mason.gmu.edu/~dwilsonb/ma.html>).

### **3.3.4 Results**

#### *Meta-analysis*

The meta-analysis was conducted using 32 studies that reported results for verbal abilities, cognitive speed or working memory span. Detailed information about these studies, effect sizes, scores on residual symptoms and percentage of patients with current antipsychotic treatment are given in table 11. For all investigated cognitive measures effect sizes indicated a better performance in healthy controls than in bipolar patients.

Forschungsarbeiten - Moderators of verbal abilities in bipolar disorder

**Table 11: Cognitive measures, number of participants, Hedges' g, and residual symptom scores for all studies included in the meta-analysis**

Study	Test	n BD	n HC	Hedges' g	Mean Mania Rating	Mean Depression Rating	Antipsychotics
Altshuler et al., 2004	cognitive speed	40	22	0.381	n.a.	n.a.	15 %
	verbal learning			0.901			
	immediate recall			0.745			
	delayed recall			0.775			
	recognition			0.221			
Barrett et al., 2008	verbal fluency	26	26	0.158	Information incomplete	Information incomplete	11.5 % (pooled)
	lexical fluency			0.542			
Bora et al., 2007	cognitive speed	65	30	0.724	0.8 (YMRS pooled)	1.8 (HDRS pooled)	13.8 % (pooled)
	verbal learning			0.565			
	immediate recall			0.734			
	delayed recall			0.615			
	recognition			0.526			
Brissos et al., 2008	verbal fluency	30	23	0.863	1.2 (YMRS)	3.3 (HDRS)	n.a.
	cognitive speed			0.558			
	digit span			0.614			
Cavanagh et al., 2002	verbal fluency	20	20	0.034	0.5 (MMS)	1.1 (HDRS)	20 %
	verbal learning			1.218			
	delayed recall			0.936			
	recognition			0.611			
Clark et al., 2002	lexical fluency	30	30	0.304	1.7 (YMRS)	2.1 (HDRS)	16.7 %
	verbal learning			0.728			
	immediate recall			0.476			
	delayed recall			0.156			
De Almeida Rocca et al., 2008	recognition	25	31	0.287	1.0 (YMRS)	1.4 (HDRS)	n.a.
	lexical fluency			0.859			
Delaloye et al., 2009	verbal fluency	22	22	0.705	1.1 (YMRS)	1.6 (GDS)	n.a.
	lexical fluency			0.405			
Dias, Brissos, Frey et al. 2009	digit span	65	50	1.132	1.0 (YMRS)	2.6 (HDRS)	63.1 %
	cognitive speed			0.833			
	lexical fluency			0.405			
Dias et al., 2008	digit span	70	50	1.132	1.0 (YMRS pooled)	2.7 (HDRS pooled)	64.3 % (pooled)
	cognitive speed			0.825			
	lexical fluency			0.457			
Dittmann et al., 2007	digit span	55	17	0.467	0.5 (YMRS)	1.1 (HDRS)	38.2 %
	cognitive speed			0.443			



Forschungsarbeiten - Moderators of verbal abilities in bipolar disorder

**Table 11 continued**

Study	Test	n BD	n HC	Hedges' g	Mean Mania Rating	Mean Depression Rating	Antipsychotics
Dittmann, Seemüller et al., 2008	cognitive speed	74	42	0.409	1.0 (YMRS)	1.4 (HDRS)	29.7 %
	semantic fluency			0.232			
	digit span forward			0.425			
El-Badri et al., 2001	lexical fluency	25	26	0.412	n.a.	9.6 (BDI)	44.0 %
	digit span			0.647			
Ferrier et al., 1999	cognitive speed	41	20	0.602	4.3 (MMS pooled)	3.1 (HDRS pooled)	12.2 % (pooled)
	verbal learning			0.713			
	lexical fluency			0.750			
	digit span			0.805			
Goswami et al., 2006	cognitive speed	37	37	0.531	7.9 (MSRS)	2.4 (HDRS)	n.a.
	verbal learning			0.681			
	immediate recall			0.409			
	digit span			1.376			
Jamrozinski et al., 2009	cognitive speed	40	40	0.568	2.7 (YMRS)	4.8 (MADRS)	45.0 %
	verbal learning			0.549			
	recognition			0.473			
	verbal fluency			0.307			
Martínez-Arán et al., 2004	cognitive speed	44	30	0.889	1.4 (YMRS)	3.6 (HDRS)	56.8 %
	verbal learning			0.859			
	immediate recall			0.834			
	delayed recall			0.945			
	recognition			0.652			
	verbal fluency			0.686			
	digit span			0.702			
Mur et al., 2007 (Subsample matched with controls for IQ and YMRS)	cognitive speed	20	20	0.275	n.a.	n.a.	0 %
	verbal learning			-0.012			
	immediate recall			-0.119			
	delayed recall			0.319			
	recognition			0.150			
	verbal fluency			0.697			
	digit span			0.693			
Nehra et al., 2006	cognitive speed	30	20	1.992	1.5 (YMRS)	2.7 (HDRS)	100 %
	verbal fluency			2.251			
Olley et al., 2005	verbal fluency	15	13	0.715	1.5 (YMRS)	3.0 (HDRS)	n.a.

Forschungsarbeiten - Moderators of verbal abilities in bipolar disorder

**Table 11 continued**

Study	Test	n BD	n HC	Hedges' g	Mean Mania Rating	Mean Depression Rating	Antipsychotics
Ozdel et al., 2007	verbal learning	27	21	0.690	2.3 (BRMAS)	2.6 (HDRS)	11.1 %
	delayed recall			0.690			
	recognition			0.000			
	digit span			0.561			
Radanovic et al., 2008	semantic fluency	33	33	0.785	0.6 (YMRS)	1.3 (HDRS)	21.2 %
Sanchez-Morla et al., 2009	verbal learning	73	67	0.965	0.4 (YMRS)	2.6 (HDRS)	34.3 %
	immediate recall			0.957			
	delayed recall			0.961			
	recognition			0.656			
	semantic fluency			0.885			
	digit span backward			0.529			
Schneider et al., 2008	digit span	34	28	1.064	1.8 (YMRS)	3.9 (HDRS)	52.9 %
Schouws et al., 2007	cognitive speed	15	15	0.619	1.27 (YMRS)	6.8 (CES-D)	n.a.
	verbal fluency			1.083			
Schouws et al., 2009	cognitive speed	119	78	0.747	1.1 (pooled)	9.6 (CES-D pooled)	n.a.
	verbal fluency			0.971			
	digit span			0.359			
Thompson et al., 2009	cognitive speed	63	63	0.476	1.4 (YMRS)	2.1 (HDRS)	27.0 %
	verbal learning			0.574			
	immediate recall			0.525			
	recognition			0.577			
	lexical fluency			0.351			
	digit span			0.177			
Torrent et al., 2007	cognitive speed	41	35	0.638	1.2 (YMRS)	2.3 (HDRS)	17.0 %
	verbal learning			0.213			
	immediate recall			0.064			
	delayed recall			0.302			
	recognition			0.332			
	verbal fluency			0.431			
Van Gorp et al., 1999	verbal learning	20	18	0.093	n.a.	n.a.	n.a.
	immediate recall			0.435			
	delayed recall			0.486			
	recognition			-0.175			

Forschungsarbeiten - Moderators of verbal abilities in bipolar disorder

**Table 11 continued**

Study	Test	n BD	n HC	Hedges' g	Mean Mania Rating	Mean Depression Rating	Antipsychotics
Watson et al., 2006	verbal learning delayed recall	17	16	0.690 0.638	0.1 (YMRS)	1.2 (HDRS)	29.4 %
Zalla et al., 2004	recognition cognitive speed	37	20	1.235 0.597	n.a.	n.a.	n.a.
Zubieta et al., 2001	verbal fluency digit span	15	15	-0.011 0.608 0.323	0.4 (YMRS)	3.4 (HDRS)	20 %

YMRS = Young Mania Rating Scale, MSRS = Manic State Rating Scale, MMS = Modified Manic State Rating Scale, BRMAS = Bech-Rafaelsen Mania Scale, HRSD = Hamilton Rating Scale for Depression, GDS = Geriatric Depression Scale, BDI = Beck Depression Inventory, MADRS = Montgomery Asberg Depression Scale

---

Effect sizes for cognitive speed were calculated from 18 studies (Altshuler et al., 2004; Bora et al., 2007; Brissos, Dias, Carita, & Martinez-Aran, 2008; Dias, Brissos, Frey et al., 2009; Dias, Brissos, Frey, & Kapczynski, 2008; Dittmann, Seemüller et al., 2008; Dittmann et al., 2007; Ferrier et al., 1999; Goswami et al., 2006; Jamrozinski et al., 2009; Martínez-Arán, Vieta, Reinares et al., 2004; Mur et al., 2007; Nehra et al., 2009, 2006; Schouws et al., 2009; Schouws, Zoeteman, Comijs, Stek, & Beekman, 2007; Thompson et al., 2009; Torrent et al., 2007; Zalla et al., 2004). Meta-analytic results suggest a medium to large effect size ( $g = 0.66$ , CI 0.53 – 0.79) for cognitive speed measured by the trailmaking test.

Verbal abilities were analyzed separately for verbal learning, immediate and delayed recall, and recognition. Hedges'  $g$  for verbal learning ( $g = 0.64$ , CI 0.49 – 0.79) was evaluated from 15 studies (Altshuler et al., 2004; Bora et al., 2007; Cavanagh et al., 2002; Clark et al., 2002; Ferrier et al., 1999; Goswami et al., 2009; Jamrozinski et al., 2009; Martínez-Arán, Vieta, Reinares et al., 2004; Mur et al., 2007; Ozdel, Karadag, Atesci, Oguzhanoglu, & Cabuk, 2007; Sanchez-Morla et al., 2009; Thompson et al., 2009; Torrent et al., 2007; van Gorp, Altshuler, Theberge, & Mintz, 1999; Watson, Thompson, Ritchie, Ferrier, & Young, 2006). In the analysis of immediate verbal recall ( $g = 0.53$ , CI 0.33-0.74), ten studies were included (Altshuler et al., 2004; Bora et al., 2007; Clark et al., 2002; Goswami et al., 2006; Martínez-Arán, Vieta, Reinares et al., 2004; Mur et al., 2007; Sanchez-Morla et al., 2009; Thompson et al., 2009; Torrent et al., 2007; van Gorp et al., 1999) while the estimated effect size for delayed recall ( $g = 0.64$ , CI 0.46 – 0.81) was calculated from eleven studies (Altshuler et al., 2004; Bora et al., 2007; Cavanagh et al., 2002; Clark et al., 2002; Martínez-Arán, Vieta, Reinares et al., 2004; Mur et al., 2007; Ozdel et al., 2007; Sanchez-Morla et al., 2009; Torrent et al., 2007; van Gorp et al., 1999; Watson et al., 2006). For verbal learning, immediate and delayed recall the effect sizes were estimated within a medium to large range. Hedges'  $g$  for verbal recognition memory was analyzed using 13 studies (Altshuler et al., 2004; Bora et al., 2007; Cavanagh et al., 2002; Clark et al., 2002; Jamrozinski et al., 2009;

---

Martínez-Arán, Vieta, Reinares et al., 2004; Mur et al., 2007; Ozdel et al., 2007; Sanchez-Morla et al., 2009; Thompson et al., 2009; Torrent et al., 2007; Van Gorp et al., 1999; Watson et al., 2006). Meta-analysis suggested a small to medium effect across all studies ( $g = 0.44$ , CI 0.28 – 0.60).

To evaluate effect sizes for verbal fluency, effect sizes for lexical and semantic fluency were combined to generate one outcome per study. Data from 25 studies were analyzed (Altshuler et al., 2004; Barrett, Kelly, Bell, & King, 2008; Bora et al., 2007; Brissos et al., 2008; Cavanagh et al., 2002; de Almeida Rocca et al., 2008; Delaloye et al., 2009; Dias, Brissos, Frey et al., 2009; Dias, Brissos, Frey, & Kapczinski, 2008; Dittmann, Seemüller et al., 2008; El-Badri, Ashton, Moore, Marsh, & Ferrier, 2001; Ferrier et al., 1999; Jamrozinski et al., 2009; Martínez-Arán, Vieta, Reinares et al., 2004; Mur et al., 2007; Nehra et al., 2009, 2006; Olley et al., 2005; Radanovic, Nunes, Gattaz, & Forlenza, 2008; Sanchez-Morla et al., 2009; Schouws et al., 2009; Schouws et al., 2007; Thompson et al., 2009; Torrent et al., 2007; Zalla et al., 2004; Zubieta et al., 2001). For verbal fluency the available data support a medium effect size across studies ( $g = 0.59$ , CI 0.44 – 0.74).

For this meta-analysis, effect sizes for working memory span were calculated from 15 studies that reported either WMS digit span forward, backward or a combined score (Brissos et al., 2008; Dias, Brissos, Frey et al., 2009; Dias, Brissos, Frey, & Kapczinski, 2008; Dittmann, Seemüller et al., 2008; El-Badri et al., 2008, 2001; Ferrier et al., 1999; Goswami et al., 2006; Martínez-Arán, Vieta, Reinares et al., 2004; Mur et al., 2007; Ozdel et al., 2007; Sanchez-Morla et al., 2009; Schneider, Candiago, Rosa, Cereser, & Kapczinski, 2008; Schouws et al., 2009; Thompson et al., 2009; Zubieta et al., 2001). Effect sizes were combined if a study reported more than one outcome for digit span. Hedges'  $g$  combined for digit span forward and backward suggested a medium effect, with a broad confidence interval ranging from a small to large effect size ( $g = 0.61$ , CI 0.41 – 0.81).

*Meta-regression*

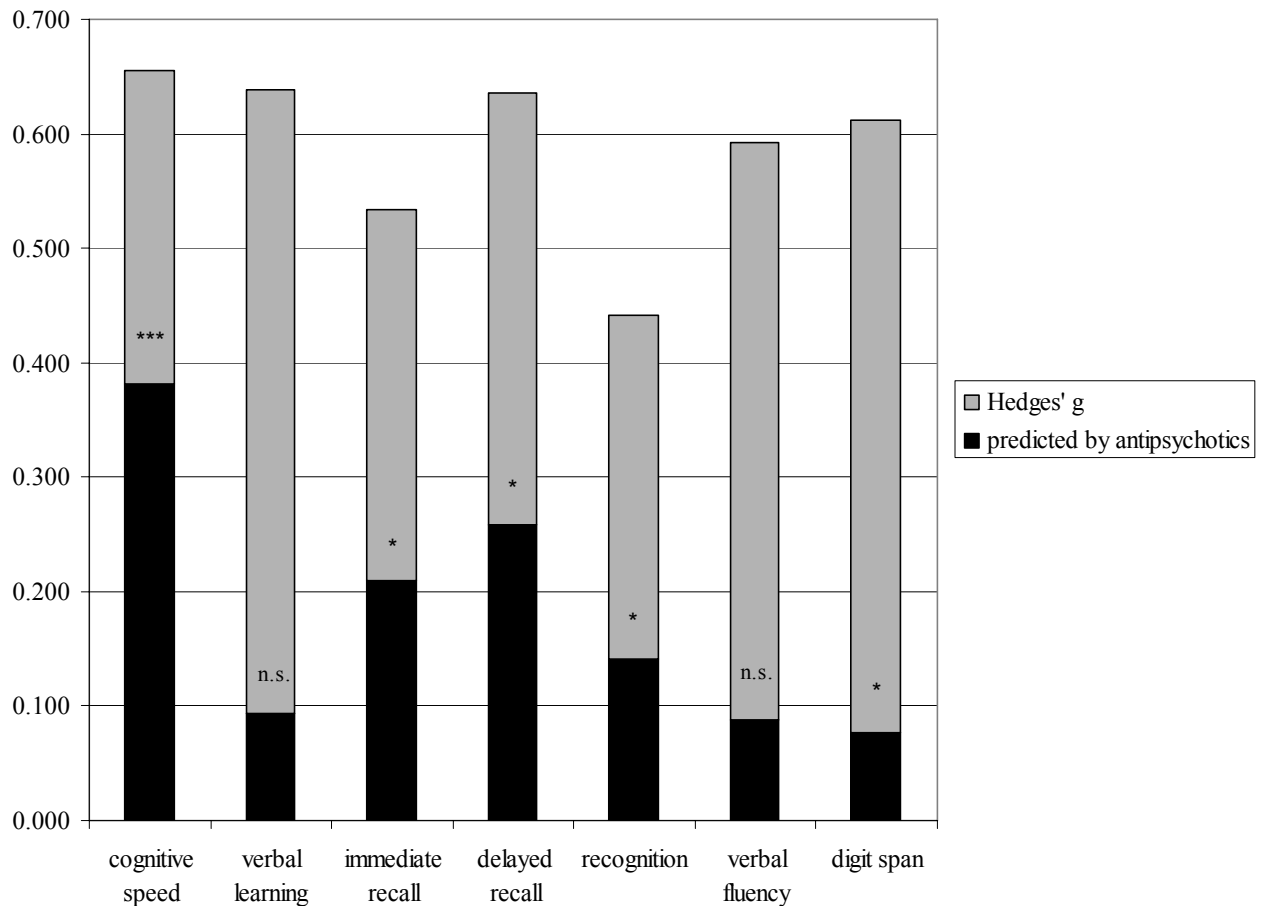
*Cognitive speed*

Meta-regression of 15 studies reporting data for cognitive speed together with residual mood symptoms revealed a significant association of depressive symptoms with effect sizes ( $Q = 7.79$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0.005$ ,  $R^2 = 0.36$ ). Studies with higher depression scores in their patient samples reported higher effect sizes for cognitive speed. The regression model was not significant for residual manic symptoms and cognitive speed ( $Q = 0.12$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0.73$ ). Within the 13 studies reporting antipsychotic drug use, higher effect sizes for cognitive speed were found in studies with a higher percentage of patients using antipsychotics. Almost 60% of the dispersion in effect sizes for cognitive speed were explained by the use of antipsychotic drugs ( $Q = 13.63$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0.0002$ ,  $R^2 = 0.58$ ). Figure 7 illustrates the amount of dispersion explained by antipsychotic treatment for all the measured effects.

*Verbal learning*

For verbal learning, twelve studies provided additional information on residual mood symptoms, and 13 studies reported antipsychotic drug use. The results of meta-regression did not confirm a significant relationship between depressive symptoms ( $Q = 0.05$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0.82$ ), manic symptoms ( $Q = 0.28$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0.60$ ) or antipsychotic drug use ( $Q = 2.31$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0.13$ ) and effect sizes for verbal learning.

**Figure 7: Antipsychotic treatment predicts substantial amounts of dispersion in effect sizes for cognitive speed, immediate recall, delayed recall, recognition, and digit span**



\*\*\*  $p \leq 0.001$ , \*\*  $p \leq 0.01$ , \*  $p \leq 0.05$ , n.s. not significant

### *Immediate recall*

Seven studies investigating immediate verbal recall also reported residual mood symptoms for their samples. Neither depression scores ( $Q = 0.45$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0.50$ ) nor scores on mania rating scales ( $Q = 2.41$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0.12$ ) had a significant predictive value for effect sizes of immediate recall. Eight studies described the use of antipsychotics in their patient samples. The percentage of patients currently treated with antipsychotics explained about 40% of the dispersion in effect sizes for immediate recall ( $Q = 4.84$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0.03$ ,  $R^2 = 0.39$ ). Again, a higher percentage of antipsychotic drug use was associated with larger measured effects.

### *Delayed recall*

Meta-regression of eight studies reporting residual mood symptoms and data on delayed verbal recall revealed no significant association between effect sizes and depressive ( $Q = 0.61$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0.43$ ) or manic symptoms ( $Q = 0.21$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0.65$ ). Antipsychotic drug use accounted for more than 40% of the dispersion in delayed recall ( $Q = 5.15$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0.02$ ,  $R^2 = 0.41$ ). Larger effects for delayed recall were reported or calculated in studies with a higher percentage of patients using antipsychotics.

### *Recognition*

Ten studies provided information on residual mood symptoms and verbal recognition memory. More than 60% of the dispersion in effect sizes were explained by residual manic symptoms ( $Q = 5.96$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0.01$ ,  $R^2 = 0.62$ ), while depression scores did not predict the measured effects for verbal recognition ( $Q = 0.35$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0.55$ ). Antipsychotic drug use, reported in twelve studies, accounted for about 32% of the dispersion in effect sizes ( $Q = 3.86$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0.05$ ,  $R^2 = 0.32$ ). Higher manic scores and higher percentage of antipsychotic drug use were associated with larger measured effects. The amount of dispersion predicted by manic symptom scores for all effect sizes are shown in figure 8.

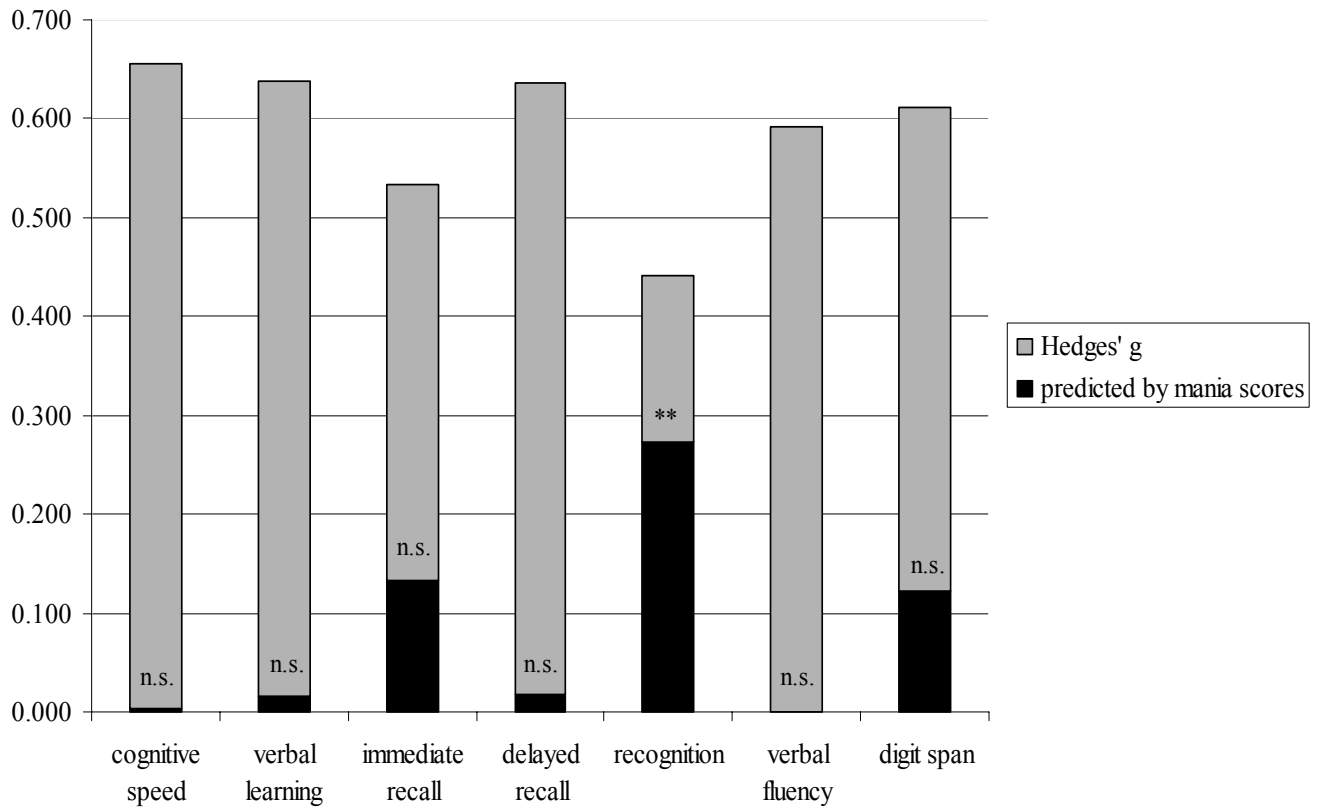
### *Verbal fluency*

Within the 21 studies that reported residual mood symptoms and scores for verbal fluency, depression scores predicted 21% of the dispersion in effect sizes ( $Q = 6.15$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0.01$ ,  $R^2 = 0.21$ ). Neither manic symptoms ( $Q = 0.03$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0.86$ ) nor the percentage of antipsychotic drug use (18 studies) explained significant amounts of dispersion ( $Q = 3.39$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0.07$ ).



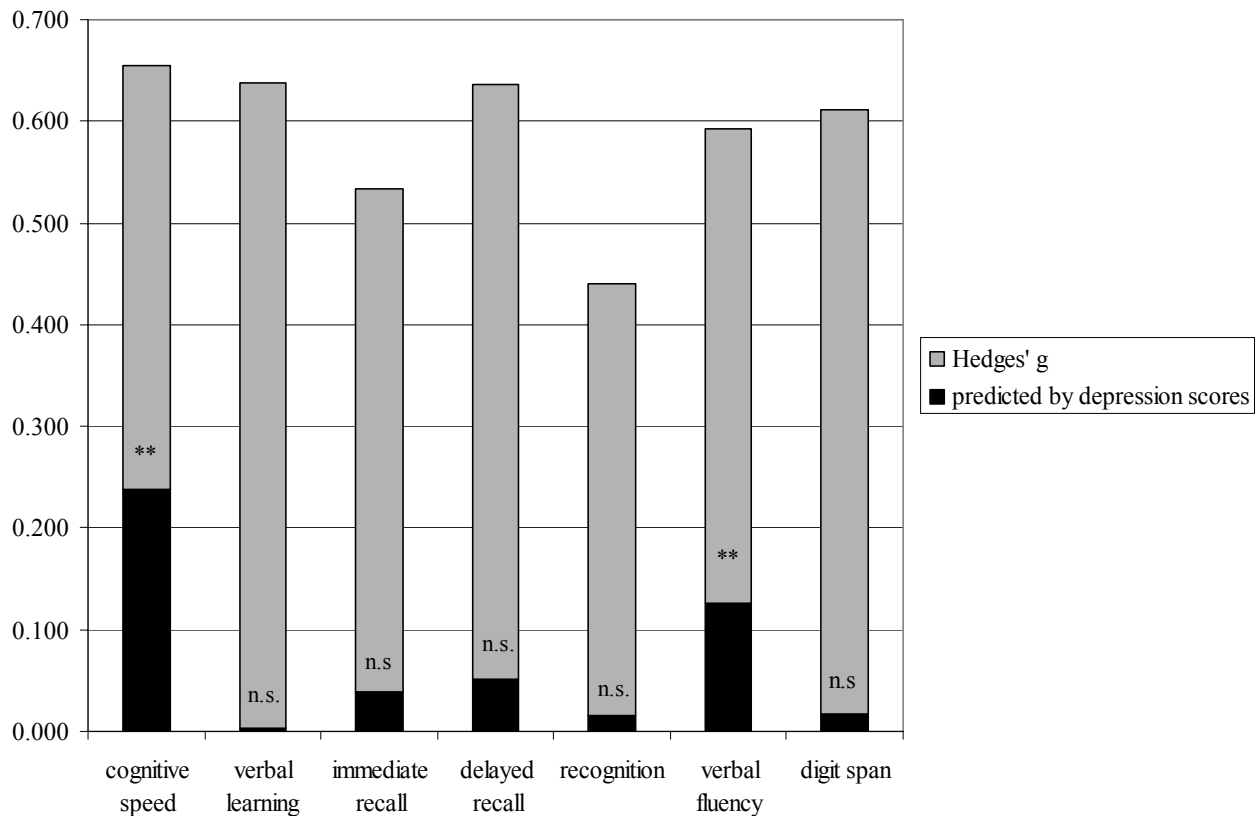
Figure 9 gives a detailed look at the dispersion in effect sizes accounted for by depression scores in our analysis.

**Figure 8: Manic symptom scores predict substantial amounts of dispersion in effect sizes for verbal recognition memory**



\*\*  $p \leq 0.01$ , n.s. not significant

**Figure 9: Depression scores predict substantial amounts of dispersion in effect sizes for cognitive speed and verbal fluency**



\*\*  $p \leq 0.01$ , n.s. not significant

### *Working memory span*

Residual mood symptoms were reported together with results for the WMS digit span in 14 studies. For depressive mood symptoms ( $Q = 0.33$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0.57$ ) and mania scores ( $Q = 3.00$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0.08$ ), the regression model did not confirm a significant association with effect sizes for digit span. A small proportion of dispersion in the effect sizes for digit span was explained by antipsychotic drug use ( $Q = 5.03$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0.03$ ,  $R^2 = 0.16$ ). A higher percentage of antipsychotic drug use was accompanied by higher measured effects.

### ***3.3.5 Discussion***

The aim of this study was to investigate two possible sources of heterogeneity in test results of verbal abilities in bipolar patients. Observed effect sizes ranged between 0.44 and 0.66 (Hedges'  $g$ ). Point estimates for Hedges'  $g$  therefore suggested a medium effect for cognitive functions of bipolar patients compared with healthy controls. The results of meta-regression revealed that the measured effects were in part predicted by residual mood symptoms and antipsychotic medication.

Residual depressive symptoms predicted greater psychomotor slowing and greater impairment in verbal fluency, a measure of prefrontal executive function that is related to retrieval processes. Prefrontal deficits are a well known concomitant feature of depression (Davidson, Pizzagalli, Nitschke, & Putnam, 2002; Drevets, 2000; Salvadore et al., 2010) and current results in bipolar patients support a congeneric relationship (van der Werf-Elderling, Burger, A., Aleman, & Nolen, 2010). In a meta-analysis of Bora, Yücel and Pantelis (Bora et al., 2009) effect sizes for verbal fluency and other executive functions were also predicted by psychomotor slowing.

In the current study, residual manic symptoms predicted greater deficits in verbal recognition memory. The CVLT score for verbal recognition memory assesses the recognition of a word-list after a delay of 20 minutes. During this delay, an interference word-list must be learned, and words of the target list as well as the interference list are presented for recognition. Patients have to identify correctly the words of the original target list. Therefore, sensitivity to interference and a more impulsive response behaviour will negatively affect the number of correct responses in this specific recognition task. Distractibility and impulsivity

are core features of (hypo-)manic symptoms and thus, a plausible explanation for the high amount of dispersion in effects for recognition explained by manic symptom scores.

The percentage of patients using antipsychotic drugs accounted for 58% of the heterogeneity in effect sizes for cognitive speed. This finding supports the results of original studies reporting psychomotor slowing in healthy probands (King, 1990, , 1994; Morrens et al., 2007) and euthymic bipolar patients (Donaldson et al., 2003; Frangou et al., 2005) after the intake of antipsychotic medication. Unfortunately, there was not enough information available to investigate the differential impacts of different antipsychotic agents or dosage of drugs.

About 40% of the dispersion in effect sizes for immediate and delayed recall, and 32% of the dispersion in recognition was explained by the frequency of antipsychotic drug use in patient samples. However, effects for verbal learning and verbal fluency were not significantly explained by antipsychotic medication in our prediction model. Verbal learning deficits have been discussed as a potential consequence of temporal lobe dysfunction in bipolar disorder (Soares & Mann, 1997). One possible explanation for the observed impairments in verbal learning, recall and recognition across bipolar patient samples is a deficit in semantic encoding of verbal information in bipolar illness (Deckersbach et al., 2005; Deckersbach et al., 2004). This learning deficit is likely to directly influence the recall and recognition scores, since information that could not be sufficiently encoded cannot be retrieved later on. Antipsychotic medication could additionally influence the executive components involved in the consolidation process by lowering prefrontal dopaminergic transmission. This side effect would explain a greater impairment in recall and recognition functions for samples with a higher proportion of patients taking antipsychotic drugs.

Independent of antipsychotic drug use, the results for impaired verbal fluency in our study suggest a problem in directed retrieval processes, that follows prefrontal executive dysfunction and is therefore accelerated by depressive symptoms.

Furthermore, within the investigated studies, there was evidence of an impaired working memory span (digit span) in bipolar patients. Therefore deficits in the encoding of material presumably affect not only semantic encoding but also short-term phonological encoding processes. However, our results do not explain the interactions between the different cognitive functions in bipolar patients. To clarify these complex relationships, path models can be a useful tool for future studies.

When performing a meta-analysis with studies presenting multiple outcomes, data are not independent since the same patients completed multiple tests. In this case, there is no technical solution to guarantee that the estimated precision of effect sizes will be correct (Borenstein, Hedges, Higgins, & Rothstein, 2009). Unfortunately, there is no technical solution for this problem yet. The calculation of compound scores helps to minimize the consequences of multiple outcomes in meta-analysis, but especially for the interpretation of neuropsychological deficits in bipolar disorder, too much information would be lost if only one compound score of all tests was investigated. The results of meta-regression remain observational data and therefore only provide a preliminary estimate for the impact of moderators on verbal impairment in bipolar patients.

Further potential moderating and mediating factors for test performance in bipolar patients have been discussed by other studies. A history of psychotic symptoms (Bora et al., 2007; Martinez-Aran et al., 2008; Selva et al., 2007), and substance dependency (Sanchez-Moreno et al., 2009; Savitz et al., 2008; van Gorp et al., 1998) can influence observable effects of cognitive functioning in bipolar samples. However, as a result of this study, further

studies on cognitive functions in bipolar disorder should control for the effects of residual depressive symptoms and antipsychotic medication. To clarify the role of potential moderating variables a detailed description of illness characteristics and treatment variables should be given by the authors.

### 4. Diskussion

Die vorliegende Dissertation kombiniert qualitative und empirisch gewonnene Daten zur kognitiven Leistungsfähigkeit bipolarer Patienten. Dabei wird deutlich, dass verschiedene Moderatorvariablen bei der Untersuchung kognitiver Funktionen unbedingte Beachtung verdienen. In der ersten empirischen Arbeit waren bedeutsame Unterschiede in der kognitiven Leistungsfähigkeit nur zwischen Patienten mit Antipsychotikabehandlung und gesunden Kontrollpersonen nachweisbar. Dieser Befund konnte nicht auf Unterschiede im Krankheitsverlauf, der Residualsymptomatik oder der Anzahl insgesamt eingenommener Medikamente zurückgeführt werden. Bei alleiniger Betrachtung der Gesamtstichprobe bipolarer Patienten resultierte ein Befund, der auf eingeschränkte psychomotorische Leistungsfähigkeit, eingeschränkte verbale Lernfähigkeit und Wiedererkennensleistung, sowie defizitäre Konzeptbildungsfähigkeit und Aufmerksamkeitsfunktionen bei bipolar Erkrankten hinweist. Die Hypothese, dass kognitive Einbußen nicht per se ein Begleitmerkmal der Diagnose Bipolar I darstellen, sondern möglicherweise auf einer Subpopulation von Patienten beruhen, kann dazu beitragen, die große Heterogenität der Befunde in diesem Forschungsfeld zu verständlich zu machen. Sowohl Krankheitsverlauf als auch Residualsymptome und Behandlungsformen haben sich als Einflussfaktoren auf die neuropsychologische Testleistung von bipolaren Patienten bestätigen lassen (Cavanagh et al., 2002; Ferrier et al., 1999; Martínez-Arán, Vieta, Colom et al., 2004; Donaldson et al., 2003; Frangou et al., 2005).

Die vorgestellte qualitative Übersichtsarbeit setzte sich kritisch mit aktuellen Befunden und ihrer Aussagekraft im Hinblick auf neuropsychologische Beeinträchtigungen bipolarer Patienten auseinander (Jamrozinski, 2010). Im Untersuchungszeitraum zwischen Frühjahr 2008 und Herbst 2009 erschienen zahlreiche Studien, aus denen erkennbar

hervorgeht, dass weder einheitliche Kriterien für eine euthyme Phase existieren, noch dass neuropsychologische Testverfahren einheitlichen Funktionsbereichen zugeordnet werden. Diese Tatsachen erschweren die Interpretation neuropsychologischer Testbefunde, welche zusätzlich durch ein komplexes Zusammenwirken genetischer Faktoren, Krankheitssymptome und –verläufe, Persönlichkeitsmerkmale, Umwelt- und Behandlungsfaktoren beeinflussbar sind. Daraus ergibt sich für zukünftige Forschungsvorhaben eine dringende Notwendigkeit zur detaillierten Beschreibung von Patientenstichproben im Hinblick auf die spezifische Symptomatik, familiäre Vorbelastung und die medikamentöse Behandlung. Zusätzlich wäre eine verbindliche Definition der euthymen Phase hilfreich, um symptomatisch tatsächlich vergleichbare Patientenstichproben zu gewinnen.

Die Zusammenfassung mehrerer Testwerte zu kombinierten Scores, beispielsweise einem Wert für „exekutive Funktionen“ oder „verbale Fähigkeiten“ sollte sehr sparsam eingesetzt werden, da ein erheblicher Verlust an Interpretierbarkeit daraus resultiert.

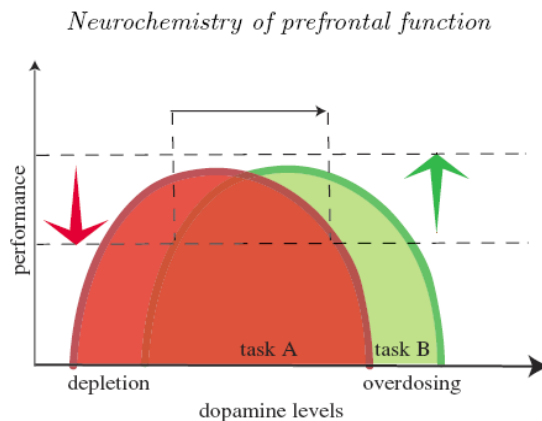
Die meta-analytische Auswertung der zwischen 1993 und 2010 publizierten Studien zum Vergleich neurokognitiver Leistungsfähigkeit euthymer bipolarer Patienten und gesunder Kontrollprobanden lieferte Daten zur Quantifizierung eines Zusammenhanges mit der antipsychotischen Medikation. Effektgrößen zum verbalen Lernen waren hier nicht durch Medikamente oder Residualsymptomatik vorhersagbar und könnten die Annahme von temporalen Schädigungen im Rahmen der bipolaren Erkrankung stützen (Soares & Mann, 1997). In Patientenstichproben mit einem höheren Anteil antipsychotisch medizierter Patienten wurden eine größere psychomotorische Verlangsamung sowie eine stärker verringerte Arbeitsgedächtnisspanne nachgewiesen als in Studien mit geringerem prozentualen Anteil antipsychotisch behandelter Patienten. Etwa 60% der Unterschiede in Effektgrößen zur kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit waren durch antipsychotische



Medikation vorhersagbar. Darüber hinaus konnte ein substantieller Teil der Unterschiede in Effektgrößen für Leistungen des verbalen Gedächtnisses und der Wiedererkennung durch den prozentualen Anteil antipsychotisch behandelter Patienten erklärt werden. Die Wiedererkennung der gelernten Wörter gelang den Patienten besser in Studien, in denen die manische Residualsymptomatik der Patientenstichprobe niedriger ausgeprägt war. Eine Depressive Residualsymptomatik war ein bedeutender Prädiktor für die Effektgrößen für kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit sowie für Wortflüssigkeit als Indikator für gerichtete Abrufprozesse. Ein solcher Befund kann auf präfrontale, exekutive Funktionsdefizite, ähnlich wie bei depressiven Krankheitsbildern (Drevets, 2000; Davidson et al., 2002; Salvatore et al., 2010) hinweisen.

Angesichts der Bedeutsamkeit der exekutiven Funktionsbereiche für Aufmerksamkeitssteuerung, Arbeitsgedächtnis und Abrufstrategien für Gedächtnisinhalte erscheint ein modulierender Einfluss antipsychotischer Medikation auf neuropsychologische Testergebnisse plausibel. Sowohl klassische als auch atypische Antipsychotika vermindern die Verfügbarkeit von Dopamin im präfrontalen Kortex (Benkert & Hippus, 2007). Aktuelle Übersichtsarbeiten (Arnsten, 1998; Cools & Robbins, 2004) belegen einen umgekehrt „U“-förmigen Zusammenhang zwischen der Verfügbarkeit von Dopamin im PFC und der kognitiven Leistungsfähigkeit.

**Figure 10: Zusammenhang zwischen Dopaminspiegel und Performanz für unterschiedliche kognitive Aufgaben (nach Cools & Robbins, 2004). Die Verringerung oder Steigerung dopaminerger Verfügbarkeit kann in Abhängigkeit vom basalen Dopaminspiegel zu aufgabenspezifischen Leistungsveränderungen führen.**



Abweichungen von der optimalen Verfügbarkeit von Dopamin für eine kognitive Anforderung bewirken somit eine Verschlechterung der Leistungsfähigkeit, unabhängig davon ob zu viel oder zu wenig Dopamin ausgeschüttet wurde. So führte die Einnahme von Antipsychotika bei gesunden Versuchspersonen (King, 1994; Morrens et al., 2007, Beracochea, 2006) zu Benommenheit, Sedation, psychomotorischer Verlangsamung und verbalen Gedächtnisdefiziten. Nimmt man die symptomfreie Phase der bipolaren Erkrankung als einen affektiv ausgeglichenen Zeitraum an, könnte auch hier die Einnahme von Antipsychotika eine Verschiebung der Dopaminverfügbarkeit bewirken, welche als Abweichung vom Optimum zu spezifischen kognitiven Leistungseinbußen beiträgt.

Der Mangel an Studien mit antipsychotika-naiven Patienten erschwert zurzeit eine eindeutige Abschätzung des Medikamenteneinflusses auf verschiedene kognitive Leistungsbereiche bipolarer Patienten. Die vorliegende meta-analytische Arbeit (Jamrozinski, submitted) stellt einen ersten Schritt in Richtung einer differenzierten Schätzung des

Einflusses der Antipsychotika auf kognitive Leistungen dar. Dennoch leidet auch dieser Ansatz unter einem Mangel an randomisierten Studien als Untersuchungsgegenstand sowie unter Beschränkungen der Interpretierbarkeit, die für Beobachtungsdaten gelten.

So ist für die hier vorgestellten Untersuchung nicht auszuschließen, dass ein bislang unbekannter dritter Einflussfaktor gleichzeitig zu schlechteren Testleistungen und einer höheren Wahrscheinlichkeit einer Behandlung mit Antipsychotika in Teilstichproben bipolarer Patienten führt. Fraglich ist zum aktuellen Zeitpunkt auch, ob es Unterschiede im Krankheitsverlauf der einzelnen Patienten sind, welche Behandler dazu veranlassen, die Erhaltungsbehandlung mit Antipsychotika zu ergänzen. Die Ergebnisse der ersten empirischen Studie stützen diese Hypothese vorerst nicht (Jamrozinski et al., 2009). Dennoch könnte eine erhöhte Neigung zu manischen Episoden im Vergleich zu depressiven Episoden beim Patienten eine Behandlung mit Antipsychotika wahrscheinlicher machen. Durch die antipsychotische Medikation würde in Folge die Auftretenswahrscheinlichkeit manischer Episoden gesenkt, so dass in Querschnittsstudien eine vergleichbare Häufigkeit manischer Episoden in der Vorgeschichte resultieren kann.

Systematische Untersuchungen von Nebeneffekten der Antipsychotika an Patientenstichproben gestalten sich auch aus ethischen Gründen als schwierig. In der Behandlung manischer Episoden bilden Antipsychotika eine effektive Akutbehandlung (Scherk et al., 2007). Darüber hinaus gibt es inzwischen zunehmend Hinweise darauf, dass auch in der Erhaltungsphase atypische Antipsychotika einen verbesserten Schutz vor wiederauftretenden Manien darstellen (Taylor & Goodwin, 2006). Behandler sollten bestrebt sein, ihren Patienten grundsätzlich die bestmögliche Behandlung nach aktuellem Forschungsstand anzubieten. Dies kann jedoch gerade im Bereich kognitiver Leistungstests dazu führen, dass kaum sauber trennbare Patientenstichproben zu finden sind, anhand derer

der Einfluss der Erkrankung getrennt vom Einfluss der Behandlung untersucht werden kann. Gerade die Behandlung der bipolaren Störung erfordert einen Einsatz verschiedener Medikamente, der im Behandlungsverlauf mit dem Patienten zusammen individuell optimiert werden muss. Hierbei werden neben der Wirkung einzelner Medikamente auch Wechselwirkungen zum Problem. In einer Untersuchung von Dias, Brissos, Cardoso und Mitarbeitern (2009) war eine Mehrfachmedikation bei bipolaren Patienten mit einem höheren Homocysteinspiegel assoziiert. Insbesondere für diese Patientengruppe, nicht aber für Gesunde ließ sich ein Zusammenhang zwischen dem Homocysteinspiegel und beeinträchtigten exekutiven Funktionen nachweisen (Dias, Brissos, Cardoso et al., 2009; Dittmann, Seemüller, et al., 2008). Ein erhöhter Homocysteinspiegel wird als Risikofaktor in der Allgemeinbevölkerung für kognitive Beeinträchtigungen und Demenzen diskutiert und geht häufig mit Läsionen in der weißen Substanz einher (Dufouil, Alperovitch, Ducros & Tzourio, 2003; McCaddon et al., 2001; Prins et al., 2002; Ravaglia et al., 2003). Die vorgelegten Arbeiten weisen deutlich darauf hin, dass bei der Interpretation beobachteter neurokognitiver Defizite bei bipolaren Patienten bisher nur sehr wenig auf eine Trennung von Krankheitsfolgen und Behandlungseffekten geachtet wurde.

Der Nachweis subtiler neuropsychologischer Leistungsdefizite bei Angehörigen von Patienten mit bipolarer Erkrankung wird häufig als Argument für eine genetische Prädisposition zur Erkrankung, verbunden mit Einbußen in der kognitiven Leistungsfähigkeit, interpretiert (Arts et al., 2008; Bora et al., 2008; Bora et al., 2009). Diese Defizite waren meist gering ausgeprägt und traten deutlicher hervor in Familien, die mehrfach von psychotischen Erkrankungen betroffen waren (Quraishi et al., 2009). Bislang ist trotz der Untersuchung zahlreicher Kandidatengene kein eindeutiges Gen identifiziert worden, das einen epigenetisch ausreichenden Erklärungswert für die Entstehung der Erkrankung und der kognitiven

Leistungsdefizite aufweist (Braff & Freedman, 2008). Darüber hinaus wird aus den Angehörigenstudien deutlich, dass das Teilen einer gemeinsamen familiären Umwelt nicht in die Interpretation der neuropsychologischen Testergebnisse einbezogen wurde. Angehörige von Patienten mit bipolaren Erkrankungen sind im Zusammenleben mit den Patienten in höherem Maße psychosozialen Stress ausgesetzt als Menschen ohne nahe Angehörige mit psychischen Störungen. Dazu tragen nicht nur beängstigende und belastende Erlebnisse mit dem Angehörigen bei, sondern auch die Sorge selbst zu erkranken (Peay, Hooker, Kassem & Biesecker, 2009). Zur Bewältigung dieser besonderen Stressoren wurden bereits Manuale für Angehörigengruppen entwickelt (Schaub et al., 2004). Unter Stressbelastung wurden für gesunde Probanden Einbußen in kognitiver Flexibilität, Problemlösefähigkeiten, Arbeitsgedächtnis und anderen Funktionsbereichen des präfrontalen Kortex berichtet (Arnsten, 1998; Arnsten & Goldman-Rakic, 1998; Beversdorf, Hughes, Steinberg, Lewis, & Heilman, 1999). Es ist insofern nicht auszuschließen, dass die Testleistung von Angehörigen bipolarer Patienten nicht nur von genetischen Prädispositionen, sondern auch von einem erhöhten Stresslevel beeinflusst wird.

In der Literatur zu Leistungsunterschieden zwischen bipolaren Patienten und gesunden Kontrollprobanden wird bislang selten Stellung dazu genommen, wie klinisch bedeutsam die gefundenen Mittelwertsunterschiede sind. Eine Beeinträchtigung im klinischen Sinne wird dann festgestellt, wenn das Testergebnis (in Abhängigkeit von der Reliabilität des Testverfahrens) auffällig unterhalb der Altersnorm liegt (Hartje & Poeck, 2002). Meist beginnt der als auffällig definierte Bereich zwischen 1 und 2 Standardabweichungen (SD) unterhalb der Altersnorm. Die empirischen Arbeiten zur bipolaren Erkrankung berichten, mit einer Ausnahme (Gualtieri & Morgan, 2008), lediglich die statistische Bedeutsamkeit von Mittelwertsunterschieden, ohne auf deren klinische Bedeutsamkeit einzugehen. Nach

## Diskussion

---

Ergebnissen von Gualtieri und Morgan zeigten 27 bis 37 % der bipolaren Patienten über verschiedene Tests hinweg Leistungen, die in einem oder mehr Funktionsbereichen 1 SD unter der Altersnorm liegen; 9 bis 29 % lagen je nach Testverfahren mindestens 2 SD unter der Altersnorm. Im Rückschluss zeigten demzufolge 63 bis 73 % der untersuchten bipolaren Patienten grenzwertige und 71 bis 91 % keine klinisch relevanten kognitiven Leistungsdefizite in der verwendeten Testbatterie. Die Häufigkeiten der auffälligen Testergebnisse unterschieden sich in der bipolaren Patientengruppe nicht signifikant von den Häufigkeiten auffälliger Befunde bei Patienten mit Angststörungen und depressiven Störungen, jedoch waren neuropsychologisch auffällige Testwerte bei den gesunden Probanden signifikant seltener nachzuweisen (Gualtieri & Morgan, 2008).

Um die Qualität zukünftiger Studien zu verbessern, verdient auch die Rolle von Erwartungseffekten seitens der Versuchsleiter eine gewisse Beachtung. Im Tierexperiment konnte gezeigt werden, dass Versuchstiere schlechtere Testergebnisse produzierten, wenn sie vom Untersucher als „dümmer“ eingestuft wurden als ihre Artgenossen (Rosenthal & Fode, 1963). Auch bei menschlichen Probanden ließ sich ein ähnlicher Effekt replizieren (Rosenthal & Jacobson, 1968). In der Regel sind die Untersucher bei neuropsychologischen Untersuchungen nicht gegenüber der Diagnose des Probanden verblindet, was einen Einfluss von Erwartungseffekten denkbar macht.

Insbesondere im klinischen Kontext kann eine Sensibilisierung der Behandler für Ressourcen der Patienten und das Bewusstsein für mögliche Nebeneffekte der Behandlung zu einer Zusammenarbeit im Sinne des Patienten beitragen. So macht es im Rahmen der Behandlung einen großen Unterschied, ob berichtete kognitive Leistungseinbußen als zwangsläufige Folge der Erkrankung angesehen werden oder als Resultat verschiedener Einflussfaktoren interpretiert werden. Letzteres eröffnet dem Behandler und dem Patienten

## Diskussion

---

die Möglichkeit, gemeinsam zu einer optimalen Behandlung beizutragen, indem die aktuelle Medikation und Lebensführung diskutiert und an die individuellen Bedürfnisse des Patienten angepasst werden können. Gerade hierfür hat sich ein psychotherapeutischer Ansatz bewährt. Miklowitz (2008) untersuchte randomisierte Studien, die den Effekt von Psychotherapie zusätzlich zur Standardbehandlung der bipolaren Erkrankung erforschten. Die Ergebnisse dieses Übersichtsartikels bestätigen zusätzliche Verbesserungen der Symptomatik und des Funktionsniveaus der psychotherapeutisch behandelten Patienten gegenüber der reinen Pharmakotherapie. Behandlungen, die auf eine Verbesserung der Adherence und die Früherkennung affektiver Episoden abzielen (z.B. Psychoedukation) hatten stärkere Effekte auf eine manische Symptomatik, während Behandlungen mit einem Fokus auf kognitive und interpersonelle Coping-Strategien (Familientherapie und kognitive Verhaltenstherapie) stärker auf die depressiven Symptome wirkten. Auch der Zeitpunkt, zu dem die Psychotherapie angeboten wurde, wirkte sich auf den Effekt der Behandlung aus: Familientherapie und Interpersonelle Therapie waren für die Rückfallprophylaxe am effektivsten, wenn sie direkt nach einer akuten Episode begonnen wurden. Dagegen wirkten kognitive Verhaltenstherapie und Psychoedukation am besten, wenn die Patienten bereits remittiert waren, als die Behandlung begann.

### **5. Zusammenfassung**

Die vorliegende Dissertationsschrift beschäftigt sich mit dem Ausmaß kognitiver Leistungsdefizite während der euthymen Phase einer Bipolar I Erkrankung. Darüber hinaus untersucht diese Arbeit Faktoren, die das Leistungsniveau der Betroffenen beeinflussen können.

Es werden Befunde einer empirischen Arbeit vorgestellt, die 40 euthyme Bipolar I Patienten und 40 gesunde Kontrollprobanden im Hinblick auf ihre neuropsychologische Testleistung in verschiedenen Funktionsbereichen miteinander vergleicht. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen nur für einen Teil der Patientenstichprobe signifikant geringere Testleistungen. Die Subgruppe mit geringerer Testleistung unterschied sich von den Patienten ohne kognitive Leistungseinbußen nicht im Hinblick auf klinische Verlaufsmerkmale, sondern vielmehr im Hinblick auf ihre medikamentöse Behandlung. Die für bipolare Patienten wiederholt beschriebenen Einbußen in verbalen und exekutiven Fähigkeiten waren in der vorgelegten Untersuchung nur bei Patienten nachweisbar, die zusätzlich mit Antipsychotika behandelt wurden.

Diese Ergebnisse bildeten den Grundstein für ein qualitatives Review der aktuellen Literatur zum Forschungsgebiet der Neuropsychologie bei bipolaren Patienten. Die Auseinandersetzung mit den zwischen 2008 und 2009 erschienenen Studien untermauert die große Heterogenität der bisher veröffentlichten Befunde. Als Ursachen werden die noch heute fehlende einheitliche Definition der euthymen Krankheitsphase diskutiert, ebenso wie die uneinheitliche Interpretation von neuropsychologischen Testergebnissen und die mangelhafte Dokumentation der medikamentösen Behandlung. Bisherige Untersuchungen erlauben demzufolge kaum eine eindeutige Klärung des Einflusses der Diagnose auf die neuropsychologische Testleistung.



## Zusammenfassung

---

Angesichts fehlender randomisierter Studien, die krankheitsbedingte Einbußen von Behandlungseffekten trennen könnten, wurde eine Meta-Analyse aller verfügbaren Studien aus dem Zeitraum 1993 bis 2010 durchgeführt. Dabei wurde auf die ausschließliche Einbeziehung klar definierter Testverfahren geachtet und durch den Einsatz der Meta-Regression das Ausmaß der Antipsychotikabehandlung und Residualsymptomatik auf die Leistungsunterschiede in einzelnen neuropsychologischen Funktionsbereichen untersucht. Eine Behandlung mit Antipsychotika ging mit größerer psychomotorischer Verlangsamung sowie mit größeren Einbußen im verbalen Gedächtnis, in der Wiedererkennensleistung und in der Arbeitsgedächtniskapazität einher. Depressive Symptome sagten einen bedeutsamen Teil der Unterschiede in Wortflüssigkeit und psychomotorischer Geschwindigkeit voraus. Die Wiedererkennensleistung war in Stichproben mit höherer manischer Restsymptomatik stärker ausgeprägt. Die Testleistungen im verbalen Lernen waren nicht durch die hier untersuchten Einflussfaktoren vorhersagbar und könnten auf Dysfunktionen in Bereichen des Temporallappens hinweisen.

Es wurde im Rahmen der vorgestellten Befunde ein krankheitsspezifisches Defizit im phonologischen und semantischen Enkodieren verbaler Informationen bei bipolar Erkrankten diskutiert. Dieses Lerndefizit kann teilweise die beobachtbaren schlechteren Gedächtnisleistungen bei bipolaren Patienten erklären. Die Gedächtnisleistungen waren in Stichproben mit einem höheren Anteil an mit Antipsychotika behandelten Patienten stärker beeinträchtigt. Eine antipsychotische Medikation könnte auf die Konsolidierungsprozesse einwirken, indem sie exekutive Komponenten des Kurzzeitgedächtnisses über eine medikamentös verringerte präfrontale dopaminerge Signalübertragung beeinflusst. Unabhängig von der antipsychotischen Behandlung war ein Defizit in der Wortflüssigkeit, dem gezielten Abruf von Informationen aus dem Langzeitgedächtnis bei bipolaren Patienten

## Zusammenfassung

---

nachweisbar. Dieses, durch eine depressive Symptomatik mitbedingte, Abrufproblem bildet einen weiteren potenziell Einflussfaktor auf Testergebnisse im Bereich des verbalen Gedächtnisses. Wechselwirkungen zwischen einzelnen kognitiven Funktionsbereichen und weiteren Einflussfaktoren bedürfen der weiterführenden Abklärung in zukünftigen Studien.

**6. Literaturverzeichnis**

- Adler, C. M., DelBello, M. P., Jarvis, K., Levine, A., Adams, J., & Strakowski, S. M. (2007). Voxel-based study of structural changes in first-episode patients with bipolar disorder. *Biological Psychiatry*, *61*, 776-781.
- Akiskal, H. S., Bourgeois, M. I., Angst, J., Post, R., Moller, H., & Hirschfeld, R. (2000). Re-evaluating the prevalence of and diagnostic composition within the broad clinical spectrum of bipolar disorders. *Journal of Affective Disorders*, *59*, S5-S30.
- Albus, M., Hubmann, W., Wahlheim, C., Sobizack, N., Franz, U., & Mohr, F. (1996). Contrasts in neuropsychological test profile between patients with first-episode schizophrenia and first-episode affective disorders. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *94*, 87-93.
- Altshuler, L. L., Curran, J. G., Hauser, P., Mintz, J., Denicoff, K., & Post, R. (1995). T2 hyperintensities in bipolar disorder: Magnetic resonance imaging comparison and literature meta-analysis. *American Journal of Psychiatry*, *152*, 1139-1144.
- Altshuler, L. L., Bartzokis, G., Grieder, T., Curran, J., Jimenez, T., Leight, K. et al. (2000). An MRI study of temporal lobe structures in men with bipolar disorder or schizophrenia. *Biological Psychiatry*, *48*, 147-162.

Altshuler, L. L., Ventura, J., van Gorp, W. G., Green, M. F., Theberge, D. C., & Mintz, J. (2004). Neurocognitive function in clinically stable men with bipolar I disorder or schizophrenia and normal control subjects. *Biological Psychiatry*, *56*, 560-569.

Amado-Bocara, I., Gougoulis, N., Poirier Littré, M. F., Galinowski, A., & Lôo, H. (1995). Effects of antidepressants on cognitive functions: a review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *19*, 479-493.

Amelang, M., & Bartussek, D. (2001). *Differentielle Psychologie und Persönlichkeitsforschung*. Stuttgart: Kohlhammer.

Andersson, S., Barder, H. E., Hellvin, T., Løvdahl, H., & Malt, U. F. (2008). Neuropsychological and electrophysiological indices of neurocognitive dysfunction in bipolar II disorder. *Bipolar Disorders*, *10*, 888-899.

Angst, J. (1995). The epidemiology of depressive disorders. *European Neuropsychopharmacology*, *5 (Suppl.)*, 95-98.

Angst, J., Sellaro, R., & Angst, F. (1998). Long-term outcome and mortality of treated versus untreated bipolar and depressed patients: A preliminary report. *International Journal of Clinical Practice*, *2*, 115-119.

Arnsten, A. (1998). Catecholamine modulation of prefrontal cortical cognitive function.

*Trends in Cognitive Sciences*, 2, 436-447.

Arnsten, A. F. T., & Goldman-Rakic, P. S. (1998). Noise stress impairs prefrontal cortical cognitive function in monkeys: Evidence for a hyperdopaminergic mechanism.

*Archives of General Psychiatry*, 55, 362-368.

Arts, B., Jabben, N., Krabbendam, L., & van Os, J. (2008). Meta-analyses of cognitive

functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives. *Psychological*

*Medicine*, 38, 771-785.

Aschenbrenner, S., Tucha, O., & Lange, K. W. (2000). *Regensburger Wortflüssigkeitstest*

(RWT). Göttingen: Hogrefe.

Atkinson, R. C. & Shiffrin, R. M. (1968). Human memory: A proposed system and its control

processes. In K. W. Spence (Ed.), *The psychology of learning and motivation:*

*Advances in research and theory* (pp. 89-195). New York: Academic Press.

Baddeley, A. D. (1966). The influence of acoustic and semantic similarity on long-term

memory for word sequences. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 18, 302-

309.

- Baddeley, A. D. (2000). The episodic buffer: A new component of working memory? *Trends in Cognitive Sciences*, 4, 417-423.
- Baddeley, A. D. (2001). Comment on Cowan: The magic number and the episodic buffer. *Behavioral and Brain Sciences*, 24, 177-118.
- Baddeley, A. D. (2002). Is working memory still working? *European Psychologist*, 7, 85-97.
- Baddeley, A. D. & Hitch, G. J. (1974). Working memory. In G. A. Bower (Ed.), *Recent advantages in learning and motivation* (pp. 47-90). New York: Academic Press.
- Baddeley, A., Lewis, V., & Vallar, G. (1984). Exploring the articulatory loop. *Quarterly Journal of Experimental Psychology Section A - Human Experimental Psychology*, 36, 233-252.
- Baddeley, A. D., Papagno, C., & Vallar, G. (1988). When long-term learning depends on short-term storage. *Journal of Memory and Language*, 27, 586-595.
- Baddeley, A. D., Gathercole, S. E., & Papagno, C. (1998). The phonological loop as a language learning device. *Psychological Review*, 105, 158-173.
- Barch, D. M. (2009). Neuropsychological abnormalities in schizophrenia and major mood disorders: similarities and differences. *Current Psychiatry Reports*, 11, 313-319.

Barrett, S. L., Kelly, C., Bell, R., & King, D. J. (2008). Gender influences the detection of spatial working memory deficits in bipolar disorder. *Bipolar Disord*, *10*, 647-654.

Bäumler, G. (1985). *Farbe-Wort-Interferenztest nach J. R. Stroop (FWIT)*. Göttingen: Hogrefe.

Bearden, C. E., Hoffman, K. M., & Cannon, T. D. (2001). The neuropsychology and neuroanatomy of bipolar affective disorder: a critical review. *Bipolar Disorders*, *3*, 106-150.

Beck, L. H., Bransome, E. D., Mirsky, A. F., Rosvold, H. E., & Sarason, I. (1956). A continuous performance test of brain damage. *Journal of Consulting Psychology*, *20*, 343-350.

Benkert, O., & Hippus, H. (2007). *Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie*. Heidelberg: Springer.

Beracochea, D. (2006). Anterograde and retrograde effects of benzodiazepines on memory. *The Scientific World Journal*, *6*, 1460-1465.

Berns, G. S., Martin, M., & Proper, S. M. (2002). Limbic hyperreactivity in bipolar II disorder. *American Journal of Psychiatry*, *159*, 304-306.

Beversdorf, D. Q., Hughes, J. D., Steinberg, B. A., Lewis, L. D., & Heilman, K. M. (1999). Noradrenergic modulation of cognitive flexibility in problem solving. *Neuroreport*, *10*, 2763-2767.

Beyer, J. L., Kuchibhatla, M., Payne, M. E., Moo-Young, M., Cassidy, F., Macfall, J., & Krishnan, K. R. R. (2004). Hippocampal volume measurement in older adults with bipolar disorder. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, *12*, 613-620.

Bilder, R. M., Goldman, R. S., Volavka, J., Czobor, P., Hoptman, M., Sheitman, B., et al. (2002). Neurocognitive effects of clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol in patients with chronic schizophrenia or schizoaffective disorder. *American Journal of Psychiatry*, *159*, 1018-1028.

Birbaumer, N., & Schmidt, R. F. (1996). *Biologische Psychologie*. Heidelberg: Springer.

Bisiach, E., Mini, M., Sterzi, R. & Vallar, G. (1982). Hemispheric lateralization of the decisional stage in choice reaction times to visual unstructured stimuli. *Cortex: A journal devoted to the study of the nervous system and behavior*, *18*, 191-197.

Blumberg, H. P., Kaufman, J., Martin, A., Whiteman, R., Zhang, J. H., Gore, J. C. et al. (2003). Amygdala and hippocampal volumes in adolescents and adults with bipolar disorder. *Archives of General Psychiatry*, *60*, 1201-1208.



- Blumberg, H. P., Fredericks, C., Wang, F., Kalmar, J. H., Spencer, L., Papademetris, X. et al. (2005). Preliminary evidence for persistent abnormalities in amygdala volumes in adolescents and young adults with bipolar disorders. *Bipolar Disorders*, 7, 570-576.
- Bora, E., Vahip, S., Akdeniz, F., İlerisoy, H., Aldemir, E., Alkan, M. (2008). Executive and verbal working memory dysfunction in first-degree relatives of patients with bipolar disorder. *Psychiatry Research*, 161, 318–324.
- Bora, E., Vahip, S., Akdeniz, F., Gonul, A. S., Eryavuz, A., Ogut, M., et al. (2007). The effect of previous psychotic mood episodes on cognitive impairment in euthymic bipolar patients. *Bipolar Disorders*, 9, 468-477.
- Bora, E., Yücel, M., & Pantelis, C. (2009). Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: A meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. *Journal of Affective Disorders*, 113, 1–20.
- Bora, E., Yücel, M., & Pantelis, C. (2010). Cognitive Impairment in Affective Psychoses: A Meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin*, 36, 112-125.
- Borenstein, M., Hedges, L. V., Higgins, J., P. T., & Rothstein, H. R. (2005). *Comprehensive Meta-analysis (Version 2.0)*. Englewood, NJ: Biostat.

- Borenstein, M., Hedges, L. V., Higgins, J., P. T., & Rothstein, H. R. (2009). *Introduction to Meta-Analysis*. Chichester: Wiley.
- Braff, D. L., & Freedman, R. (2008). Clinically responsible genetic testing in neuropsychiatric patients: A bridge too far and too soon. *American Journal of Psychiatry*, *165*, 952-955.
- Brambilla, P., Harenski, K., Nicoletti, M., Mallinger, E. G., Frank, E., Kupfer, D. J. et al. (2001). Differential effects of age on gray matter in bipolar patients and healthy individuals. *Neuropsychobiology*, *43*, 242-247.
- Bridle, C., Palmer, S., Bagnall, A.-M., Darba, J., Duffy, S., Sculpher, M. et al. (2004). A rapid and systematic review and economic evaluation of the clinical and cost-effectiveness of newer drugs for treatment of mania associated with bipolar affective disorder. *Health Technology Assessment*, *8*(Whole No.19).
- Brissos, S., Dias, V. V., Carita, A. I., & Martinez-Aran, A. (2008). Quality of life in bipolar type I disorder and schizophrenia in remission: clinical and neurocognitive correlates. *Psychiatry Research*, *160*, 55-62.
- Burdick, K. E., Gunawardane, N., Goldberg, J. F., Halperin, J. M., Garno, J. L., & Malhotra, A. K. (2009). Attention and psychomotor functioning in bipolar depression. *Psychiatry Research*, *166*, 192-200.

- Burgess, P. W. (2000). Strategy application disorder: The role of the frontal lobes in human multitasking. *Psychological Research, 63*, 279-288.
- Cassens, G., Inglis, A. K., Appelbaum, P. S., & Gutheil, T. G. (1990). Neuroleptics: effects on neuropsychological function in chronic schizophrenic patients. *Schizophrenia Bulletin, 16*, 477-499.
- Cattell, R. B. (1971). *Abilities: Their structure, growth, and action*. New York: Houghton Mifflin.
- Cavanagh, J. T., Van Beck, M., Muir, W., & Blackwood, D. H. (2002). Case-control study of neurocognitive function in euthymic patients with bipolar disorder: An association with mania. *British Journal of Psychiatry, 180*, 320-326.
- Cermak, L. S. (1984). The episodic semantic distinction in amnesia. In L. R. Squire, & N. Butters (Eds.), *The neuropsychology of memory* (pp. 52–62). New York: Guilford Press.
- Chang, K., Karchemskiy, A., Barnea-Goraly, N., Garrett, A., Simeonova, D. I., & Reiss, A. (2005). Reduced amygdalar gray matter volume in familial pediatric bipolar disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 44*, 565-573.

- Clark, L., Bechara, A., Damasio, H., Aitken, M. R. F., Sahakian, B. J., & Robbins, T. W. (2007). Differential effects of insular and ventromedial prefrontal cortex lesions on risky decision-making. *Brain, 131*, 1311-1322.
- Clark, L., Iversen, S. D., & Goodwin, G. M. (2002). Sustained attention deficit in bipolar disorder. *British Journal of Psychiatry, 180*, 313-319.
- Coffman, J. A., Bornstein, R. A., Olson, S. C., Schwarzkopf, S. B., & Nasrallah, H. A. (1990). Cognitive impairment and cerebral structure by MRI in bipolar disorder. *Biological Psychiatry, 27*, 1188-1196.
- Cools, R. & Robbins, T. W. (2004). Chemistry of the adaptive mind. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London A, 362*, 2871–2888.
- Courtney, S. M., Ungerleider, L. G., Keil, K., & Haxby, J. V. (1996). Object and spatial visual working memory activate separate neural systems in human cortex. *Cerebral Cortex, 6*, 39-49.
- Craik, F. I. M., Govoni, R., Naveh-Benjamin, M., & Anderson, N. D. (1996). The effects of divided attention on encoding and retrieval processes in human memory. *Journal of Experimental Psychology, 125*, 159-180.

- Cuesta, M. J., Peralta, V., & Zarzuela, A. (2001). Effects of olanzapine and other antipsychotics on cognitive function in chronic schizophrenia: a longitudinal study. *Schizophrenia Research*, 48, 17-28.
- Daban, C., Martínez-Arán, A., Torrent, C., Tabarés-Seisdedos, R., Balanzá-Martínez, V., Salazar-Fraile, J., et al. (2006). Specificity of cognitive deficits in bipolar disorder versus schizophrenia. A systematic review. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 75, 72-84.
- Davidson, R. J., Pizzagalli, D., Nitschke, J. B., & Putnam, K. (2002). Depression: Perspectives from affective neuroscience. *Annual Review of Psychology*, 53, 545-574.
- Davis, J. M. (1974). Dose equivalence of the antipsychotic drugs. *Journal of Psychiatric Research*, 11, 65-69.
- de Almeida Rocca, C. C., de Macedo-Soares, M. B., Gorenstein, C., Tamada, R. S., Isller, C. K., Dias, R. S., et al. (2008). Verbal fluency dysfunction in euthymic bipolar patients: a controlled study. *Journal of Affective Disorders*, 107, 187-192.
- Deckersbach, T., McMurrich, S., Ogutha, J., Savage, C. R., Sachs, G., & Rauch, S. L. (2004). Characteristics of non-verbal memory impairment in bipolar disorder: The role of encoding strategies. *Psychological Medicine*, 34, 823-832.

- Deckersbach, T., Savage, C. R., Dougherty, D. D., Bohne, A., Loh, R., Nierenberg, A., et al. (2005). Spontaneous and directed application of verbal learning strategies in bipolar disorder and obsessive-compulsive disorder. *Bipolar Disorders*, 7, 166-175.
- Deckersbach, T., Savage, C. R., Reilly-Harrington, N., Clark, L., Sachs, G., & Rauch, S. L. (2004). Episodic memory impairment in bipolar disorder and obsessive-compulsive disorder: the role of memory strategies. *Bipolar Disorders*, 6, 233-244.
- Deckersbach, T., Rauch, S. L., Buhlmann, U., Ostacher, M. J., Beucke, J. C., Nierenberg, A. A., et al. (2008). An fMRI investigation of working memory and sadness in females with bipolar disorder: a brief report. *Bipolar Disorders*, 10, 928-942.
- Delaloye, C., Moy, G., Baudois, S., de Bilbao, F., Remund, C. D., Hofer, F. et al. (2009). Cognitive features in euthymic bipolar patients in old age. *Bipolar Disorders*, 11, 735-743.
- Delis, D. C., Kramer, J. A., Kaplan, E., & Ober, B. A. (1987). *California Verbal Learning Test: The Adult Version Manual*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.
- Denicoff, K. D., Ali, S. O., Mirsky, A. F., Smith-Jackson, E. E., Leverich, G. S., Duncan, C. C., et al. (1999). Relationship between prior course of illness and neuropsychological functioning in patients with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 56, 67-73.

Depp, C. A., Savla, G. N., Moore, D. J., Palmer, B. W., Stricker, J. L., Lebowitz, B. D., et al. (2008). Short-term course of neuropsychological abilities in middle-aged and older adults with bipolar disorder. *Bipolar Disorders, 10*, 684-690.

Devinsky, O. (1995). Cognitive and behavioral effects of antiepileptic drugs. *Epilepsia, 36* (Suppl. 2), S46-65.

Dias, V. V., Brissos, S., Cardoso, C., Andreazza, A. C., & Kapczinski, F. (2009). Serum homocysteine levels and cognitive functioning in euthymic bipolar patients. *Journal of Affective Disorders, 113*, 285–290.

Dias, V. V., Brissos, S., Frey, B. N., Andreazza, A. C., Cardoso, C., & Kapczinski, F. (2009). Cognitive function and serum levels of brain-derived neurotrophic factor in patients with bipolar disorder. *Bipolar Disorders, 11*, 663-671.

Dias, V. V., Brissos, S., Frey, B. N., & Kapczinski, F. (2008). Insight, quality of life and cognitive functioning in euthymic patients with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders, 110*, 75-83.

Dittmann, S., Hennig-Fast, K., Gerber, S., Seemüller, F., Riedel, M., Severus, W. E., et al. (2008). Cognitive functioning in euthymic bipolar I and bipolar II patients. *Bipolar Disorders, 10*, 877-887.

Dittmann, S., Seemüller, F., Grunze, H. C., Schwarz, M. J., Zach, J., Fast, K. et al. (2008).

The impact of homocysteine levels on cognition in euthymic bipolar patients: A cross-sectional study. *Journal of Clinical Psychiatry*, 69, 899-906.

Dittmann, S., Seemüller, F., Schwarz, M. J., Kleindienst, N., Stampfer, R., Zach, J., et al.

(2007). Association of cognitive deficits with elevated homocysteine levels in euthymic bipolar patients and its impact on psychosocial functioning: preliminary results. *Bipolar Disorders*, 9, 63-70.

Donaldson, S., Goldstein, L. H., Landau, S., Raymont, V., & Frangou, S. (2003). The

Maudsley Bipolar Disorder Project: The effect of medication, family history, and duration of illness on IQ and memory in bipolar I disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 64, 86-93.

Drevets, W. C. (2000). Neuroimaging studies of mood disorders. *Biological Psychiatry*, 48, 813-829.

Dufoil, C., Alperovitch, A., Ducros, V., & Tzourio, C. (2003). Homocysteine, white matter

hyperintensities, and cognition in healthy elderly people. *Annals of Neurology*, 53, 214-221.



- Dupont, R. M., Jernigan, T. L., Heindel, W., Butters, N., Shafer, K., Wilson, T. et al. (1995). Magnetic resonance imaging and mood disorders: Localization of white matter and other subcortical abnormalities. *Archives of General Psychiatry*, 52, 747-755.
- El-Badri, S. M., Ashton, C. H., Moore, P. B., Marsh, V. R., & Ferrier, I. N. (2001). Electrophysiological and cognitive function in young euthymic patients with bipolar affective disorder. *Bipolar Disorders*, 3, 79-87.
- Eichenbaum, H. (1997). To cortex: thanks for the memories. *Neuron*, 19, 481-484.
- Engelsmann, F., Katz, J., Ghadirian, A. M., & Schachter, D. (1988). Lithium and memory: a long-term follow-up study. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 8, 207-212.
- Faedda, G. L., Tondo, L., & Baldesarini, R. J. (1993). Outcome after rapid vs gradual discontinuation of lithium treatment in bipolar disorders. *Archives of General Psychiatry*, 50, 448-455.
- Ferrier, I. N., Chowdhury, R., Thompson, J. M., Watson, S., & Young, A. H. (2004). Neurocognitive function in unaffected first-degree relatives of patients with bipolar disorder: a preliminary report. *Bipolar Disorders*, 6, 319-322.
- Ferrier, I. N., Stanton, B. R., Kelly, T. P., & Scott, J. (1999). Neuropsychological function in euthymic patients with bipolar disorder. *British Journal of Psychiatry*, 175, 246-251.

- First, M. B., Spitzer, R. L., Gibbon, M., & Williams, J. B. W. (1995). The Structured Clinical Interview for DSM-III-R Personality Disorders (SCID-II). *Journal of Personality Disorders, 9*, 92–104.
- Fleck, D. E., Shear, P. K., Madore, M., & Strakowski, S. M. (2008). Wisconsin Card Sorting Test performance in bipolar disorder: effects of mood state and early course. *Bipolar Disorders, 10*, 539-545.
- Fletcher, P. (1998). The functional roles of prefrontal cortex in episodic memory. II. Retrieval. *Brain, 121*, 1249-1256.
- Forester, B. P., Streeter, C. C., Berlow, Y. A., Tian, H., Wardrop, M., Finn, C. T., et al. (2009). Brain lithium levels and effects on cognition and mood in geriatric bipolar disorder: a lithium-7 magnetic resonance spectroscopy study. *American Journal of Geriatric Psychiatry, 17*, 13-23.
- Frangou, S., Donaldson, S., Hadjulis, M., Landau, S., & Goldstein, L. H. (2005). The Maudsley Bipolar Disorder Project: Executive dysfunction in bipolar disorder I and its clinical correlates. *Biological Psychiatry, 58*, 859-864.
- Frank, E. (2005). *Treating Bipolar Disorder: A Clinician's Guide to Interpersonal and Social Rhythm Therapy*. New York: Guilford Press.

Frazier, J. A., Chiu, S., Breeze, J. L., Makris, N., Lange, N., Kennedy, D. N., Herbert, M. R., et al. (2005). Structural Brain Magnetic Resonance Imaging of Limbic and Thalamic Volumes in Pediatric Bipolar Disorder. *American Journal of Psychiatry*, *162*, 1256-1265.

Fukamoto, T., Morinobu, S., Okamoto, Y., Kagaya, A., & Yamawaki, S. (2001). Chronic lithium treatment increases the expression of brain-derived neurotrophic factor in the rat brain. *Psychopharmacologia*, *158*, 100-106.

Fuster, J. M. (1980). *The prefrontal cortex*. New York: Raven Press.

Fuster, J. M. (1997). *The prefrontal cortex: Anatomy, Physiology, and Neuropsychology of the frontal lobe*. Philadelphia, NY: Lippincott-Raven.

Fydrich, T., Renneberg, B., Schmitz, B., & Wittchen, H. U. (1997). *Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV-Achse II: Persönlichkeitsstörungen*. Göttingen, Bern: Hogrefe.

Gathercole, S., & Baddeley, A. D. (1989). Development of vocabulary in children and short-term phonological memory. *Journal of Memory and Language*, *28*, 200-213.

Gathercole, S., & Baddeley, A. D. (1990). Phonological memory deficits in language disordered: Is there a causal connection? *Journal of Memory and Language*, *29*, 336-360.

Gildengers, A. G., Mulsant, B. H., Begley, A., Mazumdar, S., Hyams, A. V., Reynolds, III, C. F., et al. (2009). The longitudinal course of cognition in older adults with bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, *11*, 744-752.

Glahn, D. C., Bearden, C. E., Niendam, T. A., & Escamilla, M. A. (2004). The feasibility of neuropsychological endophenotypes in the search for genes associated with bipolar affective disorder. *Bipolar Disorders*, *6*, 171-182.

Gogtay, N., Ordonez, A., Herman, D. H., Hayashi, K. M., Greenstein, D. et al. (2007). Dynamic mapping of cortical development before and after the onset of pediatric bipolar illness. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *48*, 852–862.

Goldberg, J. F., & Chengappa, K. N. (2009). Identifying and treating cognitive impairment in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, *11* (Suppl. 2), 123-137.

Goswami, U., Sharma, A., Khastagir, U., Ferrier, I. N., Young, A. H., Gallagher, P., et al. (2006). Neuropsychological dysfunction, soft neurological signs and social disability in euthymic patients with bipolar disorder. *British Journal of Psychiatry*, *188*, 366-373.

Goswami, U., Sharma, A., Varma, A., Gulrajani, C., Ferrier, I. N., Young, A. H., et al. (2009). The neurocognitive performance of drug-free and medicated euthymic bipolar patients do not differ. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *120*, 456-463.

- Gruber, O., & von Cramon, D. Y. (2003). The functional neuroanatomy of human working memory revisited: Evidence from 3-T fMRI studies using classical domain-specific interference tasks. *NeuroImage*, *19*, 797–809.
- Gruber, O., Tost, H., Henseler, I., Schmael, C., Scherk, H., Ende, G., et al. (2010). Pathological amygdala activation during working memory performance: Evidence for a pathophysiological trait marker in bipolar affective disorder. *Human Brain Mapping*, *31*, 115-125.
- Gruber, S. A., Rogowska, J., & Yurgelun-Todd, D. A. (2004). Decreased activation of the anterior cingulate in bipolar patients: An fMRI study. *Journal of Affective Disorders*, *82*, 191-201.
- Gruber, S. A., Rogowska, J., Holcomb, P., Soraci, S., & Yurgelun-Todd, D. A. (2002). Stroop performance in normal control subjects: An fMRI study. *NeuroImage*, *16*, 349-360.
- Gualtieri, C. T., & Morgan, D. W. (2008). The frequency of cognitive impairment in patients with anxiety, depression, and bipolar disorder: An unaccounted source of variance in clinical trials. *Journal of Clinical Psychiatry*, *69*, 1122-1130.
- Hajek, T., Carrey, N., & Alda, M. (2005). Neuroanatomical abnormalities as risk factors for bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, *7*, 393-403.

- Haldane, M., & Frangou, S. (2004). New insights help define the pathophysiology of bipolar affective disorder: Neuroimaging and neuropathology findings. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 28, 943-960.
- Hamilton, L. S., Altshuler, L. L., Townsend, J., Bookheimer, S. Y., Phillips, O. R., Fischer, J., et al. (2009). Alterations in functional activation in euthymic bipolar disorder and schizophrenia during a working memory task. *Human Brain Mapping*, 30, 3958-3969.
- Hartje, W., & Poeck, K. (2002). *Klinische Neuropsychologie*. Stuttgart; New York: Thieme.
- Hasler, G., Drevets, W. C., Gould, T. D., Gottesman, I. I., & Manji, H. K. (2006). Toward constructing an endophenotype strategy for bipolar disorders. *Biological Psychiatry*, 60, 93-105.
- Haxby, J. V., Hoffman, E. A., & Gobbini, M. I. (2000). The distributed neural system for face perception. *Trends in Cognitive Sciences*, 4, 223-233.
- Heaton, R. K. (1981). *Wisconsin Card Sorting Test Manual*. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources.
- Heaton, R. K., Chelune, G. J., Talley, J. L., Kay, G. G., & Curtiss, G. (1993). *Wisconsin Card Sorting Test Manual - Revised and expanded*. Florida: PAR.

Heilman, K. M., & van den Abell, T. (1980). Right hemisphere dominance for attention: The mechanism underlying hemispheric asymmetries of inattention (neglect). *Neurology*, *30*, 327-330.

Helmstaedter, C., Grunwald, T., Lehnertz, K., Gleissner, U., & Elger, C. E. (1997). Differential involvement of left temporal and temporomesial structures in verbal declarative learning and memory: Evidence from temporal lobe epilepsy. *Brain and Cognition*, *35*, 110-131.

Helmstaedter, C., Lendt, M., & Lux, S. (2001). *VLMT: Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest – Manual*. Göttingen: Beltz Test GmbH.

Henin, A., Mick, E., Biederman, J., Fried, R., Hirshfeld-Becker, D. R., Micco, J. A., et al. (2009). Is psychopharmacologic treatment associated with neuropsychological deficits in bipolar youth? *Journal of Clinical Psychiatry*, *70*, 1178-1185.

Hill, S. K., Reilly, J. L., Harris, M. S., Rosen, C., Marvin, R. W., Deleon, O., et al. (2009). A comparison of neuropsychological dysfunction in first-episode psychosis patients with unipolar depression, bipolar disorder, and schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *113*, 167-175.

- Holmes, M. K., Bearden, C. E., Barguil, M., Fonseca, M., Monkul, E. S., Nery, F. G., et al. (2009). Conceptualizing impulsivity and risk taking in bipolar disorder: importance of history of alcohol abuse. *Bipolar Disorders, 11*, 33-40.
- Holmes, M. K., Erickson, K., Luckenbaugh, D. A., Drevets, W. C., Bain, E. E., Cannon, D. M., et al. (2008). A comparison of cognitive functioning in medicated and unmedicated subjects with bipolar depression. *Bipolar Disorders, 10*, 806-815.
- Howes, D., & Boller, F. (1975). Simple reaction time: Evidence for focal impairment from lesions of the right hemisphere. *Brain 98*, 317-332.
- Hughes, A. M., Lynch, P., Rhodes, J., Ervine, C. M., & Yates, R. A. (1999). Electroencephalographic and psychomotor effects of chlorpromazine and risperidone relative to placebo in normal healthy volunteers. *British Journal of Clinical Pharmacology, 48*, 323-330.
- Jabben, N., Arts, B., Krabbendam, L., & van Os, J. (2009). Investigating the association between neurocognition and psychosis in bipolar disorder: further evidence for the overlap with schizophrenia. *Bipolar Disorders, 11*, 166-177.
- Jaeger, J., Berns, S., Loftus, S., Gonzalez, C., & Czobor, P. (2007). Neurocognitive test performance predicts functional recovery from acute exacerbation leading to hospitalization in bipolar disorder. *Bipolar Disorders, 9*, 93-102.



Jamrozinski, K. (2010). Do euthymic bipolar patients have normal cognitive functioning?

*Current Opinion in Psychiatry*, 23, 255-260.

Jamrozinski, K., Gruber, O., Kemmer, C., Falkai, P., & Scherk, H. (2009). Neurocognitive

functions in euthymic bipolar patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 119, 365-374.

Jansen, C, Sturm, W., & Willmes, K. (1992). Sex specific „activation“-dominance of the left

hemisphere for choice reactions: An experimental study regarding lateralization of attention functions. *Zeitschrift für Neuropsychologie*, 3, 44-51.

Jonides, J., Smith, E.E., Koeppel, R.A., Awh, E. Minoshima, S., & Mintun, M.A. (1993).

Spatial working memory in humans as revealed by PET. *Nature*, 363, 623-625.

Joseph, M. F., Frazier, T. W., Youngstrom, E. A., & Soares, J. C. (2008). A quantitative and qualitative review of neurocognitive performance in pediatric bipolar disorder.

*Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 18, 595-605.

Juselius, S., Kieseppä, T., Kaprio, J., Lönnqvist, J., & Tuulio-Henriksson, A. (2009).

Executive Functioning in Twins with Bipolar I Disorder and Healthy Co-Twins.

*Archives of Clinical Neuropsychology*, 24, 599-606.

- Kaladjian, A., Jeanningros, R., Azorin, J. M., Nazarian, B., Roth, M., & Mazzola-Pomietto, P. (2009). Reduced brain activation in euthymic bipolar patients during response inhibition: an event-related fMRI study. *Psychiatry Research, 173*, 45-51.
- Kapczinski, F., Dias, V. V., Kauer-Sant'Anna, M., Frey, B. N., Grassi-Oliveira, R., Colom, F., et al. (2009). Clinical implications of a staging model for bipolar disorders. *Expert Review of Neurotherapeutics, 9*, 957-966.
- Kauer-Sant'Anna, M., Yatham, L. N., Tramontina, J., Weyne, F., Cereser, K. M., Kratz Gazalle, F. et al. (2008). Emotional memory in bipolar disorder. *British Journal of Psychiatry, 192*, 458-463.
- Kaye, N. S., Graham, J., Roberts, J., Thompson, T., & Nanry, K. (2007). Effect of open-label lamotrigine as monotherapy and adjunctive therapy on the self-assessed cognitive function scores of patients with bipolar I disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology, 27*, 387-391.
- Kempton, M. J., Geddes, J. R., Ettinger, U., Williams, S. C. R., Grasby, P. M. (2008). Meta-analysis, database, and meta-regression of 98 structural imaging studies in bipolar disorder. *Archives of General Psychiatry, 65*, 1017-1032.

Keefe, R. S., Sweeney, J. A., Gu, H., Hamer, R. M., Perkins, D. O., McEvoy, J. P., et al.

(2007). Effects of olanzapine, quetiapine, and risperidone on neurocognitive function in early psychosis: a randomized, double-blind 52-week comparison. *American Journal of Psychiatry*, 164, 1061-1071.

Killgore, W. D., Rosso, I. M., Gruber, S. A., Yurgelun-Todd, D. A. (2009). Amygdala volume

and verbal memory performance in schizophrenia and bipolar disorder. *Cognitive Behavioral Neurology*, 22, 28-37.

King, D. J. (1990). The effect of neuroleptics on cognitive and psychomotor function. *British*

*Journal of Psychiatry*, 157, 799-811.

King, D. J. (1994). Psychomotor impairment and cognitive disturbances induced by

neuroleptics. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 89, 53–58.

Kocsis, J. H., Shaw, E.D., Stokes, P. E., Wilner, P., Elliot, A. S., Sikes, C., et al. (1993).

Neuropsychologic effects of lithium discontinuation. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 13, 268-275.

Kraepelin, E. (1896): *Psychiatrie - Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte*. Leipzig: Barth.

- Krabbendam, L., Honig, A., Wiersma, J., Vuurman, E. F., Hofman, P. A., Derix, M. M. et al. (2000). Cognitive dysfunctions and white matter lesions in patients with bipolar disorder in remission. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *101*, 274-280.
- Kravariti, E., Reichenberg, A., Morgan, K., Dazzan, P., Morgan, C., Zanelli, J. W., et al. (2009). Selective deficits in semantic verbal fluency in patients with a first affective episode with psychotic symptoms and a positive history of mania. *Bipolar Disorders*, *11*, 323-329.
- Kröber, H., Adam, R., & Scheidt, R. (1998). Einflüsse auf die Rückfälligkeit bipolar Manisch-Depressiver. *Der Nervenarzt*, *69*, 46-52.
- Kronhaus, D. M., Lawrence, N. S. Williams, A. M., Frangou, S., Brammer, M. J., Williams, S. C. R., Andrew, C. M. et al. (2006). Stroop performance in bipolar disorder: further evidence for abnormalities in the ventral prefrontal cortex. *Bipolar Disorders*, *8*, 28-39.
- Kurtz, M. M., & Gerraty, R. T. (2009). A meta-analytic investigation of neurocognitive deficits in bipolar illness: profile and effects of clinical state. *Neuropsychology*, *23*, 551-562.

- Lagopoulos, J., Ivanovski, B., & Malhi, G. S. (2007). An event-related functional fMRI study of working memory in euthymic bipolar disorder. *Journal of Psychiatry and Neuroscience, 32*, 174-184.
- Laux, G. (2002). Anhaltende, manische und bipolare affektive Störungen. In H.-J. Möller, G. Laux, & H.-P. Kapfhammer (Hrsg.), *Psychiatrie und Psychotherapie* (pp.1211-1231). Heidelberg: Springer.
- Law, C. W., Soczynska, J. K., Woldeyohannes, H. O., Miranda, A., Brooks, J. O. 3rd, & McIntyre, R. S. (2009). Relation between cigarette smoking and cognitive function in euthymic individuals with bipolar disorder. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior, 92*, 12-16.
- Lee, S. M., Chou, Y. H., Li, M. H., Wan, F. J., & Yen, M. H. (2007). Effects of antipsychotics on cognitive performance in drug-naive schizophrenic patients. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry, 31*, 1101-1107.
- Luria, A R. (1970). *Die höheren kortikalen Funktionen des Menschen und ihre Störungen bei örtlichen Hirnschädigungen*. Berlin: Deutscher Verlag der Wissenschaften.
- Lyoo, I. K., Lee, H. K., Jung, J. H., Noam, G. G., & Renshaw, P. F. (2002). White matter hyperintensities on magnetic resonance imaging of the brain in children with psychiatric disorders. *Comprehensive Psychiatry, 43*, 361- 368.

- Malhi, G. S., Ivanovski, B., Hadzi-Pavlovic, D., Mitchell, P. B., Vieta, E., & Sachdev, P. (2007). Neuropsychological deficits and functional impairment in bipolar depression, hypomania and euthymia. *Bipolar Disorders*, 9, 114-125.
- Markowitsch, H. J. (1999). Memory and amnesia. In M. M. Mesulam (Ed.), *Principles of cognitive and behavioral neurology* (pp. 257-293). Philadelphia, NY: PAFA Davis Group.
- Martinez-Aran, A., Torrent, C., Tabares-Seisdedos, R., Salamero, M., Daban, C., Balanza-Martinez, V., et al. (2008). Neurocognitive impairment in bipolar patients with and without history of psychosis. *Journal of Clinical Psychiatry*, 69, 233-239.
- Martínez-Arán, A., Vieta, E., Colom, F., Torrent, C., Sanchez-Moreno, J., Reinares, M., Benabarre, A. et al. (2004). Cognitive impairment in euthymic bipolar patients: implications for clinical and functional outcome. *Bipolar Disorders*, 6, 224–232.
- Martínez-Arán, A., Vieta, E., Reinares, M., Colom, F., Torrent, C., Sanchez-Moreno, J., et al. (2004). Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry*, 161, 262-270.
- Martínez-Arán, A., Vieta, E., Torrent, C., Sanchez-Moreno, J., Goikolea, J. M., Salamero, M., et al. (2007). Functional outcome in bipolar disorder: the role of clinical and cognitive factors. *Bipolar Disorders*, 9, 103-113.

Maruff, P., Werth, J., Giordani, B., Caveney, A. F., Feltner, D., & Snyder, P. J. (2006). A statistical approach for classifying change in cognitive function in individuals following pharmacologic challenge: an example with alprazolam. *Psychopharmacology (Berl)*, 186, 7-17.

Matsuo, K., Kato, N., & Kato, T. (2002). Decreased cerebral haemodynamic response to cognitive and physiological tasks in mood disorders as shown by near-infrared spectroscopy. *Psychological Medicine*, 32, 1029-1037.

Matthes-von Cramon, G., & von Cramon, D. Y. (2000). Störungen exekutiver Funktionen. In W. Sturm, M. Herrmann, & C. W. Wallesch (Hrsg.): *Lehrbuch der klinischen Neuropsychologie* (pp. 392-410). Frankfurt: Swets & Zeitlinger.

McCaddon, A., Hudson, P., Davies, G., Hughes, A., Williams, J. H., & Wilkinson, C. (2001). Homocysteine and cognitive decline in healthy elderly. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 12(5), 309-313.

McClelland, J. L. (1994). The organization of memory: A Parallel Distributed Processing perspective. *Revue Neurologique (Paris)*, 150, 570-579.

McIntosh, A. M., Harrison, L. K., Forrester, K., Lawrie, S. M., & Johnstone, E. C. (2005). Neuropsychological impairments in people with schizophrenia or bipolar disorder and their unaffected relatives. *British Journal of Psychiatry*, 186, 378-385.

## Literaturverzeichnis

---

- Mesulam, M.-M. (1985). Attention, confusional states, and neglect. In M.-M. Mesulam, *Principles of behavioral neurology* (pp.125-168). Philadelphia, NY: PAFA Davis Group.
- Miklowitz, D. J. (2008). Adjunctive psychotherapy for bipolar disorder: State of the evidence. *American Journal of Psychiatry, 165*, 1408-1419.
- Miklowitz, D. J., & Goldstein, M. J. (1997). *Bipolar disorder: A family-focused treatment approach*. New York: Guilford.
- Monks, P. J., Thompson, J. M., Bullmore, E. T., Suckling, J., Brammer, M. J., Williams, S. C. R., Simmons, A. et al. (2004). A functional MRI study of working memory task in euthymic bipolar disorder: evidence for task-specific dysfunction. *Bipolar Disorders, 6*, 550-564.
- Montgomery, S. A. & Asberg, M. (1979). A new depression scale designed to be sensitive to change. *British Journal of Psychiatry, 134*, 382-389.
- Moore, G. J., Bebchuk, J. M., Wilds, I. B., Chen, G., Manji, H. K., & Menji, H. K. (2000). Lithium-induced increase in human brain grey matter. *Lancet, 356*, 1241-1242.



- Morrens, M., Wezenberg, E., Verkes, R. J., Hulstijn, W., Ruigt, G. S. F., & Sabbe, B. G. C. (2007). Psychomotor and memory effects of haloperidol, olanzapine, and paroxetine in healthy subjects after short-term Administration. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, *27*, 15-21.
- Mur, M., Portella, M. J., Martínez-Arán, A., Pifarre, J., & Vieta, E. (2007). Persistent neuropsychological deficit in euthymic bipolar patients: executive function as a core deficit. *Journal of Clinical Psychiatry*, *68*, 1078-1086.
- Mur, M., Portella, M. J., Martínez-Arán, A., Pifarre, J., & Vieta, E. (2008). Neuropsychological profile in bipolar disorder: a preliminary study of monotherapy lithium-treated euthymic bipolar patients evaluated at a 2-year interval. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *118*, 373-381.
- Mur, M., Portella, M. J., Martínez-Arán, A., Pifarre, J., & Vieta, E. (2009). Influence of clinical and neuropsychological variables on the psychosocial and occupational outcome of remitted bipolar patients. *Psychopathology*, *42*, 148-156.
- Nehra, R., Chakrabarti, S., Pradhan, B. K., & Khehra, N. (2006). Comparison of cognitive functions between first- and multi-episode bipolar affective disorders. *Journal of Affective Disorders*, *93*, 185-192.

- Olley, A. L., Malhi, G. S., Bachelor, J., Cahill, C. M., Mitchell, P. B., & Berk, M. (2005). Executive functioning and theory of mind in euthymic bipolar disorder. *Bipolar Disorders, 7 Suppl 5*, 43-52.
- Osterrieth, P. A. (1944). Le test de copie d'une figure complexe: Contribution à l'étude de la perception et de la mémoire. *Archives de Psychologie, 30*, 286-356.
- Oswald, W. D., & Roth, E. (1987). *Der Zahlen-Verbindungs-Test (ZVT): Ein sprachfreier Intelligenz-Test zur Messung der "kognitiven Leistungsgeschwindigkeit" – Handanweisung*. Göttingen: Hogrefe.
- Ozdel, O., Karadag, F., Atesci, F. C., Oguzhanoglu, N. K., & Cabuk, T. (2007). Cognitive functions in euthymic patients with bipolar disorder. *Annals of Saudi Medicine, 27*, 273-278.
- Ozderdem, A., Kocaaslan, S., Tunca, Z., & Basar, E. (2008). Event related oscillations in euthymic patients with bipolar disorder. *Neuroscience Letters, 444*, 5-10.
- Pardo, J. V., Fox, P. T., & Raichle, M. E. (1991). Localization of a human system for sustained attention by positron emission tomography. *Nature, 349*, 61-64.
- Parkin, A.J., Rees, J. E., Hunkin, N.M., & Rose, P. E. (1994). Impairment of memory following discrete thalamic infarction. *Neuropsychologia, 32*, 39-51.

- Paulesu, E., Frith, C. D., & Frackowiak, R. S. (1993). The neural correlates of the verbal component of working memory. *Nature*, *362*, 342-345.
- Paus, T., Jech, R., Thompson, C. J., Comeau, R., Peters, T., & Evans, A. C. (1997). Transcranial magnetic stimulation during positron emission tomography: A new method for studying connectivity of the human cerebral cortex. *Journal of Neuroscience* *17*, 3178-3184.
- Pavuluri, M. N., West, A., Hill, S. K., Jindal, K., & Sweeney, J. A. (2009). Neurocognitive function in pediatric bipolar disorder: 3-year follow-up shows cognitive development lagging behind healthy youths. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *48*, 299-307.
- Pavuluri, M. N., Schenkel, L. S., Aryal, S., Harral, E. M., Hill, S. K., Herbener, E. S., et al. (2006). Neurocognitive function in unmedicated manic and medicated euthymic pediatric bipolar patients. *American Journal of Psychiatry*, *163*, 286-293.
- Peay, H. L., Hooker, G. W., Kassem, L., & Biesecker, B. B. (2009). Family Risk and related education and counseling needs: Perceptions of adults with bipolar disorder and siblings of adults with bipolar disorder. *American Journal of Medical Genetics Part A*, *149*, 364-371.

Peters, U. H. (1997). *Wörterbuch der Psychiatrie und medizinischen Psychologie*. Augsburg: Bechtermünz Verlag.

Pillai, J. J., Friedman, L., Stuve, T. A., Trinidad, S., Jesberger, J. A., Lewin, J. S. et al. (2002). Increased presence of white matter hyperintensities in adolescent patients with bipolar disorder. *Psychiatry Research*, *114*, 51-56.

Posner, M. I. & Boies, S. W. (1971). Components of attention. *Psychological Review* *78*, 391-408.

Posner, M. I. & Petersen, S. E. (1990). The attention system of the human brain. *Annual Review of Neuroscience*, *13*, 25-42.

Posner, M. I. & Rafal, R. D. (1987). Cognitive theories of attention and the rehabilitation of attentional deficits. In M. J. Meier, A. L. Benton, & L. Diller, *Neuropsychological Rehabilitation* (pp. 182-202). Edinburgh: Churchill Livingstone.

Prabhakaran, V., Narayanan, K., Zhao, Z., & Gabrielli, J. D. E. (2000). Integration of diverse information in working memory in the frontal lobe. *Nature Neuroscience*, *3*, 85-90.

Pradhan, B. K., Chakrabarti, S., Nehra, R., & Mankotia, A. (2008). Cognitive functions in bipolar affective disorder and schizophrenia: comparison. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, *62*, 515-525.

- Prins, N. D., Den Heijer, T., Hofman, A., Koudstaal, P. J., Jolles, J., Clarke, R., & Breteler, M.M. (2002). Rotterdam Scan Study. Homocysteine and cognitive function in the elderly: the Rotterdam Scan Study. *Neurology*, *59*, 1375-1380.
- Quraishi, S. & Frangou, S. (2002). Neuropsychology of bipolar disorder: a review. *Journal of Affective Disorders*, *72*, 209-226.
- Quraishi, S., Walshe, M., McDonald, C., Schulze, K., Kravariti, E., Bramon, E., et al. (2009). Memory functioning in familial bipolar I disorder patients and their relatives. *Bipolar Disorders*, *11*, 209-214.
- Radanovic, M., Nunes, P. V., Gattaz, W. F., & Forlenza, O. V. (2008). Language impairment in euthymic, elderly patients with bipolar disorder but no dementia. *International Psychogeriatrics*, *20*, 687-696.
- Ramaekers, J. G., Louwerens, J. W., Muntjewerff, N. D., Milius, H., de Bie, A., Rosenzweig, P., et al. (1999). Psychomotor, Cognitive, extrapyramidal, and affective functions of healthy volunteers during treatment with an atypical (amisulpride) and a classic (haloperidol) antipsychotic. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, *19*, 209-221.
- Ratcliff, R. (1978). A theory of memory retrieval. *Psychological Review*, *85*, 59-108.

- Ravaglia, G., Forti, P., Maioli, F., Muscari, A., Sacchetti, L., Arnone, G. et al. (2003). Homocysteine and cognitive function in healthy elderly community dwellers in Italy. *American Journal of Clinical Nutrition*, 77, 668-673.
- Reitan, R. M. (1958). Validity of the trailmaking test as an indication of organic brain damage. *Perceptual and Motor Skills*, 8, 271-276.
- Renner, G. (2005). Testbesprechung: Tucha, O. & Lange, K. W. (2004). TL-D. Turm von London – Deutsche Version. *Zeitschrift für Entwicklungspsychologie und Pädagogische Psychologie*, 37 (4), 223–225.
- Rey, A. (1941). L'examen psychologique dans les cas d'encephalopathie traumatique. *Archives de Psychologie*, 28, 286-340.
- Rey, A. (1958). *L'examen clinique en psychologie*. Paris: Press Universitaire de France.
- Robbins, T. W., James, M., Owen, A. M., Sahakian, B. J., McInnes, L., & Rabbitt, P. (1994). Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB): A factor analytic study of a large sample of normal elderly volunteers. *Dementia*, 5, 266-281.
- Robinson, L. J., Thompson, J. M., Gallagher, P., Goswami, U., Young, A. H., Ferrier, I. N., et al. (2006). A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 93, 105-115.

Rocca, C. C., Heuvel, E., Caetano, S. C., & Lafer, B. (2009). Facial emotion recognition in bipolar disorder: a critical review. *Revista Brasileira de Psiquiatria, 31*, 171-180.

Roiser, J. P., Cannon, D. M., Gandhi, S. K., Tavares, J. T., Erickson, K., Wood, S., et al. (2009). Hot and cold cognition in unmedicated depressed subjects with bipolar disorder. *Bipolar Disorders, 11*, 178-189.

Rosenthal, R., & Fode, K. (1963). The effect of experimenter bias on the performance of the albino rat. *Behavioral Science, 8*, 183-189.

Rosenthal, R., & Jacobson, S. L. (1966). Teacher's expectancies: Determinantes of pupil's IQ gains. *Psychological Reports, 19*, 115-118.

Rubinsztein, J. S., Michael, A., Paykel, E. S., Sahakian, B. J. (2000). Cognitive impairment in remission in bipolar affective disorder. *Psychological Medicine, 30*, 1025-1036.

Ruggero, C. J., Chelminski, I., Young, D., & Zimmerman, M. (2007). Psychosocial impairment associated with Bipolar II disorders. *Journal of Affective Disorders, 104*, 53-60.

Rybakowski, J. K., Permoda-Osip, A., & Borkowska, A. (2009). Response to prophylactic lithium in bipolar disorder may be associated with a preservation of executive cognitive functions. *European Neuropsychopharmacology, 19*, 791-795.

- Salvadore, G., Nugent, A. C., Lemaitre, H., Luckenbaugh, D. A., Tinsley, R., Cannon, D. M., Neumeister, A., et al. (2010). Prefrontal cortical abnormalities in currently depressed versus currently remitted patients with major depressive disorder. *NeuroImage*, In Press, Uncorrected Proof. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.11.011.
- Sanchez-Moreno, J., Martínez-Arán, A., Colom, F., Scott, J., Tabarés-Seisdedos, R., Sugranyes, G., et al. (2009). Neurocognitive dysfunctions in euthymic bipolar patients with and without prior history of alcohol use. *Journal of Clinical Psychiatry*, 70, 1120-1127.
- Sanchez-Morla, E. M., Barabash, A., Martinez-Vizcaino, V., Tabares-Seisdedos, R., Balanza-Martinez, V., Cabranes-Diaz, J. A., et al. (2009). Comparative study of neurocognitive function in euthymic bipolar patients and stabilized schizophrenic patients. *Psychiatry Research*, 169, 220-228.
- Sapin, L. R., Berrettini, W. H., Nurnberger, J. I. Jr., & Rothblat, L. A. (1987). Mediatonal factors underlying cognitive changes and laterality in affectivwe illness. *Biological Psychiatry*, 22, 979-986.
- Saß, H., Wittchen, H., & Zaudig, M. (1996). *Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen DSM-IV*. Göttingen, Bern, Toronto, Seattle: Hogrefe.



- Sassi, R. B., Nicoletti, M., Brambilla, P., Mallinger, A. G., Frank, E., Kupfer, D. J. et al. (2002). Increased gray matter volume in lithium-treated bipolar disorder patients. *Neuroscience Letters*, 329(2), 243-245.
- Savitz, J. B., Solms, M., & Ramesar, R. S. (2005a). Neurocognitive function as an endophenotype for genetic studies of bipolar affective disorder. *Neuromolecular Medicine*, 7, 275-286.
- Savitz, J. B., Solms, M., & Ramesar, R. S. (2005b). Neuropsychological dysfunction in bipolar affective disorder: a critical opinion. *Bipolar Disorders*, 7, 216-235.
- Savitz, J. B., van der Merwe, L., Stein, D. J., Solms, M., & Ramesar, R. S. (2008). Neuropsychological task performance in bipolar spectrum illness: genetics, alcohol abuse, medication and childhood trauma. *Bipolar Disorders*, 10, 479-494.
- Schaub, A., Bernhard, B., & Gauck, L. (2004). *Kognitiv-psychoedukative Therapie bei bipolaren Erkrankungen: Ein Therapiemanual*. Göttingen: Hogrefe.
- Scherk, H., Reith, W., & Falkai, P. (2004). Hirnstrukturelle Veränderungen bei bipolaren affektiven Störungen. *Der Nervenarzt*, 75, 861-872.

Scherk, H., Pajonk, G. E., & Leucht, S. (2007). Second-generation antipsychotic agents in the treatment of acute mania: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Archives of General Psychiatry*, *64*, 442-455.

Schlaepfner, T. E., Harris, G. J., Tien, A. Y., Peng, L. W., Lee, S., Federman, E. B. et al. (1994). Decreased regional cortical gray matter volume in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, *151*, 842-848.

Schmidt, K. H. & Metzler, P. (1992). *Wortschatztest WST*. Weinheim: Beltz.

Schneider, J. J., Candiago, R. H., Rosa, A. R., Cereser, K. M., & Kapczinski, F. (2008). Cognitive impairment in a Brazilian sample of patients with bipolar disorder. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, *30*, 209-214.

Schouws, S. N., Comijs, H. C., Stek, M. L., Dekker, J., Oostervink, F., Naarding, P., et al. (2009). Cognitive impairment in early and late bipolar disorder. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, *17*, 508-515.

Schouws, S. N., Zoeteman, J. B., Comijs, H. C., Stek, M. L., & Beekman, A. T. (2007). Cognitive functioning in elderly patients with early onset bipolar disorder. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *22*, 856-861.

- Selva, G., Salazar, J., Balanza-Martinez, V., Martinez-Aran, A., Rubio, C., Daban, C., et al. (2007). Bipolar I patients with and without a history of psychotic symptoms: do they differ in their cognitive functioning? *Journal of Psychiatric Research*, *41*, 265-272.
- Senturk, V., Goker, C., Bilgic, A., Olmez, S., Tugcu, H., Oncu, B., et al. (2007). Impaired verbal memory and otherwise spared cognition in remitted bipolar patients on monotherapy with lithium or valproate. *Bipolar Disorders*, *9 Suppl 1*, 136-144.
- Shallice T. (1982). Specific impairments of planning. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B*, *298*, 199-209.
- Simonsen, C., Sundet, K., Vaskinn, A., Birkenaes, A. B., Engh, J. A., Faerden, A., Jonsdottir, H., et al. (2009). Neurocognitive Dysfunction in Bipolar and Schizophrenia Spectrum Disorders Depends on History of Psychosis Rather Than Diagnostic Group. *Schizophrenia Bulletin*. doi:10.1093/schbul/sbp034
- Smith, D. J., Muir, W.J., & Blackwood, D. H. (2006). Neurocognitive impairment in euthymic young adults with bipolar spectrum disorder and recurrent major depressive disorder. *Bipolar Disorders*, *8*, 40-46.
- Smith, E. E., Jonides, J., Koeppel, R. A. (1996). Dissociating verbal and spatial working memory using PET. *Cerebral Cortex*, *6*, 11-20.

- Smith, E. E., & Jonides, J. (1999). Storage and executive processes in the frontal lobes. *Science*, 283, 1657-1661.
- Smith, M. J., Barch, D. M., & Csernansky, J. G. (2009). Bridging the gap between schizophrenia and psychotic mood disorders: Relating neurocognitive deficits to psychopathology. *Schizophrenia Research*, 107, 69-75.
- Snyder, P. J., Werth, J., Giordani, B., Caveney, A. F., Feltner, D., & Maruff, P. (2005). A method for determining the magnitude of change across different cognitive functions in clinical trials: the effects of acute administration of two different doses alprazolam. *Human Psychopharmacology*, 20, 263-273.
- Soares, J. C., & Mann, J. J. (1997). The functional neuroanatomy of mood disorders. *Journal of Psychiatric Research*, 31, 393-432.
- Sobczak, S., Honig, A., Nicolson, N. A., & Riedel, W. J. (2002). Effects of acute tryptophan depletion on mood and cortisol release in first-degree relatives of type I and type II bipolar patients and healthy matched controls. *Neuropsychopharmacology*, 27, 834-842.
- Spren, O., & Strauss, E. (1998). *A compendium of neuropsychological tests*. New York: Oxford University Press.

SPSS Inc. (2009). PASW Statistics (Version 18.0). Chicago, IL: SPSS Inc.

Squire, L. R., Judd, L. L., Janowsky, D. S., & Huey, L. Y. (1980). Effects of lithium carbonate on memory and other cognitive functions. *American Journal of Psychiatry*, *137*, 1042-1046.

Stensland, M. D., Jacobson, J. G., & Nyhuis, A. (1997). Service utilization and associated direct costs for bipolar disorder in 2004: An analysis in managed care. *Journal of Affective Disorders*, *101*, 187-193.

Strakowski, S. M., DelBello, M. P., Sax, K. W., Zimmerman, M. E., Shear, P. K., Hawkins, J. M. et al. (1999). Brain magnetic resonance imaging of structural abnormalities in bipolar disorder. *Archives of General Psychiatry*, *56*, 254-260.

Strakowski, S. M., Adler, C. M., Holland, S. C., Mills, N., & DelBello, M. P. (2004). A preliminary fMRI study of sustained attention in euthymic, unmedicated bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology*, *29*, 1734–1740.

Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, *18*, 643-661.

- Sturm, W., & Büssing, A. (1986). Einfluss der Aufgabenkomplexität auf hirnorganische Reaktionsbeeinträchtigungen – Hirnschädigungs- oder Patienteneffekt? *European Archives of Psychiatry and Neurological Science*, 235, 214-220.
- Sturm, W., Reul, J., & Willmes, K. (1989). Is there a generalized right hemisphere dominance for mediating activation? Evidence from a choice reaction experiment with lateralized simple warning stimuli. *Neuropsychologia*, 27, 747-751.
- Stuss, D. T., Benson, D. F., Clermont, R., Della Malva, C. L., Kaplan, E. F., & Weir, W.S. (1986). Language functioning after bilateral prefrontal leukotomy. *Brain and Language*, 28, 66-70.
- Swann, A. C., Lijffijt, M., Lane, S. D., Steinberg, J. L., & Moeller, F. G. (2009). Increased trait-like impulsivity and course of illness in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 11, 280-288.
- Taylor, M.J., & Goodwin, G.M. (2006). Long-term prophylaxis in bipolar disorder. *CNS Drugs*, 20, 303-310.
- Terry, J., Lopez-Larson, M., & Frazier, J. A. (2009). Magnetic resonance imaging studies in early onset bipolar disorder: an updated review. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 18, 421-439, ix-x.

## Literaturverzeichnis

---

Tham, A., Engelbrektson, K., Mathe, A. A., Johnson, L., Olsson, E., & Aberg-Wistedt, A. (1997). Impaired neuropsychological performance in euthymic patients with recurring mood disorders. *Journal of Clinical Psychiatry*, 58, 26-29.

- Thermenos, H. W., Goldstein, J. M., Milanovic, S. M., Whitfield-Gabrieli, S., Makris, N., Laviollette, P., et al. (2010). An fMRI study of working memory in persons with bipolar disorder or at genetic risk for bipolar disorder. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, *153B*, 120-131.
- Thompson, P. J. (1991). Antidepressants and memory: a review. *Human Psychopharmacology*, *6*, 79-90.
- Thompson, J. M., Gallagher, P., Hughes, J. H., Watson, S., Gray, J. M., Ferrier, I. N., et al. (2005). Neurocognitive impairment in euthymic patients with bipolar affective disorder. *British Journal of Psychiatry*, *186*, 32-40.
- Thompson, J. M., Gray, J. M., Crawford, J. R., Hughes, J. H., Young, A. H., & Ferrier, I. N. (2009). Differential deficit in executive control in euthymic bipolar disorder. *Journal of Abnormal Psychology*, *118*, 146-160.
- Tohen, M., Waternaux, C. M., & Tsuang, M. T. (1990). Outcome in mania. A 4-year prospective follow-up of 75 patients utilizing survival analysis. *Archives of General Psychiatry*, *47*, 1106–1111.



Torrent, C., Martinez-Aran, A., Amann, B., Daban, C., Tabares-Seisdedos, R., Gonzalez-Pinto, A., et al. (2007). Cognitive impairment in schizoaffective disorder: a comparison with non-psychotic bipolar and healthy subjects. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *116*, 453-460.

Torrent, C., Martinez-Aran, A., Daban, C., Sanchez-Moreno, J., Comes, M., Goikolea, J. M., et al. (2006). Cognitive impairment in bipolar II disorder. *Br J Psychiatry*, *189*, 254-259.

Torres, I. J., Boudreau, V. G., & Yatham, L. N. (2007). Neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica (Suppl.)*, *434*, 17-26.

Trepel, M. (2004). *Neuroanatomie: Struktur und Funktion*. München, Jena: Urban & Fischer.

Trivedi, J. K., Goel, D., Dhyani, M., Sharma, S., Singh, A. P., Sinha, P. K., et al. (2008).

Neurocognition in first-degree healthy relatives (siblings) of bipolar affective disorder patients. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, *62*, 190-196.

Tulving, E. (1972). Episodic and semantic memory. In E. Tulving, & W. Donaldson (Eds.), *Organisation of memory* (pp. 381-403). New York: Academic Press.

Tulving, E., & Markowitsch, H. J. (1998). Episodic and declarative memory: role of the hippocampus. *Hippocampus*, 8:198-204.

van der Werf-Eldering, M. J., Burger, H., A., H. A. E., Aleman, A., & Nolen, W. A. (2010). Cognitive functioning in patients with bipolar disorder: Association with depressive symptoms and alcohol use, *PLoS ONE* (Vol. 5, pp. e13032).

van Gorp, W. G., Altshuler, L., Theberge, D. C., & Mintz, J. (1999). Declarative and procedural memory in bipolar disorder. *Biological Psychiatry*, 46, 525-531.

van Gorp, W.G., Altshuler, L., Theberge, D. C., Wilkins, J., & Dixon, W. (1998). Cognitive impairment in euthymic bipolar patients with and without prior alcohol dependence. A preliminary study. *Archives of General Psychiatry*, 55, 41-46.

van Zomeren, A H., & Brouwer, W. H. (1994). *Clinical neuropsychology of attention*. New York: Oxford University Press.

van Zomeren, A H., Brouwer, W. H., & Deelman, B. J. (1984). Attentional deficits: The riddles of selectivity, speed and alertness. In D. N. Brooks, *Closed Head Injury, Psychological, Social and family consequences* (pp 74-107). New York: Oxford University Press.

Warrington, E. K., Logue, V., & Pratt, R. T. (1971) The anatomical localisation of selective impairment of auditory verbal short-term memory. *Neuropsychologia*, 9, 377-387.

Watson, S., Thompson, J. M., Ritchie, J. C., Ferrier, I., & Young, A. H. (2006). Neuropsychological impairment in bipolar disorder: the relationship with glucocorticoid receptor function. *Bipolar Disorders*, 8, 85-90.

Wechsler, D. (1945). A standardized memory scale for clinical use. *Journal of Psychology*, 19, 87-95.

Wechsler, D. (1955). *Manual for the Wechsler Adult Intelligence Scale*. New York: Psychological Corporation.

Wechsler, D. (1981). *Wechsler Adult Intelligence Scale-revised (WAIS-R) Manual*. New York: Psychological Corporation.

Wechsler, D. (1987). *Wechsler Memory Scale-Revised*. New York: Psychological Corporation.

Welanders-Vatn, A. S., Jensen, J., Lycke, C., Agartz, I., Server, A., Gadmar, Ø. B., et al. (2009). No altered dorsal anterior cingulate activation in bipolar II disorder patients during a Go/No-go task: an fMRI study. *Bipolar Disorders*, 11, 270-279.

- Wessa, M., Houenou, J., Paillère-Martinot, M.-L., Berthoz, S., Artiges, E., Leboyer, M. et al. (2007). Fronto-striatal overactivation in euthymic bipolar patients during an emotional Go/NoGo task. *American Journal of Psychiatry*, 164, 638–646.
- Wingo, A. P., Wingo, T. S., Harvey, P. D., & Baldessarini, R. J. (2009). Effects of lithium on cognitive performance: a meta-analysis. *Journal of Clinical Psychiatry*, 70, 1588-1597.
- Wittchen, H. U., Wunderlich, U., Gruschwitz, S., & Zaudig, M. (1997). *Strukturiertes klinisches Interview für DSM-IV, Achse I (SKID)*. Göttingen: Hogrefe.
- Wormer, E. J. (2002). *Bipolar: Leben mit extremen Emotionen. Depression und Manie. – Ein Manual für Betroffene und Angehörige*. München: Knaur.
- Young, R. C., Biggs, J. T., Ziegler, V. E., & Meyer, D. A. (1978). A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *British Journal of Psychiatry*, 133, 429-435.
- Yurgelun-Todd, D. A., Gruber, S. A., Kanayama, G., Killgore, W. D. S., Baird, A. A., & Young, A. D. (2000). fMRI during affect discrimination in bipolar affective disorder. *Bipolar Disorders*, 2, 237–248.
- Yurgelun-Todd, D. A., & Ross, A. J. (2006). Functional magnetic resonance imaging studies in bipolar disorder. *CNS Spectrums*, 11, 287-97.

## Literaturverzeichnis

---

Zalla, T., Joyce, C., Szoke, A., Schurhoff, F., Pillon, B., Komano, O., et al. (2004). Executive dysfunctions as potential markers of familial vulnerability to bipolar disorder and schizophrenia. *Psychiatry Research*, *121*, 207-217.

Zimmermann, P. & Fimm, B. (1993). *Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP). Version 1.02c: Handbuch*. Würselen: Psytest.

Zipursky, R. B., Seeman, M. V., Bury, A., Langevin, R., Wortzman, G., & Katz, R. (1997). Deficits in gray matter volume are present in schizophrenia but not bipolar disorder. *Schizophrenia Research*, *26*, 85-92.

Zubieta, J. K., Huguelet, P., O'Neil, R. L., & Giordani, B. J. (2001). Cognitive function in euthymic bipolar I disorder. *Psychiatry Research*, *102*, 9-20.



## **Lebenslauf**

**Name:** Katja Jamrozinski

**Geburtsdatum:** 18. Februar 1979

**Geburtsort:** Mühlhausen

**Staatsangehörigkeit:** deutsch

## **Bildungsweg**

- 08/2010** Teilnahme am Kurs „Meta Analysis“ Dr. Borenstein
- 06/2009 – 05/2010** Teilnahme und erfolgreicher Abschluss des Curriculums  
Psychokardiologie
- 12/2009** zertifizierte Teilnahme an der Fortbildung „ICH/GCP-  
Good Clinical Practice“, Institut für  
anwendungsorientierte Forschung und klinische Studien  
IFS gGmbH
- Seit 02/2007** Weiterbildung zur Psychologischen Psychotherapeutin  
an der Aus-und Weiterbildungseinrichtung für klinische  
Verhaltenstherapie e.V. (AWKV) in Kassel.
- 10/1998 – 08/2005** Diplomstudiengang Psychologie an der Biologischen  
Fakultät der Universität Göttingen, Abschluss (Dipl.-  
Psych.) mit der Gesamtnote „gut“ (1,88).
- 08/1991 - 06/1997** Albert-Schweitzer-Gymnasium in Mühlhausen,  
Abschluss Abitur, Gesamtnote „sehr gut“ (1,2).
- 1985 – 1991** Nikolaischule in Mühlhausen.

## **Beruflicher Werdegang**

**Seit 04/2009**

Wissenschaftliche Mitarbeiterin und Studienkoordinatorin im DFG-Projekt „SPIRR CAD: A Stepwise Psychotherapy Intervention for Reducing Risk in Coronary Artery Disease“, Universitätsmedizin Göttingen, Abteilung Psychosomatische Medizin und Psychotherapie (Prof. Dr. med. Ch. Herrmann-Lingen).

**04/2007 – 03/2009**

Wissenschaftliche Mitarbeiterin in der Arbeitsgruppe „Affektive Störungen“ der Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsmedizin Göttingen (Prof. Dr. P. Falkai).

**11/2005 – 03/2007**

Wissenschaftliche Hilfskraft in der Abteilung Psychosomatische Medizin und Psychotherapie (Prof. Dr. med. U. Rüger), Universitätsmedizin Göttingen.

**09/2005 – 03/2007**

Wissenschaftliche Hilfskraft im Kompetenznetz Demenzen in der Abteilung Psychiatrie und Psychotherapie (Prof. Dr. med. E. Rüther), Universitätsmedizin Göttingen.

**10/2000 – 10/2002**

Studentische Hilfskraft (Dr. A. Fischbach) in der Abteilung Kognitions- und Arbeitspsychologie am Georg-Elias-Müller-Institut für Psychologie, Universität Göttingen (Prof. Dr. G. Lürer).

**08/1997 – 10/1997**

freiwilliges Praktikum (Arbeiterwohlfahrt) in Mühlhausen



## Publikationen

### I) Originalarbeiten

Vormfelde, S.V., Hoell I., Tzvetkov M., Jamrozinski, K., Sehrt, D., Brockmüller, D., & Leibing, E. (2006). Effects of gender and genetic polymorphisms in neurotransmission-related genes on human personality. *Journal of Psychiatric Research, 40*, 568-576.

Leibing, E., Jamrozinski, K., Stahl, J., Vormfelde, S. V., & Doering, S. (2008). The structure of personality - relationship between DSM-IV personality disorder symptoms, the five-factor model and the biosocial model of personality. *Journal of Personality Disorders, 22*, 101-108.

Jamrozinski, K., Kuda, M., & Mangholz, A. (2009). Langzeitstudierende als Klienten Psychotherapeutischer Beratung. *Psychotherapie Psychosomatik Medizinische Psychologie, 59*, 370–375.

Jamrozinski, K., Kemmer, C., Gruber, O., Falkai, P., & Scherk, H. (2009). Neurocognitive functions in euthymic bipolar patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica, 119*, 365-374.

Jamrozinski, K. (2010). Do euthymic bipolar patients have normal cognitive functioning?. *Current Opinion in Psychiatry, 23*, 255-260.

Wedekind, D., Neumann, K., Falkai, P., Malchow, B., Engel, K. R., Jamrozinski, K., & Havemann-Reinecke, U. (2010). S100B and homocysteine in the acute alcohol withdrawal syndrome. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* [Epub ahead of print].

## **II) Kongressbeiträge**

Kurz-Bajgora, R., Anton, S., Bartels, K., Jamrozinski K., Pietz, K., & Rammsayer, T. (2002). Geschlechtsdifferenzen in der Wiedererkennensleistung: Warum er alle Mausei nennt. In M. Baumann, A. Keinath & J. F. Krems (Hrsg.), *Experimentelle Psychologie* (S.155). Regensburg: Roderer.

Jamrozinski, K., Kemmer, C., Gruber, O., Falkai, P., & Scherk, H. (2008, Oktober). Does antipsychotic treatment impair neurocognitive functions in bipolar patients? Poster zum 7. Drei-Länder-Symposium für Biologische Psychiatrie in Göttingen.

Jamrozinski, K., Kemmer, C., Gruber, O., Falkai, P., & Scherk, H. (2008). Beeinflusst eine Medikation mit Antipsychotika die kognitive Leistungsfähigkeit bipolarer Patienten? *Der Nervenarzt*, 79 (Suppl.4 ), 236-237.

Göttingen, 30.10.2010