

**Aus der  
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie - Innenstadt  
der Ludwig-Maximilians-Universität München**

**Direktor: Herr Professor Dr. med. H.-J. Möller**

**Homocysteinplasmaspiegel und kognitive Funktionsfähigkeit bei  
 euthymen bipolaren Patienten**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Humanbiologie  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Vorgelegt von

Sandra Dittmann

aus Köln

2008

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter	Prof. Dr. Rolf R. Engel
Mitberichterstatter	Prof. Dr. Ulrich Büttner Prof. Dr. Hansjürgen Distel
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter	Dr. Kristina Fast
Dekan:	Prof. Dr. Dietrich Reinhardt
Tag der mündlichen Prüfung	29.07.2008

Für meine Mutter

## Inhaltsverzeichnis

<b>Zusammenfassung</b>	<b>7</b>
<b>Einleitung</b>	<b>11</b>
<b>1 Theoretischer Hintergrund</b>	<b>14</b>
<b>1.1 Die bipolare affektive Störung</b>	<b>14</b>
1.1.1 Symptomatik und Verlauf der bipolaren affektiven Erkrankung	14
1.1.1.1 Symptome der Manie	14
1.1.1.2 Symptome der Depression	17
1.1.1.3 Symptome einer gemischten Episode	19
1.1.1.4 Verlauf der bipolaren affektiven Erkrankung	20
1.1.2 Klassifikation bipolarer affektiver Störungen	21
1.1.2.1 Bipolar-I Störung	21
1.1.2.2 Bipolar-II Störung	22
1.1.2.3 Zykllothmia	22
1.1.3 Epidemiologie bipolar affektiver Störungen	22
<b>1.2 Neuropsychologische Befunde bei bipolar affektiven Störungen</b>	<b>24</b>
1.2.1 Neuropsychologische Befunde im „Freien Intervall“	27
1.2.1.1 Intelligenz	27
1.2.1.2 Prämorbid Intelligenz	30
1.2.1.3 Aufmerksamkeit	32
1.2.1.4 Arbeitsgedächtnis	35
1.2.1.5 Verbales Lernen und Gedächtnis	36
1.2.1.6 Visuelle Analyse und Konstruktion	38
1.2.1.7 Non-verbales Gedächtnis	38
1.2.1.8 Exekutive Funktionen	40
1.2.2 Neuropsychologische Befunde bei bipolarer Depression	44
1.2.3 Neuropsychologische Befunde bei der Manie	45
1.2.4 Zusammenfassung	47
<b>1.3 Strukturelle und funktionelle Veränderungen des Gehirns bei Patienten mit bipolar affektiven Störungen</b>	<b>48</b>
1.3.1. Strukturelle Befunde	48
1.3.2. Funktionelle Befunde	52
<b>1.4 Kognition und Homocysteinspiegel</b>	<b>55</b>
1.4.1 Chemische Grundlagen	55
1.4.2 Pathomechanismen der Hyperhomocysteinämie	58

1.4.3	Homocystein und Kognition	61
1.4.3.1	Ältere Menschen ohne Demenzerkrankungen	61
1.4.3.2	Vaskuläre Demenz	62
1.4.3.3	Demenz vom Alzheimer Typ	62
1.4.3.4	Homocystein und psychiatrische Erkrankungen	63
<b>1.5</b>	<b>Zusammenfassung des Forschungsstands</b>	<b>64</b>
<b>1.6</b>	<b>Fragestellungen und Hypothesen</b>	<b>64</b>
1.6.1	Fragestellung der vorliegenden Untersuchung	64
1.6.2	Hypothesen	65
<b>2</b>	<b>Methoden</b>	<b>68</b>
<b>2.1</b>	<b>Stichprobe</b>	<b>68</b>
2.1.1	Ein- und Ausschlusskriterien	68
2.1.2	Gewinnung der Stichprobe	68
2.1.2.1	Patienten	68
2.1.2.2	Kontrollprobanden	69
2.1.3	Stichprobendaten	69
<b>2.2</b>	<b>Untersuchungsdurchführung</b>	<b>72</b>
<b>2.3</b>	<b>Testmaterial</b>	<b>72</b>
2.3.1	Erhebung demographischer Variablen	72
2.3.2	Psychopathologische Skalen	73
2.3.2.1	Die Hamilton Depressionsskala (HAMD)	73
2.3.2.2	Die Young Mania Rating Scale (YMRS)	73
2.3.3	Neuropsychologische Testbatterie	74
2.3.3.1	TMT - Teil A und B	75
2.3.3.2	HAWIE-R Subtest „Allgemeines Wissen“	75
2.3.3.3	WAIS-III Subtest „Buchstaben-Zahlen Folgen“	76
2.3.3.4	Repeatable Battery for the Assessment of the Neuropsychological Status (RBANS) Form A	76
2.3.4	Laboranalysen	81
<b>2.4</b>	<b>Datenerhebung und Auswertung</b>	<b>81</b>
2.4.1	Datenerhebung	81
2.4.2	Testdurchführung	81
2.4.3	Statistische Auswertung	82
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>86</b>
<b>3.1</b>	<b>Ergebnisse in der neuropsychologischen Testbatterie</b>	<b>86</b>

<b>3.2</b>	<b>Assoziation kognitiver Leistungsfähigkeit mit demographischen und klinischen Variablen</b>	<b>93</b>
3.2.1	Patienten	93
3.2.1.1	Demographische Variablen	93
3.2.1.2	Klinische Variablen	94
3.2.2	Gesunde Kontrollprobanden	96
3.2.2.1	Demographische Variablen	96
3.2.2.2	Klinische Variablen	96
<b>3.3</b>	<b>Homocysteinspiegel</b>	<b>97</b>
3.3.1	Korrelation des Hcy-Spiegels mit demographischen und klinischen Variablen	99
3.3.1.1	Patienten	99
3.3.1.2	Gesunde Probanden	101
3.3.2	Assoziation kognitiver Leistungsfähigkeit mit dem Homocysteinspiegel	101
3.3.2.1	Patienten	101
3.3.2.2	Probanden	106
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>109</b>
<b>4.1</b>	<b>Ergebnisse der neuropsychologischen Testbatterie</b>	<b>109</b>
4.1.1	Psychomotorische Informationsverarbeitung	110
4.1.2	Verbales Lernen	114
4.1.3	Visuelle Konstruktion	117
4.1.4	Gedächtnis	118
4.1.5	Exekutive Funktionen	120
<b>4.2</b>	<b>Zusammenhang zwischen Homocysteinspiegel und demographischen und klinischen Merkmalen in der Patienten- und Probandengruppe</b>	<b>122</b>
<b>4.3</b>	<b>Assoziation des Hcy-Spiegels mit der kognitiven Leistung</b>	<b>124</b>
4.3.1	Bipolare Patienten	124
4.3.2	Gesunde Kontrollprobanden	127
<b>4.4</b>	<b>Einschränkungen der vorgelegten Untersuchung</b>	<b>127</b>
<b>4.5</b>	<b>Perspektiven für die zukünftige Forschung</b>	<b>129</b>
<b>5</b>	<b>Literaturliste</b>	<b>131</b>
	<b>Danksagung</b>	<b>157</b>
	<b>Lebenslauf</b>	<b>159</b>

## **Zusammenfassung**

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit kognitiven Beeinträchtigungen von euthymen bipolaren Patienten und der möglichen Assoziation mit einem erhöhten Homocysteinspiegel im Blutplasma. Diese Frage ist von Relevanz, da es einen Zusammenhang zwischen erhöhten Homocysteinspiegeln und kognitiven Einbußen bei gesunden älteren Menschen zu geben scheint und neuere Studien zeigen konnten, dass eine Substitutionstherapie mit den Vitaminen Folat, B6 und B12 nicht nur den Homocysteinspiegel senken kann, sondern auch zu Verbesserungen der kognitiven Leistungen bei älteren gesunden Menschen führt. Darüber hinaus liegen bisher kaum Studien zur Pathophysiologie kognitiver Defizite bei bipolaren Patienten vor.

In einem Einführungsteil wird der bisherige Forschungsstand zur kognitiven Leistungsfähigkeit bipolarer Patienten dargestellt und zusammengefasst. Es zeigt sich, dass bipolare Patienten sowohl während der Krankheitsphasen als auch im freien Intervall über kognitive Einbußen verfügen. Dabei kristallisieren sich als zentrale Defizite eine Schwäche der Informationsverarbeitung, der Aufmerksamkeit und der Exekutivfunktionen heraus, die Einbußen im verbalen Lernen und im Gedächtnis nach sich ziehen.

Bisherige Bildgebungsuntersuchungen konnten sowohl strukturelle als auch funktionelle Veränderungen im präfrontalen Cortex, im anterioren Cingulum und in der Amygdala identifizieren. Veränderungen in diesem limbisch-thalamisch-cortikalen Regelkreis werden bisher sowohl mit der affektiven Symptomatik bipolarer Erkrankungen als auch mit kognitiven Defiziten in Verbindung gebracht. Daneben sind jedoch auch Läsionen in der weißen Substanz feststellbar, deren Ätiologie bisher ungeklärt ist, die aber auf eine vaskuläre Ursache zurückgeführt werden. Bisherige Untersuchungen konnten zeigen, dass diese Läsionen schon bei Adoleszenten oder Ersterkrankten feststellbar sind und sowohl mit einem schlechteren Verlauf der Erkrankung als auch mit kognitiven Defiziten korrelieren.

Im zweiten Abschnitt des Theorieteils wird dargestellt, dass ein erhöhter Homocysteinspiegel im Blutplasma mit Defiziten im Gedächtnis, der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und dem logischen Denken bei älteren Menschen assoziiert ist. Ein erhöhter Homocysteinspiegel könnte einerseits lediglich ein Biomarker für einen intrazellulären Mangel an B-Vitaminen sein und nicht selbst neurotoxisch wirken. Andererseits zeigen präklinische und tierexperimentelle Studien, dass er arteriosklerotische Vorgänge fördert und durch „stumme“ Hirninfarkte und Läsionen in der weißen Substanz zu Störungen der kognitiven Fähigkeiten führen könnte. Darüber hinaus ist sowohl Homocystein selbst als auch ein Teil seiner Metaboliten direkt neurotoxisch und kann über verschiedene Mechanismen, die im Theorieteil näher ausgeführt werden, zu einem direkten Zelltod der Nervenzellen führen.

Das zentrale Anliegen dieser Arbeit bestand darin, diese beiden Forschungsrichtungen zusammenzuführen und zu untersuchen, ob es einen Zusammenhang zwischen den kognitiven Defiziten bipolarer Patienten und einem erhöhten Homocysteinspiegel im Blutplasma gibt.

Zu diesem Zweck wurden 75 bipolare Patienten, die sich in euthymer Stimmungslage befanden und 42 gesunde Kontrollprobanden, die im Hinblick auf Alter, Geschlecht und Schulbildung parallelisiert wurden, mit einer neuropsychologischen Testbatterie untersucht. Als Testverfahren wurden der Trail Making Test, der Untertest „Allgemeines Wissen“ aus dem Hamburg-Wechsler Intelligenztest für Erwachsene, der Letter-Number Sequencing Test aus der Wechsler Intelligence Scale III und die Repeatable Battery for the Assessment of the Neuropsychological Status (RBANS) eingesetzt. Mit dieser Batterie konnte die prämorbid Intelligenz, die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, das verbale Lernen, die Visuokonstruktion, das Gedächtnis und die exekutiven Funktionen untersucht werden. Ferner wurde von jedem Teilnehmer eine Blutprobe entnommen, um die Homocysteinkonzentration im Blutplasma zu bestimmen.



Es zeigte sich, dass die Patienten, ausser in der prämorbidem Intelligenz, signifikant schlechtere Leistungen in allen untersuchten kognitiven Domänen erbrachten. Dabei lagen die Effektstärken dieser Unterschiede im kleinen bis mittleren Bereich. Die größten Unterschiede zwischen Patienten und gesunden Kontrollprobanden lagen in der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und im verbalen Lernen. Die kleinsten Differenzen waren im Gedächtnis feststellbar.

Der Homocysteinspiegel (Hcy-Spiegel) im Plasma lag bei den Patienten signifikant höher als bei den gesunden Kontrollprobanden. Diese Unterschiede konnten vor allem auf die männlichen Patienten zurückgeführt werden, die deutlich höhere Hcy-Spiegel aufwiesen als die männlichen Kontrollprobanden.

Während der Hcy-Spiegel bei den gesunden Probanden erwartungsgemäß mit dem Alter korrelierte, war dies bei den Patienten nicht der Fall. Stattdessen korrelierte er bei den Patienten, wie vermutet, signifikant mit den kognitiven Domänen „verbales Lernen“ und „exekutive Funktionen“.

Ein Trend zeigte sich bei den Domänen „Psychomotorische Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit“ und „Gedächtnis“. Um zu überprüfen, ob der Homocysteinspiegel ein unabhängiger Prädiktor für die Leistung in diesen Domänen darstellte, wurde eine lineare Regression vorgenommen, in die neben dem Hcy-Spiegel, das Alter, das Geschlecht, die Dauer der Erkrankung, das Ersterkrankungsalter, die Episodenanzahl, psychotische Symptome in der Vorgeschichte, HAMD und YMRS Gesamtscores, die Dauer des freien Intervalls, die Anzahl der psychotropen Medikamente und die Einnahme von Neuroleptika als unabhängige Variablen aufgenommen wurden.

Dabei zeigte sich, dass das verbale Lernen, das Gedächtnis und die exekutiven Funktionen, unabhängig von den anderen Variablen, von der Höhe des Homocysteinspiegels prädiziert wurden. Die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit dagegen wurde besser durch die Anzahl der eingenommenen Medikamente prädiziert und die Visuokonstruktion durch psychotische

Symptome in der Vorgeschichte. Es zeigten sich dagegen keine signifikanten Korrelationen zwischen Homocysteinspiegel und kognitiver Leistungsfähigkeit in der Gruppe der gesunden Probanden.

Zusammenfassend zeigt die Studie moderate kognitive Einbußen bei euthymen bipolaren Patienten in den Domänen psychomotorische Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, verbales Lernen, Gedächtnis und exekutive Funktionen. Defizite im verbalen Lernen, im Gedächtnis und in den Exekutivfunktionen scheinen dabei mit der Höhe des Homocysteinspiegels assoziiert zu sein.

## **Einleitung**

Neben der affektiven Symptomatik prägen kognitive Beeinträchtigungen bei bipolar affektiven Störungen das klinische Bild in den verschiedenen Krankheitsphasen (Quraishi & Frangou 2002; Taylor-Tavares et al. 2003). Dennoch wurde eine systematische Erforschung kognitiver Leistungseinbußen akut depressiver oder manischer Patienten lange Zeit vernachlässigt (Brand & Jolles 1987; Gruzelier et al. 1988). Kognitive Leistungsminderungen im symptomfreien Intervall rückten sogar erst in den letzten Jahren vermehrt in den Mittelpunkt des Forschungsinteresses (Bearden et al. 2001; Quraishi & Frangou 2002). Dies mag anteilig mit Kraepelins (1913) Dichotomisierung der psychiatrischen Erkrankungen in Dementia Praecox und den affektiven Erkrankungen zusammenhängen, welches über lange Zeit die Forschung prägte. Diese war mit dem Postulat verbunden, dass im Gegensatz zu schizophrenen Patienten, Patienten mit affektiven Störungen nach Ablauf einer Krankheitsepisode sowohl kognitiv als auch psychosozial wieder auf ihr prämorbidem Niveau zurückkehren.

In den letzten Jahren mehrten sich die Hinweise, dass ein Großteil bipolarer Patienten nach der Erstmanifestation - trotz vollständiger Symptomremission - nicht mehr das prämorbidem psychosoziale Funktionsniveau erreicht (Goodwin & Jamison 1990; Zarate et al. 2000; Tohen et al. 2000) und gleichzeitig Patienten auch im freien Intervall über Konzentrations- und Gedächtnisstörungen klagen (Martinez-Aran et al. 2005). Allerdings bleibt noch unklar, welche Faktoren dazu beitragen, dass viele, aber nicht alle Patienten nach Ablauf einer manischen Episode Schwierigkeiten haben, ihren Alltag zu bewältigen. Persistierende kognitive Störungen könnten hierzu beitragen (Martinez-Aran et al. 2004a; Green 2006; Martinez-Aran et al. 2007).

Die Pathophysiologie dieser kognitiven Störungen ist ebenfalls noch wenig erforscht. Zwar mehren sich in den letzten Jahren Untersuchungen zu strukturellen und funktionellen Veränderungen des Gehirns bei Patienten mit bipolaren Erkrankungen, jedoch sind diese vorwiegend auf grundlegende

Veränderungen bei dieser Patientenpopulation ausgerichtet (Haldane & Frangou 2004), weniger auf physiologische Ursachen der kognitiven Störungen. Vereinzelt werden kognitive Störungen jedoch z.B. mit einer erhöhten Aktivität der Hypophysen-Nebennieren-Achse und einer damit verbundenen erhöhten Konzentration von Glukokortikoiden (Watson et al. 2006), dem Auftreten von Herpes Simplex 1 Antikörpern (Dickerson et al. 2004b) oder dem Val66Met Polymorphismus des Brain Neurotrophic Factor Gens (Rybakowski et al. 2003; Rybakowski et al. 2006) in Verbindung gebracht.

Die Aminosäure Homocystein, Zwischenprodukt des Methioninstoffwechsels, wird seit geraumer Zeit als unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung kognitiver Störungen im Alter, Demenzen und kardiovaskulärer Erkrankungen diskutiert (McCaddon & Regland 2006). Auch bei Längsschnittuntersuchungen scheint der Homocysteinspiegel im Plasma kognitive Leistungen und das Auftreten einer Demenz, sowohl vom Alzheimer als auch vom vaskulären Typ, prädizieren zu können. Die Höhe des Homocysteins im Plasma ist einerseits genetisch determiniert, andererseits jedoch auch durch den Lebensstil beeinflussbar. Alkohol, Medikamente und Nikotin können den Wert erhöhen, während z.B. eine Vitaminsubstitution oder Sport ihn senken kann (Stanger et al. 2003; Refsum et al. 2004).

Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist die Frage, ob Patienten mit einer bipolaren Erkrankung im Vergleich zu gesunden Probanden unter kognitiven Einbußen leiden und ob ein Zusammenhang zwischen kognitiver Leistungsfähigkeit und Homocysteinspiegel existiert. Diese Fragestellung ist von besonderem Interesse, da bisher kaum Untersuchungen zur Pathophysiologie kognitiver Defizite bei bipolaren Störungen existieren. Zusätzlich zu diesen diagnostischen Überlegungen hat die vorliegende Fragestellung auch eine direkte therapeutische Relevanz. Neben einer möglichen Therapie (Vitaminsubstitution mit den Vitaminen Folsäure, B6 und B12) könnten durch einfache Blutspiegelbestimmungen schon frühzeitig die Patienten erkannt und behandelt werden, die eine höhere Wahrscheinlichkeit

aufweisen, persistierende kognitive Störungen zu entwickeln. Da kognitive Einbußen im freien Intervall zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität als auch des psychosozialen Funktionsniveaus beitragen (Martinez-Aran et al. 2004a; Martinez-Aran et al. 2007), könnten diese evtl. durch eine relativ einfache und kostengünstige Therapie vermindert werden.

# 1 Theoretischer Hintergrund

## 1.1 Die bipolare affektive Störung

### 1.1.1 Symptomatik und Verlauf der bipolaren affektiven Erkrankung

Die bipolare Störung gehört zu den affektiven Erkrankungen (Marneros 2004). Sie wird dadurch charakterisiert, dass sich die Stimmung zwischen zwei Polen bewegt, dem Pol der „hochfahrenden Erregung **-Manie-** und dem Pol schwermütiger Gefühlshemmung und Herabgestimmtheit – **Depression** (Melancholie)“ (Bräunig & Krüger 2002). Neben einer Veränderung der Stimmung und des Affektes müssen zusätzlich spezifische Kernsymptome aus dem kognitiven, behavioralen und physiologischen Bereich hinzukommen, damit eine (hypo-) manische, gemischte oder depressive Episode diagnostiziert werden kann (American Psychiatric Association 1994; Saß et al. 1996; WHO 2000; siehe Tabellen 1, 2).

#### 1.1.1.1 Symptome der Manie

Manische oder hypomane Episoden charakterisieren bipolare Erkrankungen, d.h. mindestens eine manische oder hypomane Episode ist für die Diagnose einer bipolaren Erkrankung zwingend erforderlich.

Manien sind episodenhaft verlaufende Phasen von situationsinadäquat gehobener Stimmungslage. Neben dieser gehobenen Stimmung treten zeitgleich ein vermehrter Antrieb, ein vermindertes Schlafbedürfnis, Rededrang, Ideenflucht und Größenideen auf. Bei schweren Manien können noch psychotische Symptome wie Wahn oder Halluzinationen hinzukommen. Obwohl die gehobene Stimmungslage für Manien charakteristisch ist, kann sie auch durch eine gereizte Stimmung abgelöst oder gänzlich ersetzt werden (Walden & Grunze 2000).

Folglich sind Störungen der Affektivität für die Diagnose einer Manie fundamental. Störungen des Antriebs und des Verhaltens sind fast immer vorhanden. Denkstörungen, Aufmerksamkeitsstörungen oder Wahnphänomene

kommen zwar häufig hinzu, sind aber nicht zwingend für die Diagnose (Marneros 2004).

In den beiden heute üblichen diagnostischen Klassifikationssystemen, der Internationalen Klassifikation psychischer Störungen, 10. Edition, ICD-10 (WHO 2000), und dem Diagnostischen und Statistischen Manual psychischer Störungen, 4. Edition, DSM-IV (American Psychiatric Association 1994; Saß et al. 1996), muss neben der spezifischen Symptomatik ein Zeit- oder Schwerekriterium (mindestens eine Woche oder Hospitalisierung) erfüllt werden, damit eine manische Episode diagnostiziert werden darf. Wie bei allen psychiatrischen Erkrankungen handelt es sich bei der Diagnose einer manischen Episode um eine Ausschlussdiagnose. Die Symptomatik darf nicht durch Substanzen oder eine interkurrente Erkrankung hervorgerufen worden sein. Zudem muss eine deutliche Beeinträchtigung der beruflichen Leistungsfähigkeit oder in sozialen Beziehungen oder Aktivitäten vorhanden sein.

*Tabelle 1: Kriterien für eine manische Episode nach DSM-IV (Saß et al. 1996)*

Eine mindestens einwöchige (bei Hospitalisierung auch kürzere), abgegrenzte Periode mit abnorm und anhaltend gehobener, expansiver oder reizbarer Stimmung.

A. Während der Periode der Stimmungsveränderung bestehen mindestens drei (nur bei reizbarer Verstimmung mindestens vier) der folgenden Symptome in einem deutlichen Ausmaß:

- (1) Übersteigertes Selbstwertgefühl oder Größenideen
- (2) Vermindertes Schlafbedürfnis (z.B. fühlt sich nach 3 Stunden Schlaf schon 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 einer Selbst- oder Fremdgefährdung erforderlich zu machen oder es sind psychotische Symptome vorhanden.

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.



Eine hypomane unterscheidet sich von einer manischen Episode vor allem durch den Schweregrad. Während eine manische Episode zu einer ernsthaften Beeinträchtigung der Leistungsfähigkeit führt, kann es bei hypomanen Phasen sogar zu Leistungssteigerungen oder vermehrter Kreativität kommen (Goodwin & Jamison 1990). Oft führen sie allerdings ebenfalls zu Beeinträchtigungen, die jedoch nicht so schwer sein dürfen, dass sie eine deutliche Beeinträchtigung der beruflichen oder sozialen Leistungsfähigkeit nach sich ziehen. Die Stimmungslage während einer hypomanen Phase muss sich deutlich von der normalen Stimmungslage des Betroffenen unterscheiden und zu einer deutlichen Veränderung des Verhaltens führen.

#### **1.1.1.2 Symptome der Depression**

Auch bei depressiven Phasen sind die Störungen der Affektivität zentral. Allerdings ist die Stimmung hier – im Gegensatz zur maniform gehobenen Stimmungslage - deutlich herabgestimmt, niedergedrückt. Die Betroffenen beklagen oft ein völliges Fehlen jeglichen Gefühls. Dieses „Gefühl der Gefühllosigkeit“ wird dabei als besonders quälend erlebt. Ein weiterer Ausdruck der gestörten Affektivität ist die Angst. Dabei reichen die Ängste depressiver Patienten von diffusen, undefinierten Ängsten bis hin zu konkreten phobischen oder situativ bedingten Ängsten (Marneros 2004). Neben diesen Affektstörungen kommen bei einer depressiven Episode noch Denkstörungen, Störungen des Antriebs, vegetative und somatische Störungen, wie Schlafstörungen oder Libidoverlust, hinzu (siehe Tabelle 2). Ebenso wie bei der Manie, können bei der schweren Depression Wahn oder Halluzinationen hinzutreten (Walden & Grunze 2000).

*Tabelle 2: Kriterien für eine Episode einer Major Depression nach DSM-IV (Saß et al. 1996)*

- 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. Auszuschließen sind Symptome die eindeutig durch einen medizinischen Krankheitsfaktor, stimmungsinkongruenten Wahn oder Halluzinationen bedingt sind
- (1) Depressive Verstimmung an fast allen Tagen, für die meiste Zeit des Tages, vom Betroffenen selbst berichtet (z.B. fühlt sich traurig und leer) oder von anderen beobachtet (z.B. erscheint den Tränen nahe). Beachte: Kann bei Kindern und Jugendlichen auch reizbare Stimmung sein.
  - (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).
  - (3) Deutlicher Gewichtsverlust ohne Diät; oder Gewichtszunahme (mehr als 5% des Körpergewichtes in einem Monat); oder verminderter oder gesteigerter Appetit an fast allen Tagen. Beachte: Bei Kindern ist das Ausbleiben der zu erwartenden Gewichtszunahme zu berücksichtigen.
  - (4) Schlaflosigkeit oder vermehrter Schlaf an fast allen Tagen
  - (5) Psychomotorische Unruhe oder Verlangsamung an fast allen Tagen (durch andere beobachtbar, nicht nur das subjektive Gefühl von Rastlosigkeit oder Verlangsamung).
  - (6) Müdigkeit oder Energieverlust an fast allen Tagen.
  - (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).
  - (8) Verminderte Fähigkeit zu denken oder sich zu konzentrieren oder verringerte Entscheidungsfähigkeit an fast allen Tagen (entweder nach subjektivem

Ermessen oder von anderen beobachtet).

- (9) Wiederkehrende Gedanken an den Tod (nicht nur Angst vor dem Sterben), wiederkehrende Suizidvorstellungen ohne genauen Plan, tatsächlicher Suizidversuch oder genaue Planung eines Suizids.
- B. Die Symptome erfüllen nicht die Kriterien einer gemischten Episode.
- C. Die Symptome verursachen in klinisch bedeutsamer Weise Leiden oder Beeinträchtigungen in sozialen, beruflichen oder anderen wichtigen Funktionsbereichen.
- D. Die Symptome gehen nicht auf die direkte körperliche Wirkung einer Substanz (z.B. Droge, Medikament) oder eines medizinischen Krankheitsfaktors (z.B. Hypothyreose) zurück.
- 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.

### **1.1.1.3 Symptome einer gemischten Episode**

Von einer gemischten Episode spricht man, wenn manische und depressive Symptome zeitgleich oder in schnellem Wechsel auftreten. So kann sich die manische Symptomatik häufig in Form von Agitiertheit, dysphorischer Stimmungslage, Aggression, Hyperkinese oder Logorrhoe in die Depression mischen. Depressive Symptome wie Weinen, Klagen, Verzweiflung, Grübelneigung, treten bei manischer Stimmungslage auf. Die gemischten Episoden verfügen über eine größere Variationsbreite, sowohl hinsichtlich der Symptomatik wie auch des Schweregrades (Marneros 2004). Patienten mit bipolarer Erkrankung können im Laufe ihres Krankheitsverlaufes Phasen reiner Manie oder Depression wie auch gemischte Episoden aufweisen (Walden & Grunze 2000).

#### **1.1.1.4 Verlauf der bipolaren affektiven Erkrankung**

Neben der Symptomatik zeichnen sich die affektiven Erkrankungen durch einen phasenhaften Verlauf aus, in dem manische, gemischte und depressive Episoden mit freien Intervallen alternieren (Marneros 2004). Die Rezidivwahrscheinlichkeit liegt nach Ablauf einer manischen Phase mit 80% relativ hoch (Angst 1992). Bei Erkrankungen aus dem bipolaren Spektrum (z.B. Bipolar-II oder Zylothymia) gibt es bisher kaum gesicherte Erkenntnisse, jedoch wird eine ähnlich hohe Rezidivwahrscheinlichkeit angenommen (Kleindienst 2003). Wann eine erneute Episode auftritt, ist jedoch individuell sehr verschieden und schwankt zwischen mehreren Jahren bis hin zu sehr kurzen oder sogar keinen freien Intervallen. Allerdings sind freie Intervalle von mehr als fünf Jahren unbehandelt eine große Ausnahme (Angst 1980). Die Dauer der Krankheitsphasen ist ebenfalls individuell sehr unterschiedlich. Man geht gewöhnlich davon aus, dass depressive Episoden wesentlich länger andauern als manische Phasen. Unbehandelt ist bei der Depression mit einer Dauer zwischen 6 und 12 Monaten zu rechnen, bei unbehandelten Manien geht man von einer Dauer zwischen 4 bis 6 Monaten aus (Goodwin & Jamison 1990). Allerdings kann es gerade in der Phasenlänge zu erheblichen Schwankungen kommen. Auch Phasen von nur wenigen Tagen oder Wochen sind nicht unüblich. Genauso wenig lässt sich die Länge des freien Intervalls prognostizieren. Relativ sicher dagegen ist, dass abhängig von der Dauer der Erkrankung, die Länge des freien Intervalls abnimmt, d.h. die Phasenfrequenz zunimmt, wenn die Erkrankung unbehandelt bleibt (Walden & Grunze 2000).

Trotz der hohen Wahrscheinlichkeit, nach einer manischen Phase erneut zu erkranken, wurde die Prognose der Erkrankung lange Zeit als im Prinzip gut beschrieben (Goodwin & Jamison 1990). Jedoch zeigten Untersuchungen, dass mindestens 20-30% der bipolaren Patienten trotz einer vollständigen Symptomremission soziale Spätfolgen zu tragen haben (Tsuang et al. 1979). Kognitive Defizite werden hierfür zumindest zum Teil verantwortlich gemacht (Coffman et al. 1990; Martinez-Aran et al. 2007).

### **1.1.2 Klassifikation bipolarer affektiver Störungen**

Für die Klassifikation affektiver Erkrankungen in verschiedene Untergruppen ist der Verlauf der Erkrankung von entscheidender Bedeutung.

Im Folgenden werden nur die bipolaren Störungen im engeren Sinne dargestellt. Dazu zählen die Bipolar-I, die Bipolar-II Störung und die Zylothymia. Darüber hinaus gibt es Bestrebungen, das Spektrum der bipolaren Erkrankungen auszuweiten (Akiskal & Pinto 1999; Akiskal et al. 2000; Akiskal et al. 2006). Dies macht sicherlich Sinn, hat jedoch noch keinen Eingang in die Klassifikationssysteme gefunden und wird deshalb hier nicht berücksichtigt.

#### **1.1.2.1 Bipolar-I Störung**

Man spricht von einer *Bipolar-I Störung*, wenn der Betroffene mindestens eine, über mindestens 1 Woche andauernde oder aber eine sehr schwere Krankheitsepisode hatte, welche die Kriterien einer Manie erfüllt (siehe Tabelle 1). Wird nach der Internationalen Klassifikation der WHO diagnostiziert (ICD-10; WHO 2000), muss zusätzlich mindestens eine Depression aufgetreten sein, wobei über die Länge und Schwere der Depression keine Aussage getroffen wird. Patienten, die also bisher nur eine manische Episode erlebt haben, aber nie depressiv waren, sind somit nach der ICD-10-Systematik streng genommen keine Patienten mit einer bipolaren Störung. In der amerikanischen Einteilung DSM-IV (American Psychiatric Association 1994; Saß et al. 1996) wird ihre Erkrankung dennoch zu den bipolaren Störungen gezählt, da fast jeder Patient, der einmal eine Manie hatte, früher oder später auch eine Depression erlebt. Monopolare Manien, also eine für sich allein stehende manische Episode oder aber auch wiederkehrende manische Episoden ohne Depression sind selten; ihr Auftreten wird bei weniger als 5% der Betroffenen beschrieben (Walden & Grunze 2000).

### **1.1.2.2 Bipolar-II Störung**

Patienten mit einer *Bipolar-II Störung* haben mindestens einmal eine Depression erlebt, die alle Kriterien einer Majoren Depression erfüllt. Hierzu gehören eine Mindestdauer von 14 Tagen oder eine außerordentliche Schwere, sowie die in Kapitel 1.1.1.2 beschriebenen Symptome.

Neben dem Auftreten mindestens einer depressiven Episode haben Patienten mit einer Bipolar-II Störung zusätzlich zumindest einmalig eine so genannte *hypomane Episode* erlebt. Diese tritt sehr häufig unmittelbar nach der Depression auf (WHO 2000). Für die Klassifikation Bipolar-II Störung darf keine Manie aufgetreten sein.

### **1.1.2.3 Zykllothmia**

Die *Zykllothymia* (oder *zykllothyme Störung*) lässt sich als abgeschwächte Form der bipolaren Störung sehen. Sie ist dadurch gekennzeichnet, dass der Patient das „goldene Mittelmaß“ der Stimmung entweder nie findet oder zumindest nicht lange aufrechterhalten kann. Fortlaufend finden sich Stimmungsschwankungen, wobei die Stimmung teils leicht gehoben, teils auch wieder gedrückt ist, ohne aber jeweils die Kriterien für eine Manie oder eine Depression voll zu erfüllen. Ein solches Auf und Ab der Stimmung muss über mindestens 2 Jahre durchgängig bestehen, bevor die Diagnose einer zykllothymen Störung gestellt wird. Eine leichtgradige Stimmungsänderung, wie sie jeder erlebt, ist eine „gesunde“ Reaktion auf erfreuliche oder unerfreuliche Veränderungen der Lebenssituation. Die Diagnosekriterien der zykllothymen Störung fordern daher diese relativ lange Zeitdauer sowie keinen offensichtlichen Zusammenhang mit äußeren Lebensumständen (Walden & Grunze 2000).

### **1.1.3 Epidemiologie bipolar affektiver Störungen**

Die Störungen aus dem bipolaren Spektrum sind weitaus seltener als die unipolare Depression, deren Prävalenz zwischen 5–25% angegeben wird (Saß et al. 1996; Berger 2004). Derzeit nimmt man an, dass das Lebenszeitrisiko, an

einer Bipolar-I Störung zu erkranken, bei 1-2 % liegt (Berger 2004), wobei hier kaum Unterschiede im internationalen Vergleich auftreten (Goodwin & Jamison 1990; Craddock & Jones 1999). Allerdings weichen die genauen Prävalenzangaben in den verschiedenen Studien oft voneinander ab. So fanden beispielsweise Meyer et al. (2000) in der erwachsenen Allgemeinbevölkerung Deutschlands für die Bipolar-I bzw. Bipolar-II Störungen Prävalenzraten von 0,4% bzw. 0,1%, wobei sie höhere Schulbildung, besserer sozioökonomischer Status, Partnerschaften und ländliche Regionen als Schutzfaktoren identifizierten. Das DSM-IV gibt für die Bipolar-I Störung ein Lebenszeitrisko von 0,4 bis 1.6 % und für die Bipolar-II Störung von 0,5 % an (American Psychiatric Association 1994; Saß et al. 1996). In neueren Studien liegt die Lebenszeitprävalenz für das gesamte bipolare Spektrum zwischen 6,4% (Judd & Akiskal 2003) und 23,7% (Angst 1998; Angst et al. 2003). Ein möglicher Grund für diese vergleichsweise hohen Prävalenzraten könnte sein, dass in früheren Studien subsyndromale hypomane Symptome nicht berücksichtigt wurden, die heute als ein diagnostisches Kriterium von Bipolar-II Störungen gelten, so dass die tatsächliche Prävalenz der bipolaren Störungen lange Zeit unterschätzt wurde (Judd & Akiskal 2003).

In der Regel manifestieren sich bipolar affektive Störungen früher als unipolare Depressionen (Marneros 2004). Für bipolar affektive Störungen wird das Ersterkrankungsalter bei 28% der Patienten mit 17 Jahren, bei 50% der Betroffenen mit 27 Jahren und bei 22% der Patienten mit 46 Jahren angegeben (Leboyer et al. 2005), wobei berücksichtigt werden muss, dass in der Regel bis zu 10 Jahre vergehen können, bis die richtige Diagnose gestellt wird (Baldessarini et al. 1999).

Die Wahrscheinlichkeit, an einer bipolaren affektiven Störung zu erkranken, ist für Männer und Frauen etwa gleich hoch (WHO 2000). Dies gilt sowohl für die Punkt- als auch für die Lebenszeitprävalenz (Berger 2004) und stellt somit einen deutlichen Unterschied zu unipolaren affektiven Störungen dar, bei denen Frauen ein zwei- bis dreifach höheres Erkrankungsrisiko im Vergleich zu

Männern haben (Saß et al. 1996; Meyer et al. 2000; Berger 2004). Eine Ausnahme bilden das „Rapid Cycling“, bei dem 80–90% der Betroffenen Frauen sind (Berger 2004) sowie die Bipolar-II Störung mit einem leicht erhöhten Frauenanteil unter den Patienten (American Psychiatric Association 1994; Saß et al. 1996).

## **1.2 Neuropsychologische Befunde bei bipolar affektiven Störungen**

Da sich diese Arbeit mit kognitiven Beeinträchtigungen euthymer bipolarer Patienten und einem möglichen Zusammenhang mit einem erhöhten Homocysteinspiegel befasst, wird in diesem Kapitel ein Überblick über den derzeitigen Forschungsstand der kognitiven Funktionsfähigkeit bei bipolaren Patienten gegeben. Es handelt sich bei der vorgelegten Untersuchung um eine Studie an bipolaren Patienten im freien Intervall. Deshalb werden die Befunde bzgl. neuropsychologischer Defizite in der Depression und der Manie nur relativ kurz umrissen, die Befunde im freien Intervall dagegen etwas ausführlicher dargestellt.

Neuropsychologische Untersuchungen bei bipolar affektiven Störungen stehen erst in den letzten Jahren vermehrt im Fokus der Wissenschaft. Einerseits erlauben sie, spezifische kognitive Defizite aufzudecken und somit Rückschlüsse auf die neuronalen Netzwerke zu ziehen, die gegebenenfalls durch die psychiatrische Erkrankung in Mitleidenschaft gezogen werden. Andererseits können durch neuropsychologische Profile spezifische „Endophänotypen“ charakterisiert werden, die es erleichtern sollen, spezifische genetische Prädispositionen zu identifizieren (Glahn et al. 2004). Hierzu ist es besonders wichtig, sogenannte „trait“-Marker zu identifizieren, d.h. z.B. kognitive Defizite zu erkennen, die auch im freien Intervall persistieren und die gegebenenfalls auch bei Angehörigen, die selbst nicht an einer psychiatrischen Erkrankung leiden, feststellbar sind.

Im Folgenden werden nun die bisherigen Forschungsergebnisse bezüglich kognitiver Leistungsfähigkeit für die verschiedenen Phasen der bipolaren



Erkrankung dargestellt. Bei der Darstellung der neuropsychologischen Ergebnisse wird auf die Klassifikation von Heinrichs & Zakzanis (1998) zurückgegriffen. Diese Autoren identifizierten 3 Möglichkeiten der Klassifikation neuropsychologischer Tests:

1. Tests, die ähnliche oder gleiche kognitive Prozesse abbilden, werden in gleiche Domänen einzugruppiert. Allerdings scheint eine solche Einteilung oft willkürlich zu sein, da die genauen Prozesse, die die Bearbeitung eines Tests ermöglichen oft vielschichtig und nicht genau bekannt sind bzw. in der Bearbeitung eines Testes unterschiedliche kognitive Prozesse involviert sind.
2. Eine weitere Möglichkeit ist es, Tests aufgrund von Clusteranalysen zu klassifizieren. Aber auch diese Möglichkeit stößt an Grenzen, da nicht für alle neuropsychologischen Tests diese Untersuchungen existieren.
3. Die letzte Möglichkeit wäre auf eine Klassifikation der neuropsychologischen Tests gänzlich zu verzichten, was aber bei der Flut an neuropsychologischen Tests zu Verwirrung führen würde (Quraishi & Frangou 2002).

Keine dieser Klassifizierungen ist ideal und jede hat ihre Nachteile, allerdings werden im Folgenden Tests, die ähnliche kognitive Prozesse abbilden, in Domänen zusammengefasst.

*Tabelle 3: Kognitive Funktionsbereiche und häufig verwendete Testverfahren bei bipolaren Patienten*

<b>Kognitiver Funktionsbereich</b>	<b>Häufig verwendete Testverfahren</b>
<b>Globale Intelligenz</b>	Wechsler Adult Intelligence Test (Wechsler 1955) Wechsler Adult Intelligence Test –Revised (Wechsler 1981) National Adult Reading Test (Nelson 1982)
<b>Aufmerksamkeit und Informationsverarbeitungs-geschwindigkeit</b>	Continuous Performance Test (Beck et al. 1956) Block Spanne (Wechsler 1955; Wechsler 1981) Simultaneous Matching to Sample (CANTAB; Robbins et al. 1994) Span of Apprehension (Asarnow et al. 1991) Zahlenspanne (Wechsler 1955; Wechsler 1981) Zahlensymboltest (Wechsler 1955; Wechsler 1981) Go/ No Go Paradigmen Trail Making Test A (Reitan 1958) Rapid Visual Information Processing (CANTAB; Robbins et al. 1994)
<b>Verbales Lernen und Gedächtnis</b>	California Verbal Learning Test (Delis et al. 1987) Auditory Verbal Learning Test, (Rey 1958) Rey Auditory Verbal Learning Test (Rey 1958) Verbale Subtests der Wechsler Memory Scale (Wechsler 1945) Verbale Subtests der Wechsler Memory Scale-Revised (Wechsler 1987)
<b>Non-verbales Gedächtnis</b>	Rey Osterrieth Figur (Rey 1941; Osterrieth 1944) Delayed Matching to Sample (CANTAB; Robbins et al. 1994) Figurale Subtests der Wechsler Memory Scale (Wechsler 1945) Figurale Subtests der Wechsler Memory Scale-Revised (Wechsler 1987) Pattern & Spatial Recognition Task (CANTAB; Elias et al. 2006)
<b>Visuelle Konstruktion und Spatiale Fähigkeiten</b>	Rey Osterrieth Figur (Rey 1941; Osterrieth 1944) Brixton Spatial Anticipation Test (Burgess & Shallice 1996)
<b>Exekutive Funktionen</b> <b>Inhibition</b> <b>Kognitive Flexibilität</b>	Stroop Test (Stroop 1935) Hayling Sentence Completion Test (Burgess & Shallice 1997) Wisconsin Card Sorting Test (Heaton 1981) Trail Making Test B (Reitan 1958) Wortflüssigkeit (lexikalisch & kategorial; Spreen & Strauss 1998) COWAS (Spreen & Strauss 1998) Intra/Extradimensional Setshifting Task (CANTAB; Robbins et al. 1994)
<b>Planen und Problemlösen</b>	Tower of London (Shallice 1982) Stockings of Cambridge (Robbins et al. 1994)

### **1.2.1 Neuropsychologische Befunde im „Freien Intervall“**

Bisher wurden ca. 50 Studien zur kognitiven Leistungsfähigkeit bei bipolaren Patienten im freien Intervall veröffentlicht. Allerdings wurden die bipolaren Patienten nicht in allen Studien mit gesunden Kontrollpersonen verglichen, sondern in einigen ausschließlich mit anderen psychiatrischen oder neurologischen Patientengruppen.

Daneben handelte es sich bei den Patienten in den verschiedenen Studien häufig um sehr unterschiedliche Patientengruppen. Einerseits wurden in den vergangenen dreißig Jahren die Diagnosekriterien mehrere Male verändert (von RDC Kriterien, über DSM-III und DSM-III-R bis hin zu DSM-IV Kriterien), was zu einer Veränderung der Patientenpopulation führte wie z.B. der klaren Trennung zwischen Bipolar-I und Bipolar-II Störung. Andererseits wurde der Begriff euthym bzw. stabil in den Studien sehr unterschiedlich verwendet. So zogen manche Autoren sehr strenge Kriterien (z.B. mehrere Monate sehr geringe Hamilton Depressionsskalen- und Young Manieskalenwerte) für die Definition „Euthymie“ heran, andere schlossen Patienten ein, die noch residuale Symptome hatten, bis hin zu Patienten, die noch symptomatisch waren aber ambulant geführt wurden oder aber kurz vor der Entlassung aus der Klinik standen (Quraishi & Frangou 2002). Wiederum andere Autoren gingen gar nicht genauer auf ihre Definition „Stabil“ bzw. „euthym“ ein. Soweit es möglich war, wurde dies bei der Darstellung der Ergebnisse berücksichtigt und diskutiert.

#### **1.2.1.1 Intelligenz**

Der am häufigsten verwendete Intelligenztest stellt der Wechsler Intelligenztest für Erwachsene im Original und in den revidierten Fassungen dar (WAIS, Wechsler 1955; WAIS-R, Wechsler 1981; WAIS-III, Wechsler 1991). Während der Intelligenzquotient (IQ) als generelles Maß intellektueller Fähigkeiten kontrovers diskutiert wird, wird er immer noch fast ausschließlich eingesetzt, um die generelle intellektuelle Leistungsfähigkeit einzuschätzen (Quraishi & Frangou 2002). Zur Schätzung der prämorbid Intelligenz wird häufig der

National Adult Reading Test (Nelson 1982) verwendet, der ebenfalls in einigen Studien zur Messung der prämorbidem Intelligenz eingesetzt wurde.

Insgesamt haben bisher 5 Untersuchungen den kompletten WAIS-R oder eine Kurzform eingesetzt, um die Intelligenz stabiler bipolarer Patienten mit gesunden Kontrollpersonen zu vergleichen. Coffman et al. (1990) verglichen 30 stabile bipolare Patienten, die psychotische Symptome in der Vorgeschichte aufwiesen, mit 52 gesunden Kontrollprobanden und fanden keine Unterschiede zwischen den Gruppen. Morice (1990) untersuchte Patienten, die sich von einer manischen Episode erholten und konnte ebenfalls keinen Unterschied zwischen Kontrollprobanden und Patienten im Gesamt- oder verbalen IQ feststellen, jedoch schnitten die Patienten in fast allen Untertests des Handlungs-IQs signifikant schlechter ab.

In der Studie von Sapin et al. (1987), die bisher einzige Studie, bei der die untersuchten Patienten symptom- und darüber hinaus medikamentenfrei waren, zeigte sich kein Unterschied zwischen den Patienten und Gesunden. Allerdings benutzten die Autoren den Altus Brief Intelligence Test (Altus 1948), der nur die verbale Intelligenz misst.

Erst nach über zehn Jahren untersuchten drei weitere Arbeitsgruppen bipolare Patienten erneut mit dem vollständigen WAIS-R oder einer Kurzform (Zalla et al. 2004; McIntosh et al. 2005; Touloupoulou et al. 2006). Neben dem Vergleich der bipolaren Patienten mit schizophrenen Patienten und gesunden Probanden, lag der Fokus dieser Untersuchungen jedoch vor allem im Vergleich mit nicht erkrankten Angehörigen ersten Grades beider Patientengruppen, um genetische Dispositionen (sogenannte „Endophänotypen“) kognitiver Beeinträchtigungen zu eruieren.

In der ersten dieser Untersuchungen, untersuchte die Arbeitsgruppe um Marion Leboyer (Zalla et al. 2004) 37 bipolare Patienten, die kurz vor der Entlassung nach einer nicht näher definierten Indexepisode standen, und verglich diese mit 25 schizophrenen Patienten und 20 gesunden Probanden. In dieser Untersuchung erreichten die bipolaren Patienten signifikant niedrigere Gesamt-

IQ Werte im Vergleich zu Gesunden und unterschieden sich praktisch nicht von ihren schizophrenen Mitpatienten.

Die Studie von McIntosh und Kollegen (2005) versuchte, bipolare und schizophrene Patienten und deren Angehörige etwas genauer zu unterteilen. So unterschieden sie neben schizophrenen Patienten und ihren nicht-erkrankten Angehörigen und einer gesunden Kontrollgruppe, bipolare Patienten und ihre nicht-erkrankten Angehörigen, die aus Familien mit bipolaren Erkrankungen stammten (bipolare Familien) und bipolare Patienten und nicht-erkrankte Angehörige, die aus Familien mit mindestens einem schizophrenen Familienmitglied kamen (gemischte Familien). Die Patientengruppen waren vergleichbar bezüglich ihrer Erkrankungsdauer, allerdings nahmen die schizophrenen Patienten mehr Neuroleptika ein und erreichten höhere Depressionswerte, die bipolaren Patienten aus den gemischten Familien dagegen höhere Maniewerte.

Es zeigte sich, dass bipolare Patienten, die aus gemischten Familie stammten, signifikant schlechtere Gesamt-IQ Werte, und bipolare Patienten aus gemischten wie auch aus bipolaren Familien niedrigere Handlungs-IQ Werte aufwiesen als gesunde Kontrollprobanden. Während die Angehörigen bipolarer Patienten aus bipolaren Familien zwar unter den Werten der Kontrollprobanden in allen drei Intelligenzquotienten lagen, sich aber nicht signifikant von diesen unterschieden, schnitten die Angehörigen aus gemischten Familien, verglichen mit den Gesunden, ebenfalls signifikant schlechter im Handlungs-IQ ab.

Nur die schizophrenen Patienten und ihre nicht-erkrankten Angehörigen schnitten sowohl im Gesamt-IQ als auch im verbalen und Handlungs-IQ noch schlechter ab. Allerdings muss festgehalten werden, dass bei allen Gruppen, sowohl bei den Patienten- als auch bei den Angehörigengruppen, die Intelligenzquotienten im durchschnittlichen Bereich lagen. Nur bei den schizophrenen Patienten und ihren Angehörigen lagen die Mittelwerte mindestens eine Standardabweichung unter den Resultaten der gesunden Kontrollprobanden.

Auch in der Maudsley Familienstudie (Toulopoulou et al. 2006) wurden schizophrene Patienten und ihre Angehörigen und bipolare Patienten und ihre Angehörigen mit gesunden Probanden verglichen. Die bipolaren Patienten wiesen alle psychotische Symptome in der Vorgeschichte auf und stammten aus Familien mit mindestens noch einem Verwandten ersten oder zweiten Grades mit bipolarer Störung oder einer anderen psychotischen Erkrankung. Die fünf Gruppen wurden bezüglich Alter, Geschlecht, sozialer Klasse der Eltern und Schulbildung parallelisiert. Es zeigte sich, dass die bipolaren Patienten sowohl im Handlungs-IQ als auch im Gesamt-IQ signifikant schlechter abschnitten als die Gesunden und sich in keinem Wert signifikant von den schizophrenen Patienten unterschieden. Aber im Gegensatz zu den Ergebnissen von McIntosh und Kollegen (2005) unterschieden sich die Angehörigen schizophrener Patienten in keinem der untersuchten Werte, während die Angehörigen der bipolaren Patienten signifikant schlechter im Gesamt-IQ abschnitten, sich aber nicht im Verbal- oder Handlungs-IQ von den Gesunden unterschieden.

#### **1.2.1.2 Prämorbide Intelligenz**

Die beiden letzten aufgeführten Studien (McIntosh et al. 2005; Toulopoulou et al. 2006) untersuchten ferner, ob sich die Patienten und ihre Angehörigen von den gesunden Probanden in ihrer prämorbid Intelligenz unterschieden. Dazu setzten sie den National Adult Reading Test (NART; Nelson 1982) ein.

Beide Studien kamen dabei zu dem Schluss, dass im Gegensatz zu den schizophrenen Patienten keine der bipolaren Patientengruppen signifikant niedrigere NART Werte erzielte als die gesunden Kontrollprobanden. Eine dritte Studie (Gilvarry et al. 2001), die sich ebenfalls mit der prämorbid Intelligenz affektiver und schizophrener Patienten beschäftigte, kam zu den gleichen Ergebnissen.

Kohortenuntersuchungen, die Kinder oder junge Erwachsene untersuchten, die noch nicht an einer psychiatrischen Erkrankung litten, kamen zu ähnlichen

Ergebnissen wie die Studien, die Patienten untersuchten. Während die Probanden, die später eine schizophrene Erkrankung entwickelten, schon im Vorfeld niedrigere Intelligenzwerte aufwiesen, ließen sich die bipolaren Patienten aufgrund des Intelligenzquotienten nicht von den Gesunden unterscheiden (Reichenberg et al. 2002; Cannon et al. 2002; Zammit et al. 2004).

In einer Kohortenstudie, die über 195.000 junge Rekruten untersuchte (Tiihonen et al. 2005), wurde nicht der Gesamt-IQ zur Analyse herangezogen, sondern die kognitiven Domänen verbale, rechnerische, visuokonstruktive und planerische Fähigkeiten. Rekruten, die gesund blieben, wurden verglichen mit Rekruten, die später an einer Schizophrenie, einer bipolar affektiven Störung oder einer anderen psychotischen Erkrankung erkrankten. Es zeigte sich, dass ein schlechtes Abschneiden bei Aufgaben zur visuellen Analyse signifikant häufiger mit allen drei Erkrankungen assoziiert war. Im Gegensatz dazu schien ein besonders gutes Abschneiden im rechnerischen Denken mit einem 12-fach erhöhten Risiko verbunden zu sein, an einer bipolar affektiven Störung zu erkranken. Verbale Fähigkeiten schienen in keiner Weise mit dem Risiko, an einer der drei hier untersuchten psychiatrischen Krankheiten zu erkranken, assoziiert zu sein.

Diese Untersuchungen lassen darauf schließen, dass die prämorbid Intelligenz bipolarer Patienten, ebenso wie die generelle intellektuelle Leistungsfähigkeit nicht wesentlich beeinträchtigt zu sein scheint. Zwar zeigen einige Studien geringere Gesamt- und/oder Handlungs-IQs, jedoch lagen die Mittelwerte der Patienten nicht deutlich unterhalb der Werte der gesunden Kontrollprobanden. Kritisch anzumerken ist, dass in diese Studien auch symptomatische Patienten eingeschlossen wurden. Dass eine affektive Symptomatik jedoch die Leistungen beeinflussen kann, haben unterschiedliche Studien zeigen können (Ferrier et al. 1999; Kravariti et al. 2005). Gleichzeitig könnte das Auftreten psychotischer Symptome zu einer Leistungsminderung, zumindest im Arbeitsgedächtnis, führen (Glahn et al. 2006).

### **1.2.1.3 Aufmerksamkeit**

Von 30 Studien, die Tests zur Aufmerksamkeitsprüfung einsetzten, konnten in 18 Studien signifikante Unterschiede zwischen gesunden Kontrollprobanden und bipolaren Patienten festgestellt werden. Meist wurden Untersuchungen zur psychomotorischen Geschwindigkeit, der Aufmerksamkeitsspanne und der Daueraufmerksamkeit durchgeführt. Zur selektiven oder geteilten Aufmerksamkeit liegen deutlich weniger Untersuchungen vor.

Die Aufmerksamkeitsspanne wurde bisher in vier Studien untersucht (Sapin et al. 1987; Hawkins et al. 1997; Martinez-Aran et al. 2004a; Martinez-Aran et al. 2004b). Dabei wurde die Zahlenspanne vorwärts aus dem Wechsler Intelligenztest (WAIS, bzw. WAIS-R, Wechsler 1955; Wechsler 1981) verwendet. Es zeigte sich, dass sich in keiner der vier Studien die bipolaren Patienten von gesunden Kontrollprobanden unterschieden.

Zur selektiven Aufmerksamkeit bei bipolaren Patienten liegen bisher ebenfalls vier Untersuchungen vor. Als Untersuchungsinstrument kam in allen vier Studien die Span of Apprehension Task (Asarnow et al. 1991) zur Anwendung. Bei diesem Test werden auf dem Computer Matrizen mit 3, 5, 10 oder 12 Buchstaben für kurze Zeit präsentiert. Zuvor werden bestimmte Buchstaben (z.B. T oder F) als Ziele angegeben. Die Probanden müssen nun bei jeder Matrix angeben, wie viele Ziele in der Matrix zu finden sind. Die Anzahl korrekt angegebener Zielbuchstaben dient als Leistungsparameter.

Die Ergebnisse dieser vier Studien ergeben ein kontroverses Bild. Während zwei Studien (Asarnow & MacCrimmon 1981; Albus et al. 1996) Einbußen vor allem bei den Matrizen, in denen viele Informationen verarbeitet werden mussten (5 und 10 Buchstaben Matrizen) feststellen konnten, zeigten die Patienten in den Studien von Addington & Addington (1997; 1998) keine signifikant schlechtere Leistung als Gesunde, sowohl bei den 3- als auch 12-Buchstaben Matrizen. Allerdings lag bei der 12-Buchstaben Matrix der



Mittelwert der Patienten in etwa eine Standardabweichung unterhalb des Mittelwertes der gesunden Kontrollprobanden und nur wenig über dem der ebenfalls teilnehmenden schizophrenen Patienten, was für eine Leistungsminderung sprechen könnte.

Die psychomotorische Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit (PIG) scheint bei euthymen bipolaren Patienten deutlich verringert zu sein. Vor allem im Trail Making Test A (TMT A; Reitan 1958; Coffman et al. 1990; Albus et al. 1996; Ferrier et al. 1999; Krabbendam et al. 2000; Martinez-Aran et al. 2004a; Martinez-Aran et al. 2004b; Bora et al. 2005) und im Zahlen-Symbol Test (ZST; Krabbendam et al. 2000; El Badri et al. 2001; Dickerson et al. 2004a; McIntosh et al. 2005) zeigt die Mehrheit der Studien signifikante Beeinträchtigungen der Patienten im Vergleich zu Gesunden. In der Studie von Hawkins et al. (1997) schnitten die bipolaren Patienten im ZST nach einer Bonferroni Korrektur nicht mehr signifikant schlechter ab, lagen im Mittel jedoch ca. eine Standardabweichung unter dem Mittelwert der gesunden Probanden.

Allerdings konnten nicht alle Studien signifikant schlechtere Leistungen der Patienten in den oben genannten Tests feststellen. So konnten Paradiso et al. (1997), van Gorp et al. (1998), Altshuler et al. (2004) und Zalla et al. (2004) keinen Unterschied zwischen Patienten und Kontrollprobanden im TMT A feststellen, allerdings waren die Fallzahlen in diesen Studien sehr klein. Zudem lag der Mittelwert der Patienten in allen Studien deutlich unter dem der gesunden Probanden.

In der bisher einzigen Meta-Analyse zu kognitiven Defiziten bei bipolaren Störungen zeigte sich, dass die Beeinträchtigungen bipolarer Patienten in der psychomotorischen Geschwindigkeit eine mittlere Effektstärke (TMT A: Cohen's  $d=0.52$ ; ZST:  $d=0.59$ ) im Vergleich zu Gesunden aufwiesen (Robinson et al. 2006).

Vor allem die Dauer der Erkrankung scheint die psychomotorische Geschwindigkeit negativ zu beeinflussen (Tham et al. 1997; Denicoff et al. 1999; Martinez-Aran et al. 2004a), da besonders Patienten mit längerer

Krankheitsgeschichte längere Bearbeitungszeiten im TMT aufwiesen. Dabei scheint diese Beeinträchtigung nicht auf das höhere Alter der Patienten zurückzugehen, da dieses in der Regel in den Analysen in Form einer Kovariate oder durch gezielte Wahl der gesunden Vergleichsprobanden kontrolliert wurde. Vielmehr scheint sie mit einem früheren Ersterkrankungsalter zusammenzuhängen (Denicoff et al. 1999; Martinez-Aran et al. 2004a; Martinez-Aran et al. 2004b).

Inwieweit jedoch die Medikation Einfluss auf die Psychomotorik hat, muss offen bleiben, da die Patienten in allen Studien mit unterschiedlichen Medikamenten behandelt waren. Zwar zeigten einige Studien keinen Einfluss der Medikamente auf neuropsychologische Variablen (Krabbendam et al. 2000; Bora et al. 2005), andere dagegen fanden sehr wohl einen Einfluss der Medikation, vor allem der Neuroleptika (Donaldson et al. 2003; Frangou et al. 2005). Allerdings hatte keine dieser Studien den TMT als Untersuchungsinstrument herangezogen. Eine Übersichtsarbeit von Honig et al. (1999) untersuchte mögliche Nebenwirkungen von Lithium und stellte ebenfalls fest, dass euthyme Patienten, die mit Lithium behandelt wurden, deutlich langsamer in der Psychomotorik waren als unbehandelte Patienten.

Die Studie von Antila und Mitarbeitern (2006) konnte signifikant schlechtere Leistungen in der PIG bei nicht-erkrankten Angehörigen feststellen und die Studie von McIntosh und Kollegen (2005) fand schlechtere Leistungen der Angehörigen im Zahlensymboltest, allerdings wurde der Unterschied zu den Gesunden nicht signifikant.

Bezüglich der Vigilanz sind die bisherigen Ergebnisse widersprüchlich. Während Studien, die den Continuous Performance Test (CPT; Beck et al. 1956) als Messinstrument heranzogen, in der Regel keine Unterschiede bezüglich Sensitivität zwischen gesunden Kontrollpersonen und euthymen bipolaren Patienten feststellen konnten (Albus et al. 1996; Docherty et al. 1996; Addington & Addington 1997; Addington & Addington 1998; Zubieta et al. 2001;

Liu et al. 2002), zeigte die Arbeitsgruppe um Clark (Clark et al. 2002; Clark et al. 2005), dass bipolare Patienten sowohl in der Reaktionszeit als auch bei der Erkennung relevanter Zieltargets erheblich beeinträchtigt sind, wenn man den Rapid Visual Information Processing Task aus der Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB; Robbins et al. 1994) benutzt. Da dieser Test jedoch nicht nur die Daueraufmerksamkeit untersucht, sondern auch auf dem Arbeitsgedächtnis beruht, kann die Diskrepanz dieser Studien damit zusammenhängen, dass einfache Aufgaben ohne Einbußen über einen längeren Zeitraum bearbeitet werden können, Aufgaben, die zusätzlich das Arbeitsgedächtnis beanspruchen, jedoch deutlich schlechter bewältigt werden. Allerdings scheinen Harmer et al. (2002) in ihrer Untersuchung von einem tatsächlichen Defizit der Daueraufmerksamkeit auszugehen und nicht von Einbußen im Arbeitsgedächtnis. Die Metaanalyse von Robinson et al. (2006) konnte dagegen mittlere Effektstärken sowohl bei der Reaktionszeit (Cohen's  $d=0.60$ ) als auch der Sensitivität (Cohen's  $d=0.48$ ) im CPT berechnen, was ebenfalls auf leichte bis mittlere Einbußen in der Daueraufmerksamkeit hinweist.

#### **1.2.1.4 Arbeitsgedächtnis**

Das Arbeitsgedächtnis ist als Konstrukt zwischen den Konstrukten Aufmerksamkeit und Gedächtnis angesiedelt. Durch dieses werden Informationen kurzfristig gehalten und manipuliert wie es z.B. für das Kopfrechnen oder das Verstehen eines Satzes benötigt wird. Baddeley & Hitch (Baddeley & Hitch 1974; Baddeley 1997) konzipierten das Arbeitsgedächtnis als Modell mit zwei „Sklavensystemen“ und einer übergeordneten Instanz („Zentrale Exekutive“), die diese kontrolliert bzw. koordiniert. Eines dieser Subsysteme verarbeitet verbale Information („phonologische Schleife“), die andere visuell-räumliche Information („visuell-räumlicher Skizzenblock“). Die „zentrale Exekutive“ stellt einen wichtigen Teil des Modells dar, der derzeit intensiv erforscht wird (Schuri 2000).

Die Studienlage bezüglich möglicher Defizite im Arbeitsgedächtnis bei bipolaren Patienten ist bisher ziemlich heterogen. Die Untersuchungen von Albus und

Mitarbeitern (1996), Docherty et al. (1996) und Antila et al. (2006) konnten keine Unterschiede zwischen gesunden Kontrollprobanden und bipolaren Patienten im verbalen Arbeitsgedächtnis feststellen. Auch Larson und Mitarbeiter (2005) bzw. Clark et al. (2002) konnten keine Defizite im Arbeitsgedächtnis zeigen, wobei sie jedoch das non-verbale Arbeitsgedächtnis mit dem „Delayed Response Task“ bzw. dem „Spatial Working Memory Task“ aus der CANTAB (Robbins et al. 1994) untersuchten.

Dazu im Gegensatz stehen Untersuchungen von Martinez-Aran und Kollegen (2004a, 2004b) und Ferrier et al. (1999), die zeigen konnten, dass euthyme Patienten schlechter in der Zahlenspanne rückwärts abschnitten als gesunde Kontrollprobanden. Auch in der Untersuchung von Glahn et al. (2006) schnitten bipolare Patienten in diesem Test schlechter ab als Gesunde, jedoch war nur ein kleiner Teil dieser Patienten euthym.

#### **1.2.1.5 Verbales Lernen und Gedächtnis**

Von bisher ca. 20 durchgeführten Studien, die verbales Lernen und Gedächtnis untersuchten, konnte die Mehrheit der Studien signifikante Unterschiede zwischen gesunden Kontrollprobanden und euthymen bipolaren Patienten zeigen (Albus et al. 1996; Atre-Vaidya et al. 1998; van Gorp et al. 1998; Ferrier et al. 1999; van Gorp et al. 1999; Krabbendam et al. 2000; Zubieta et al. 2001; Cavanagh et al. 2002; Altshuler et al. 2004; Martinez-Aran et al. 2004a; Deckersbach et al. 2004b; Dickerson et al. 2004b; Martinez-Aran et al. 2004b; McIntosh et al. 2005). Fast alle diese Studien hatten als Untersuchungsinstrument den California Verbal Learning Test (CVLT; Delis et al. 1987) eingesetzt, der auch eine exekutive Komponente beinhaltet (Frangou et al. 2006). Einige Studien konnten keinen Unterschied zwischen gesunden Kontrollprobanden und bipolaren Patienten feststellen. Nur eine dieser Studien hatte ebenfalls den CVLT benutzt (Clark et al. 2002), allerdings auch nur eine sehr kleine Fallzahl untersucht. Die anderen Studien hatten die revidierte Wechsler-Memory Scale (Wechsler 1987; Coffman et al. 1990; Martinez-Aran et al. 2004b; Frangou 2005; Frangou et al. 2005), die Cerad Wort Liste (Paradiso

et al. 1997) oder den Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT; Rey 1958) verwendet (Bora et al. 2005; Watson et al. 2006).

Bipolare Patienten scheinen vor allem im Enkodieren verbalen Materials Defizite aufzuweisen, während sie meist in der Lage sind, das Material, welches gespeichert wurde, auch wieder abzurufen. Auch scheinen bipolare Patienten verbales Material schlechter organisieren zu können, was einen zusätzlichen negativen Effekt haben könnte, aber nicht allein die Defizite erklären kann (Deckersbach et al. 2004b; Deckersbach et al. 2005).

Die Metaanalyse von Robinson et al. (Robinson et al. 2006) konnte große Effektstärken (Cohen's  $d=0.90$ ) bezüglich der Enkodierfähigkeit verbalen Materials und mittlere Effektstärken (Cohen's  $d= 0.71-0.73$ ) für Abrufdefizite feststellen, was die Ergebnisse von Deckersbach und Kollegen (2004b; 2005) zu bestätigen scheint.

Inwieweit die Defizite im verbalen Lernen und Gedächtnis krankheitsimmanent oder durch genetische Faktoren bedingt sind, muss bisher offen bleiben. Einige Studien konnten einen Zusammenhang mit der Dauer der Erkrankung (Denicoff et al. 1999), der Schwere (Martinez-Aran et al. 2004a) und der Episodenanzahl bzw. der Dauer in Krankheitsepisoden (Cavanagh et al. 2002; Altshuler et al. 2004; Martinez-Aran et al. 2004a; Martinez-Aran et al. 2004b) oder der Präsenz von psychotischen Symptomen in der Vorgeschichte (Martinez-Aran et al. 2004a) feststellen. Vor allem die Anzahl manischer Episoden scheint sich negativ auf das verbale Gedächtnis auszuwirken (Robinson & Ferrier 2006). Auch die Einnahme von Neuroleptika (Donaldson et al. 2003), Lithium (Honig et al. 1999) oder subsyndromale depressive Symptome (Ferrier et al. 1999; Clark et al. 2002) scheinen das verbale Gedächtnis negativ zu beeinflussen.

Hingegen konnten McIntosh und Kollegen (2005) zeigen, dass Angehörige ersten Grades von bipolaren Patienten, die selbst nicht erkrankt sind, signifikant schlechter als gesunde Kontrollprobanden im verbalen Gedächtnis abschneiden. Auch die Zwillingsstudie von Gourovitch et al. (1999) deutet in die gleiche Richtung. Die nicht erkrankten Co-Zwillinge schnitten ebenso schlecht

wie ihre erkrankten Geschwister im CVLT ab und damit deutlich schlechter als Zwillinge ohne psychiatrische Erkrankung. In der Studie von Kieseppä und Mitarbeitern (2005), in der ebenfalls diskordante Zwillingspaare untersucht wurden, zeigten vor allem die weiblichen Co-Zwillinge Einbußen im verbalen Gedächtnis, während männliche dagegen nicht von gesunden Kontrollprobanden zu unterscheiden waren. Die nicht-erkrankten Angehörigen in der Studie von Antila et al. (2006) zeigten dagegen keine Defizite im verbalen Gedächtnis.

Plausibel erscheint damit die Theorie, dass neurobiologische Grundlagen wie z.B. eine veränderte Neuroplastizität, die zu Einbußen im verbalen deklarativen Gedächtnis führen könnten, gleichzeitig mit der Prädisposition für eine bipolar affektive Erkrankung vererbt werden. Der Ausbruch der Erkrankung aber noch zusätzlich pathophysiologische Mechanismen in Gang setzt, die das verbale Lernen und Gedächtnis noch weiter verschlechtern (Robinson & Ferrier 2006).

#### **1.2.1.6 Visuelle Analyse und Konstruktion**

Bei der visuellen Analyse und Konstruktion scheinen euthyme bipolare Patienten keine Defizite aufzuweisen. Nur in der Studie von Albus und Mitarbeitern (1996) schnitten Patienten in den Untertests der WMS-R schlechter ab als gesunde Kontrollprobanden, allerdings waren diese Patienten noch nicht langfristig stabilisiert, sondern erholten sich gerade von einer manischen Episode. Studien, die die Rey-Osterrieth Figur (van Gorp et al. 1998; Ferrier et al. 1999; Altshuler et al. 2004), eine ähnliche wie diese (Dickerson et al. 2004b) oder die den Untertest „Simultaneous matching to sample“ der CANTAB verwendeten (Rubinsztein et al. 2000; El Badri et al. 2001) konnten keine Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollprobanden feststellen.

#### **1.2.1.7 Non-verbales Gedächtnis**

Das non-verbale Gedächtnis wurde in den bisherigen Studien meist mit der Rey-Osterrieth-Figur (Rey 1941; Osterrieth 1944) oder einer ähnlichen Figur

(Randolph et al. 1998), den non-verbalen Gedächtnistests der Wechsler Memory Scale bzw. deren revidierter Fassung (WMS; Wechsler 1945, WMS-R; Wechsler 1987) oder den Subtest „Delayed Matching to Sample“ aus der CANTAB (Robbins et al. 1994) untersucht. Während das verbale Gedächtnis der bipolaren Patienten deutlich beeinträchtigt zu sein scheint, sind die Befunde bezüglich des non-verbalen Gedächtnisses sehr heterogen. So konnten einige Untersuchungen deutliche Einbußen im visuellen Gedächtnis feststellen (Coffman et al. 1990; Addington & Addington 1998; Rubinsztein et al. 2000; El Badri et al. 2001; Deckersbach et al. 2004a), andere dagegen nicht (van Gorp et al. 1998; Zubieta et al. 2001; Martinez-Aran et al. 2004b; Thompson et al. 2005). Dabei waren die Ergebnisse der Untersuchungen unabhängig von den eingesetzten Testverfahren. So konnten z.B. Addington & Addington (1998) deutliche Defizite im Abruf der Rey-Osterrieth-Figur feststellen, van Gorp und Mitarbeiter (1998) dagegen nicht. Ebenso fanden Coffman et al. (1990) signifikant schlechtere Leistungen der bipolaren Patienten in der WMS, Zubieta et al. (2001) dagegen nicht.

Möglicherweise sind die Unterschiede zwischen den Studien durch unterschiedliche Patientenpopulationen zu erklären. So fanden Ferrier und Mitarbeiter (1999), dass Einbußen im non-verbalen Gedächtnis mit subsyndromalen depressiven Symptomen assoziiert waren. Albus und Mitarbeiter (1996) konnten Defizite in diesem Bereich ausschließlich bei Patienten mit psychotischen Symptomen feststellen, während Patienten ohne psychotische Symptome sich nicht von den gesunden Kontrollprobanden unterschieden. Ebenso wie bei verbalen Gedächtniseinbußen, scheint auch bei non-verbalen Gedächtnisdefiziten die mangelnde Organisation des Materials für die schlechtere Gedächtnisleistung verantwortlich zu sein (Deckersbach et al. 2004a). Dies scheint darauf hinzudeuten, dass weniger die Funktion des Enkodierens oder Abrufens gestört zu sein scheint, als vielmehr das planvolle Organisieren des Materials, was auf Defizite in den exekutiven Funktionen hindeutet.

### **1.2.1.8 Exekutive Funktionen**

In den letzten Jahren hat sich die Forschung bei bipolaren Patienten besonders auf Defizite in den exekutiven Funktionen konzentriert. Unter diesem Begriff werden eine ganze Anzahl kognitiver Leistungen höherer Ordnung subsumiert. So zählen so komplexe und unterschiedliche kognitive Prozesse wie Antizipation, Planung, Handlungsinitiierung, kognitive Flexibilität, Koordinierung von Informationen und Prozessen, Sequenzierung, Zielüberwachung und Inhibition dazu. Exekutive Funktionen sind immer dann beteiligt, wenn komplexe Handlungen geplant oder Absichten und Ziele über mehrere Schritte hinweg verfolgt werden (Matthes-von Cramon & von Cramon 2000). Smith & Jonides (1999) formulieren fünf Komponenten, die man sich als Metaprozesse der exekutiven Funktionen vorstellen kann. Diese sind: Aufmerksamkeit und Inhibition, Ablauforganisation, Planen, Überwachen und Kodierung (Matthes-von Cramon & von Cramon 2000). Somit kann man bei exekutiven Funktionen nicht allgemein von Einbußen sprechen, sondern sollte die Defizite möglichst genau zu identifizieren versuchen.

Bisher wurden bei bipolaren Patienten vor allem die kognitive Flexibilität, die Inhibition, die Wortflüssigkeit und die Planungsfähigkeit untersucht. Meist wurden dabei der Stroop Farb-Wort-Interferenztest (Stroop 1935), der Trail Making Test B (TMT B; Reitan 1958), der Wisconsin Card Sorting Test (WCST; Heaton 1981) und die semantische und/oder lexikalische Wortflüssigkeit (FAS oder COWAS; Spreen & Strauss 1998) verwendet. In neueren Untersuchungen fanden auch vermehrt der „Tower of London“ (Shallice 1982) oder die „Stockings of Cambridge“ aus der Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB; Robbins et al. 1998) Verwendung, die Planung und Problemlösefähigkeiten untersuchen.

In der Zusammenschau der Studien, die Exekutivfunktionen bei stabilen bipolaren Patienten untersuchten, zeigt sich, dass insbesondere die kognitive Flexibilität bei bipolaren Patienten beeinträchtigt zu sein scheint. Vor allem im Wisconsin Card Sorting Test zeigten sich die beständigsten Unterschiede



zwischen euthymen Patienten und gesunden Kontrollprobanden in den meisten (Coffman et al. 1990; Morice 1990; van Gorp et al. 1998; Zubieta et al. 2001; Altshuler et al. 2004; Martinez-Aran et al. 2004a; Martinez-Aran et al. 2004b; Balanza-Martinez et al. 2005) aber nicht allen Studien (Rossi et al. 2000; Zalla et al. 2004). Während die Patienten in den Studien deutlich mehr Perseverationsfehler machten, erreichten sie in einigen Studien ebenso viele Kategorien wie die gesunden Kontrollprobanden (Zubieta et al. 2001; Martinez-Aran et al. 2004a; Martinez-Aran et al. 2004b). Allerdings untersucht der WCST nicht nur die kognitive Flexibilität, sondern auch das Arbeitsgedächtnis.

Studien, die einen ähnlichen Test aus der CANTAB verwendeten (Intra-dimensional/ Extradimensional Shift Task), zeigten dagegen widersprüchliche Ergebnisse (Rubinsztein et al. 2000; Clark et al. 2002). Während die Arbeitsgruppe um Clark (Clark et al. 2002) eine höhere Fehlerquote in diesem Test beobachten konnte, fanden sich bei Rubinsztein et al. (2000) keine Gruppenunterschiede. Auch im Trail Making Test B (TMT B), der neben der psychomotorischen Geschwindigkeit die kognitive Flexibilität untersucht, zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen gesunden Kontrollprobanden und euthymen bipolaren Patienten (El Badri et al. 2001; Balanza-Martinez et al. 2005). Die Metaanalyse von Robinson und Kollegen (2006) zeigte mittlere Effektstärken sowohl für die Perseverationsfehler im WCST (Cohen's  $d = 0.76$ ) als auch im TMT B (Cohen's  $d = 0.78$ ), während die erreichten Kategorien im WCST eine deutlich geringere Effektstärke aufwies (Cohen's  $d = 0.62$ ).

In der gleichen Metaanalyse zeigte sich die größte Effektstärke bei Einbußen in der kategorialen Wortflüssigkeit (Cohen's  $d = 1.09$ ), während die lexikalische Wortflüssigkeit nur eine geringe Effektstärke aufwies (Cohen's  $d = 0.34$ ). Dies zeigte sich auch in den individuellen Studien, die bezüglich der Wortflüssigkeit unterschiedliche Resultate berichteten. So konnten Coffmann und Mitarbeiter (1990), Docherty et al. (1996), Ferrier et al. (1999) und die Gruppe um Martinez-Aran (Martinez-Aran et al. 2004b) deutliche Defizite in der lexikalischen und/oder der semantischen Wortflüssigkeit feststellen, während

andere Gruppen keine Unterschiede zwischen Gesunden und bipolaren Patienten finden konnten (Krabbendam et al. 2000; Zubieta et al. 2001; El Badri et al. 2001; Cavanagh et al. 2002; Zalla et al. 2004).

Bezüglich der Unterdrückung irrelevanter Reize (Inhibition) und der Problemlösefähigkeiten sind die Ergebnisse ebenfalls heterogen.

Zur Testung der Inhibition wurde bei bipolaren Patienten bisher der Stroop Colour-Word Test (Stroop 1935) oder der Hayling Sentence Completion Test (HSCT; Burgess & Shallice 1997) eingesetzt. Diese zeigten bisher widersprüchliche Ergebnisse. Einige Studien, die den Stroop Colour-Word Test einsetzten, konnten schlechtere Leistungen bipolarer Patienten feststellen (Albus et al. 1996; Cavanagh et al. 2002; Zalla et al. 2004; Dixon et al. 2004; Balanza-Martinez et al. 2005), andere fanden keine Unterschiede zwischen den Gruppen (Paradiso et al. 1997; Krabbendam et al. 2000; Zubieta et al. 2001; Altshuler et al. 2004; Martinez-Aran et al. 2004a). Studien, die den Hayling Sentence Completion Test verwendeten, zeigten ähnlich widersprüchliche Ergebnisse (Cavanagh et al. 2002; Dixon et al. 2004; Frangou et al. 2005).

Analog sind die Ergebnisse bezüglich der Problemlösefähigkeit der Patienten. In einigen Studien schnitten die bipolaren Patienten schlechter im Tower of London ab (Ferrier et al. 1999; El Badri et al. 2001), in anderen nicht (Rubinsztein et al. 2000; Clark et al. 2002). Allerdings scheinen die Defizite vor allem auf subsyndromale depressive Symptome zurückzugehen (Ferrier et al. 1999).

Auch die exekutiven Funktionen scheinen sowohl durch die Erkrankung negativ beeinflusst zu werden als auch genetisch determiniert zu sein. So konnten Zubieta und Mitarbeiter (2001) eine Korrelation zwischen der Fehlerquote im WCST und der Anzahl sowohl manischer als auch depressiver Episoden und Hospitalisationen feststellen. Auch die Studien von Tham und Mitarbeitern (1997), Martinez-Aran et al. (2004b) und Denicoff et al. (1999) zeigten eine Assoziation der kognitiven Flexibilität mit der Anzahl der bisher erfolgten

Krankenhausaufenthalte und/oder der Episodenanzahl. El-Badri und Mitarbeiter (2001) konnten eine negative Korrelation zwischen Episodenanzahl und Problemlösefähigkeit schon bei jungen bipolaren Patienten feststellen. Allerdings scheinen Patienten schon nach der ersten Episode exekutive Dysfunktionen aufzuweisen (Nehra et al. 2006).

Zalla und Mitarbeiter (2004) wiesen jedoch auch bei nichterkrankten Angehörigen bipolarer Patienten Defizite im Stroop Test nach, während McIntosh und Kollegen (2005) vor allem bei Angehörigen aus gemischten Familien (sowohl bipolare als auch schizophrene Patienten innerhalb der Familie) Defizite in der Problemlösefähigkeit als auch in der Wortflüssigkeit feststellen konnten. Auch in der Studie von Antila und Mitarbeitern (2006) zeigten nicht-erkrankte Angehörige Defizite in den exekutiven Funktionen. Die Arbeitsgruppe von Frangou (Frangou et al. 2005) dagegen konnte die Krankheitsdauer und die Medikation mit Neuroleptika als Prädiktoren für exekutive Defizite identifizieren, hatte aber keine Angehörigen ersten Grades untersucht.

Trotz sehr heterogener Methodik bezüglich Patientenkollektiv, neuropsychologischer Testbatterie und Ein- und Ausschlusskriterien zeigt sich, dass bipolare Patienten im freien Intervall vor allem unter Störungen der Aufmerksamkeit, des verbalen Lernens und Gedächtnisses sowie der Exekutivfunktionen leiden (Bearden et al. 2001; Quraishi & Frangou 2002; Robinson et al. 2006; Robinson & Ferrier 2006). Allerdings konnten nicht alle Studien signifikante Unterschiede zwischen gesunden Kontrollprobanden und euthymen bipolaren Patienten feststellen. Die bisherige Forschungslage zeigt vor allem Defizite im verbalen Lernen, davon abhängig auch im verbalen Gedächtnis und in den exekutiven Funktionen, wobei hier vor allem die Fähigkeit, Kategorien zu wechseln und die semantische Wortflüssigkeit beeinträchtigt sind, während die Problemlösefähigkeiten und die Inhibierung irrelevanter Reize vor allem von der Ausprägung subsyndromaler Symptome abhängig zu sein scheinen. Inwieweit die Aufmerksamkeit und Konzentration beeinträchtigt sind, scheint vor allem vom Schwierigkeitsgrad der Aufgaben

abzuhängen. Je komplexer die Aufgabenstellung, umso schlechter die Leistung der bipolaren Patienten.

### **1.2.2 Neuropsychologische Befunde bei bipolarer Depression**

Kognitive Leistungsminderungen bei depressiven Patienten waren schon frühzeitig Gegenstand intensiver Forschungsbemühungen. Dies hatte vor allem mit der Unterscheidung der klassischen Demenz von der „Pseudodemenz“ bei depressiven Erkrankungen zu tun (Beblo 2004). Allerdings beschränkten sich Untersuchungen häufig entweder allein auf Patienten mit unipolarer Depression oder es wurden uni- und bipolare Patienten zusammengefasst und gemeinsam ausgewertet (Quraishi & Frangou 2002). Erst in den letzten Jahren wurden auch bipolare Patienten allein untersucht und das Leistungsprofil in der Depression mit dem in der Manie oder im freien Intervall verglichen (Martinez-Aran et al. 2002; Martinez-Aran et al. 2004b). Depressive bipolare Patienten weisen eine Reihe von kognitiven Defiziten auf (Taylor-Tavares et al. 2003). So finden sich eine verringerte Aufmerksamkeitsaktivierung (Martinez-Aran et al. 2000) sowie Defizite im verbalen deklarativen Gedächtnis und in den Exekutivfunktionen (Quraishi & Frangou 2002). Sowohl bei uni- als auch bei bipolar Depressiven ist eine deutliche psychomotorische Verlangsamung festzustellen (Elliott et al. 1996; Murphy et al. 1999). Auch die Informationsverarbeitung, gemessen mit dem Visual Backward Task (Nettlebeck 1987) scheint sowohl bei bi- als auch unipolar Depressiven verlangsamt zu sein (Taylor-Tavares et al. 2003). Bei diesem Test wird ein Objekt sehr kurz auf verschiedenen Stellen auf einem Bildschirm gezeigt. Teilnehmende Probanden müssen angeben, um welches Objekt es sich gehandelt hat und an welcher Stelle es dargeboten wurde. Bipolare Patienten hatten Schwierigkeiten, sowohl den Gegenstand zu identifizieren als auch anzugeben, wo genau sich der Gegenstand auf dem Bildschirm befunden hatte. Dabei scheinen bei bipolaren Patienten diese Defizite auch im remittierten Zustand noch zu persistieren und vor allem mit der Anzahl vorheriger depressiver Episoden zu korrelieren (MacQueen et al. 2001). Allerdings scheinen Defizite der Informationsverarbeitung erst nach Ausbruch der

Erkrankung aufzutreten, da Kinder Erkrankter erst dann ebenfalls Defizite aufweisen, wenn sie selbst erkrankt sind (MacQueen et al. 2004).

### **1.2.3 Neuropsychologische Befunde bei der Manie**

Eine der ersten Studien, die sich mit kognitiven Defiziten bei bipolaren Patienten beschäftigte, untersuchte neben depressiven auch manische Patienten (Abrams et al. 1981). In dieser Studie wurden die Intelligenzquotienten von manischen, depressiven, schizophrenen und hirngeschädigten Patienten miteinander verglichen. Es zeigte sich, dass manische Patienten einen vergleichbaren IQ wie depressive Patienten aufwiesen, der signifikant höher ausfiel als der IQ von schizophrenen Patienten. Da jedoch eine gesunde Kontrollgruppe fehlte, konnte nicht festgestellt werden, ob ein Defizit gegenüber Gesunden bestand. Ähnlich ist auch die Studie von Dalby & Williams (1986) zu bewerten. Die beiden Autoren verglichen manische Patienten mit schizophrenen Patienten, Alkoholikern, Patienten mit antisozialer Persönlichkeitsstörung und Probanden ohne psychiatrische Erkrankung. Alle untersuchten Probanden hatten die Untersuchung von einem Gericht als Auflage erhalten. Es zeigte sich, dass manische Patienten im verbalen IQ ebenso gut abschnitten wie die Probanden ohne psychiatrische Erkrankung, dafür jedoch im Handlungs- und Gesamt-IQ signifikant schlechtere Werte erzielten.

Die Studie von Strauss und Kollegen (1984), die unterschiedliche kognitive Domänen untersuchte, konnte zeigen, dass manische Patienten über eine reduzierte Aufmerksamkeitsspanne verfügten, die sich praktisch nicht von schizophrenen Patienten unterschied. Fleming & Green (1995) zeigten, dass manische Patienten Defizite im Visual Backward Task (Nettlebeck 1987) und somit in der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit aufwiesen, die auch nach Abklingen der manischen Episode persistierten. Manische Patienten sind im Vergleich zu Gesunden ebenfalls im deklarativen Gedächtnis (Hoff et al. 1990; Bulbena & Berrios 1993) und in den exekutiven Funktionen (Morice 1990; McGrath et al. 1997) deutlich beeinträchtigt (Taylor-Tavares et al. 2003; Beblo

2004) und unterschieden sich in der Studie von Hoff und Kollegen (1990) in keiner Domäne von schizophrenen Patienten.

Murphy et al. (1999) verglichen depressive mit manischen Patienten mit einem affektiven Go/Nogo Task und kamen zu dem Schluss, dass sich depressive von manischen Patienten hinsichtlich der Inhibition, der Aufmerksamkeitsfokussierung und der kognitiven Flexibilität unterschieden (Beblo 2004). Manische Patienten zeigten eine signifikant höhere Fehlerquote (Inhibition), und insgesamt mehr Auslassungen (Fokussierung), während depressive Patienten deutliche längere Reaktionslatenzen zeigten, wenn der Zielreiz sich änderte (kognitive Flexibilität). Darüber hinaus wiesen manische Patienten deutlich längere Reaktionszeiten bei traurigen Gesichtern, Depressive dagegen bei fröhlichen Gesichtern auf, was auf einen Reaktionsbias, abhängig von der Stimmungslage, schließen lässt. Auch in dieser Studie zeigten sowohl manische als auch depressive Patienten deutliche Defizite in den exekutiven Funktionen und im non-verbalen Gedächtnis. In der Studie von Sweeney et al. (2000) schnitten die manischen Patienten in den non-verbalen Gedächtnistests und im Tower of London signifikant schlechter ab als die Gesunden, während die untersuchten depressiven Patienten lediglich im „Delayed Matching to Sample Test“ aus der CANTAB Defizite aufwiesen und sonst nicht von gesunden Probanden zu unterscheiden waren.

Martinez-Aran und Kollegen (2004b) verglichen ebenfalls depressive, manische und euthyme bipolare Patienten mit Gesunden. Interessanterweise zeigten manische Patienten keine Einbußen in der psychomotorischen Geschwindigkeit, gemessen mit dem TMT A, während sowohl depressive als auch euthyme Patienten hier deutlich schlechter abschnitten als gesunde Probanden. Gleiche Resultate zeigten sich in der semantischen Wortflüssigkeit, während im TMT B nur depressive Patienten deutliche Einbußen offenbarten. Keine Unterschiede zwischen den drei Patientengruppen konnten im Arbeitsgedächtnis, im verbalen Lernen und Gedächtnis und in den exekutiven Funktionen Flexibilität und Inhibition nachgewiesen werden, wo alle drei Gruppen schlechter abschnitten als die gesunden Probanden. Lediglich in der Aufmerksamkeitsspanne (gemessen mit der Zahlenfolge vorwärts des WAIS-R)

und in den Kategorien des WCST konnten überhaupt keine Unterschiede zwischen den Patientengruppen und der gesunden Kontrollgruppe festgestellt werden.

#### **1.2.4 Zusammenfassung**

Es zeigt sich, dass bipolare Patienten sowohl in den manischen und depressiven Krankheitsepisoden als auch im freien Intervall eine Reihe kognitiver Beeinträchtigungen aufweisen. Dabei scheinen vor allem Defizite im verbalen Lernen und Gedächtnis und in der kognitiven Flexibilität in allen drei Krankheitsphasen zu bestehen und relativ konsistent feststellbar zu sein. Die psychomotorische Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, die Aufmerksamkeitsleistungen sowie das non-verbale Gedächtnis scheinen dagegen mehr von (sub-)syndromaler Symptomatik moduliert zu werden. Während depressive Symptome eine deutliche Verlangsamung und eine Verringerung der kognitiven Flexibilität nach sich ziehen, scheinen sich manische Symptome vor allem auf die Aufmerksamkeitsfokussierung und die Inhibitionsfähigkeit auszuwirken.

Zusammenfassend lässt sich also festhalten, dass sich Patienten mit bipolarer Erkrankung spätestens nach Auftreten der ersten Episode von gesunden Probanden in einer Reihe kognitiver Leistungstests unterscheiden, die sich noch weiter verschlechtern, wenn affektive Symptome auftreten. Dabei scheint die Richtung und Ausprägung der affektiven Symptome (Depression versus Manie) auch unterschiedliche Beeinträchtigungen nach sich zu ziehen.

Im folgenden Abschnitt werden nun die strukturellen und funktionellen MRT-Befunde bei bipolaren Störungen beschrieben und ihre etwaige Beteiligung bei den beschriebenen kognitiven Leistungseinbußen.

### **1.3 Strukturelle und funktionelle Veränderungen des Gehirns bei Patienten mit bipolar affektiven Störungen**

Erst neuere technische Möglichkeiten haben die Erforschung hirnstruktureller und funktioneller Veränderungen bei Patienten mit bipolar affektiven Störungen ermöglicht. Vor allem die bildgebenden Verfahren machten in den letzten Jahren sprunghafte Fortschritte in der Technik (vor allem in der strukturellen und funktionellen Magnetresonanztomographie, MRT und fMRT). Folglich können mögliche Veränderungen, sowohl in der Struktur des Gehirns als auch im Hirnstoffwechsel, heutzutage besser untersucht werden, was zu einer Vermehrung der Forschungsergebnisse und des Wissens geführt hat.

Allerdings beschäftigen sich die meisten Bildgebungsstudien eher mit der Pathophysiologie gestörter affektiver Regulation bei bipolaren Erkrankungen. Erst in den letzten Jahren rücken vermehrt auch kognitive Störungen in den Fokus. Vor allem Studien, die funktionelle bildgebende Verfahren verwendeten, beschäftigten sich mit dieser Frage und werden etwas weiter unten dargestellt.

#### **1.3.1. Strukturelle Befunde**

Zur Untersuchung der neurobiologischen Grundlagen der bipolar affektiven Störung wurden vorwiegend morphologische Untersuchungen des Gehirns durchgeführt. Dabei kommen die strukturellen magnetresonanztomographischen (MRT) Untersuchungen, mit denen relativ exakte Messungen der Hirnvolumina möglich sind, teilweise zu widersprüchlichen Ergebnissen. So sind die meisten (Schlaepfer et al. 1994; Zipursky et al. 1997; Brambilla et al. 2001), aber nicht alle Studien (Davis et al. 2004) bzgl. einer Volumenverminderung der grauen Substanz bei bipolaren Patienten negativ.

Auch im Gesamtvolumen der weißen Substanz scheinen sich bipolare Patienten nicht von gesunden Probanden zu unterscheiden (Haldane & Frangou 2004). Allerdings gibt es konsistente Befunde, dass bipolare Patienten deutlich mehr Läsionen in der weißen Substanz, sogenannte „white matter lesions“ oder „white matter hyperintensities“ (WMH) aufweisen (Altshuler et al. 1995; Haldane & Frangou 2004). Bei bipolaren Patienten sind diese WMH vor



allem subkortikal und periventrikulär lokalisiert (Dupont et al. 1987; Swayze et al. 1990; Figiel et al. 1991; Altshuler et al. 1995; McDonald et al. 1999) und werden mit einem schlechteren Verlauf der bipolaren Erkrankung in Verbindung gebracht (Moore et al. 2001). WMH werden vor allem als Zeichen vaskulärer Degeneration interpretiert (Haldane & Frangou 2004) und eine Metaanalyse (Altshuler et al. 1995) konnte sie vor allem bei älteren bipolaren Patienten identifizieren. Allerdings ist ihre Ätiologie bei bipolaren Patienten bisher weitgehend ungeklärt und auch junge bipolare Patienten und sogar bipolare Adoleszenten in ihrer ersten Episode weisen diese WMH auf (Botteron et al. 1995; Pillai et al. 2002; Lyoo et al. 2002; Adler et al. 2007). Altshuler et al. (1995) konnten zeigen, dass vor allem bipolar I Patienten WMH aufwiesen. In der Studie von Dupont und Kollegen (1995) schnitten bipolare Patienten mit WMH in neun von 12 neuropsychologischen Tests schlechter ab mit den größten Effekten bei der psychomotorischen Geschwindigkeit, dem verbalen Gedächtnis und der Wortflüssigkeit. Eine weitere Studie (Hickie et al. 1995) konnte ebenfalls eine Assoziation zwischen WMH und psychomotorischer Geschwindigkeit, allerdings bei unipolar Depressiven, zeigen, während in der Studie von Krabbendam et al. (2000) keine Assoziation zwischen WMH und kognitiver Leistung bei bipolaren Patienten gefunden wurde.

Während keine großen Unterschiede im Gesamtvolumen der weißen oder grauen Substanz zwischen gesunden Kontrollprobanden und bipolaren Patienten zu beobachten sind, mehren sich die Studien, die regional strukturelle Unterschiede zeigen. Präfrontale, temporale, cerebelläre und subkortikale Volumenveränderungen werden bei Patienten mit bipolarer Erkrankung diagnostiziert. Allerdings ist die Befundlage widersprüchlich (Haldane & Frangou 2004; Scherk et al. 2004).

Der deutlichste Befund, neben dem vermehrten Auftreten der WMH, ist eine Vergrößerung der Amygdala bei erwachsenen bipolaren Patienten, entweder beidseitig oder nur linkshemisphärisch (Strakowski et al. 1999; Altshuler et al. 2000; Brambilla et al. 2003). Daneben scheint es Hinweise auf ein vermindertes Volumen des linken frontalen bzw. präfrontalen Cortex (PFC), des subgenualen

PFC, des Anterioren Cingulums (ACC), vergrößerte Seitenventrikel, und Verkleinerungen einiger Kleinhirnregionen und der Hypophyse zu geben. Allerdings zeigen ungefähr die Hälfte der Studien keine Veränderungen in diesen Hirnarealen (Übersichten bei Haldane & Frangou 2004; Scherk et al. 2004; Hajek et al. 2005).

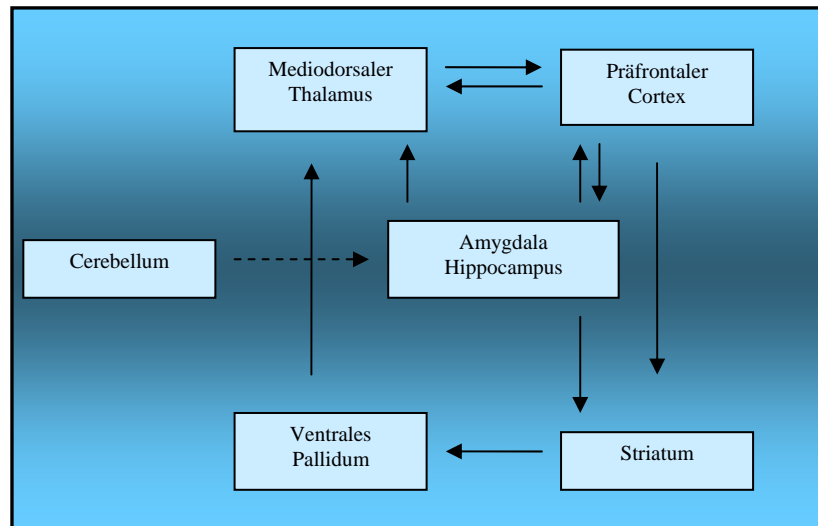
Dies mag mit unterschiedlichen Patientenpopulationen, unterschiedlicher Methodik und/oder Behandlungsstrategien in Zusammenhang stehen. So zeigen z.B. vor allem Patienten mit multiplen Episoden Ventrikelerweiterungen und Veränderungen im Cerebellum, während Ersterkrankte diese kaum aufweisen (Hajek et al. 2005). Diese Veränderungen scheinen deshalb auf den Krankheitsprozess oder die chronische Behandlung mit Psychopharmaka zurückzuführen sein. Kinder, die an einer bipolaren Störung leiden, weisen eher eine verkleinerte Amygdala auf (Blumberg et al. 2003a; Blumberg et al. 2005; Chang et al. 2005). Unterschiede in den Volumina der Amygdala zwischen den Altersgruppen können als „biologische Marker“ einer frühen reduzierten grauen Substanz in der Amygdala verstanden werden, die sich im weiteren Verlauf durch die Erkrankung oder durch chronische Medikation verändern (Chang et al. 2005). Ebenfalls scheinen bipolare Patienten mit einer Familienanamnese affektiver Erkrankungen andere strukturelle Veränderungen aufzuweisen, als bipolare Patienten ohne eine solche Familienanamnese (Hajek et al. 2005).

Neuropathologische Befunde stützen diese MRT Befunde in vivo. So zeigte sich im dorsolateralen PFC eine Reduktion sowohl von Neuronen als auch von Gliazellen (Rajkowska et al. 2001). Auch der anteriore cinguläre Cortex (ACC) scheint neuropathologisch verändert (Haldane & Frangou 2004). Allerdings sind hier vor allem die Dichte und Anzahl der Gliazellen in unterschiedlichen Laminae betroffen. Während der Hippocampus bei bipolaren Patienten in der Größe nicht verändert zu sein scheint, mehren sich die Hinweise, dass die afferente Innervation des Subiculum gestört sein könnte. Neben einer Studie, die eine verringerte Dichte der apikalen Dendriten feststellen konnte, die afferente Verbindungen mit dem enthorinalen Cortex, dem ventralen Tegmentum, der Substantia Nigra, und der Amygdala unterhalten, zeigte sich

auch eine verminderte Expression der synaptischen Proteine 25 und Complexin 1 und 2 in dieser Region (Haldane & Frangou 2004).

Diese strukturellen und neuropathologischen Befunde sind in Übereinstimmung mit den Regelkreisen, die der Affekt- und Stimmungsregulation dienen und die bei affektiven Störungen als gestört gelten (Soares & Mann 1997a; 1997b; Scherk et al. 2004). Dabei werden zwei Regelkreise unterschieden: einen limbisch-thalamisch-cortikalen Regelkreis, der aus medialem und ventrolateralen PFC, Nucleus mediodorsalis thalamis und der Amygdala besteht und einen limbisch-striatal-pallidal-thalamischen Regelkreis, der noch zusätzlich das ventrale Pallidum und das Striatum mit einbezieht (Soares & Mann 1997a). Des Weiteren wird noch eine Beteiligung des Cerebellums angenommen (Scherk et al. 2004). Einige dieser Hirnstrukturen wie z.B. der PFC, der ACC oder die Amygdala sind jedoch nicht nur für die Affektregulation von Bedeutung, sondern ebenso für kognitive Fähigkeiten wie z.B. für die Exekutivfunktionen, die Aufmerksamkeit oder das Arbeitsgedächtnis (Schuri 2000; Schaefer et al. 2006).

Abbildung 1: Kreislauf der Affektregulation (nach Soares & Mann 1997a):



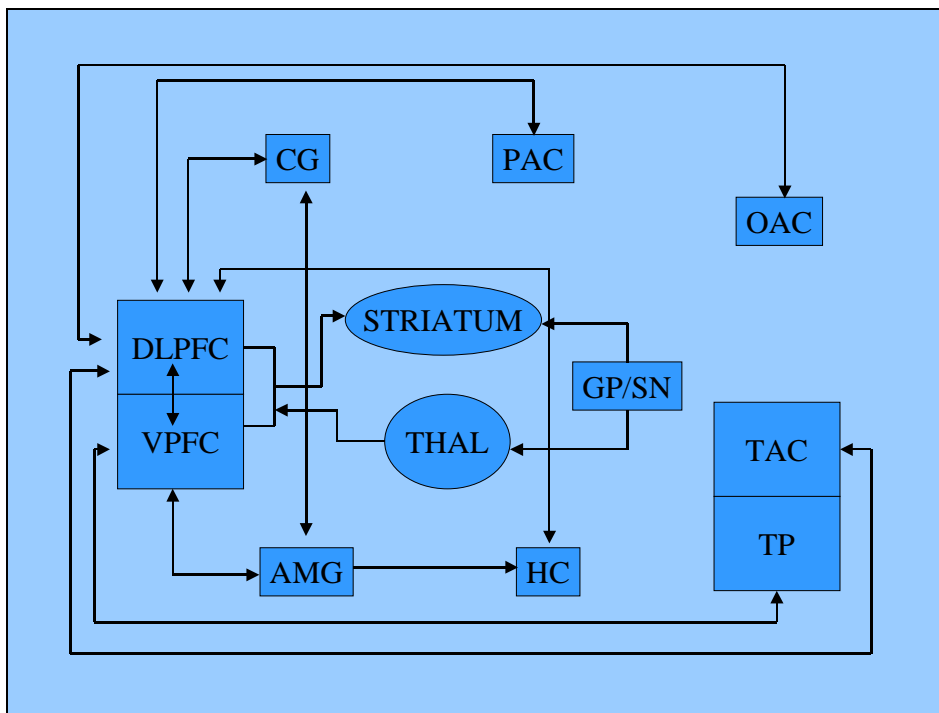
### 1.3.2. Funktionelle Befunde

Funktionelle Studien unterstützen die strukturellen Befunde, da sie pathologisch veränderte Aktivierungsmuster in den gleichen Hirnarealen, vor allem im PFC (Dorsolateraler PFC, ACC und subgenualer PFC) sowie in subkortikalen Strukturen (Amygdala, Thalamus, Hippocampus) zeigen (Blumberg et al. 2002). Sie legen eine verminderte Aktivierung im dorsalen präfrontalen Cortex in der Depression nahe, während eine verminderte Aktivität des ventralen und orbitoventralen Cortex sowohl in der Depression wie auch in maniformen Zuständen zu finden ist. Auch der ACC und die Amygdala scheinen eine zentrale Rolle einzunehmen, da beide sowohl in depressiven als auch in manischen Phasen eine vermehrte Aktivität zeigen (Haldane & Frangou 2004). Während euthymer Intervalle scheinen sich diese funktionellen Dysfunktionen

zu normalisieren, allerdings finden sich auch hier residuale Funktionsstörungen (Blumberg et al. 2003b; Haldane & Frangou 2004). Des Weiteren legten MRS Studien neuronale Funktionsstörungen im präfrontalen Cortex, im ACC und im Hippocampus nahe (Haldane & Frangou 2004).

Haldane & Frangou (2004) legen ein heuristisches Modell zur Pathophysiologie der bipolaren Erkrankung vor, das sowohl strukturelle, funktionelle wie auch neuropathologische Forschungsergebnisse mit einbezieht und hier wiedergegeben wird (siehe Abbildung 2). Nach diesen Autoren ist der primäre Defekt in der Interaktion zwischen orbitofrontalem Cortex und Amygdala zu finden. Dabei scheint die Top-down Regulation der Amygdala durch den orbitofrontalen Cortex gestört zu sein. Diese Hypothese wird durch Forschungsergebnisse gestützt, die zeigen, dass die Amygdala bei Patienten mit bipolarer Erkrankung vergrößert und in depressiven Episoden sowie im freien Intervall vermehrt aktiv ist und gleichzeitig die Aktivität des orbitofrontalen Cortex sowohl in Krankheitsphasen als auch bei Remission vermindert ist. Gleichzeitig stellen die beiden Autoren die These auf, dass die Veränderungen des ACC erst eine sekundäre Folge dieses primären Defektes darstellt.

Abb. 2: Pathophysiologie der bipolaren Erkrankung nach Haldane & Frangou (2004)



**DLPFC:** dorsolateraler präfrontaler Cortex, **VPFC:** ventraler präfrontaler Cortex, **THAL:** Thalamus, **AMG:** Amygdala, **HC:** Hippocampus, **GP/SN:** Globus pallidus, Substantia Nigra, **CG:** Gyrus Cingulum, **PAC:** parietaler AssoziationsCortex, **OAC:** okzipitaler AssoziationsCortex, **TAC:** temporaler AssoziationsCortex, **TP:** temporaler Pol

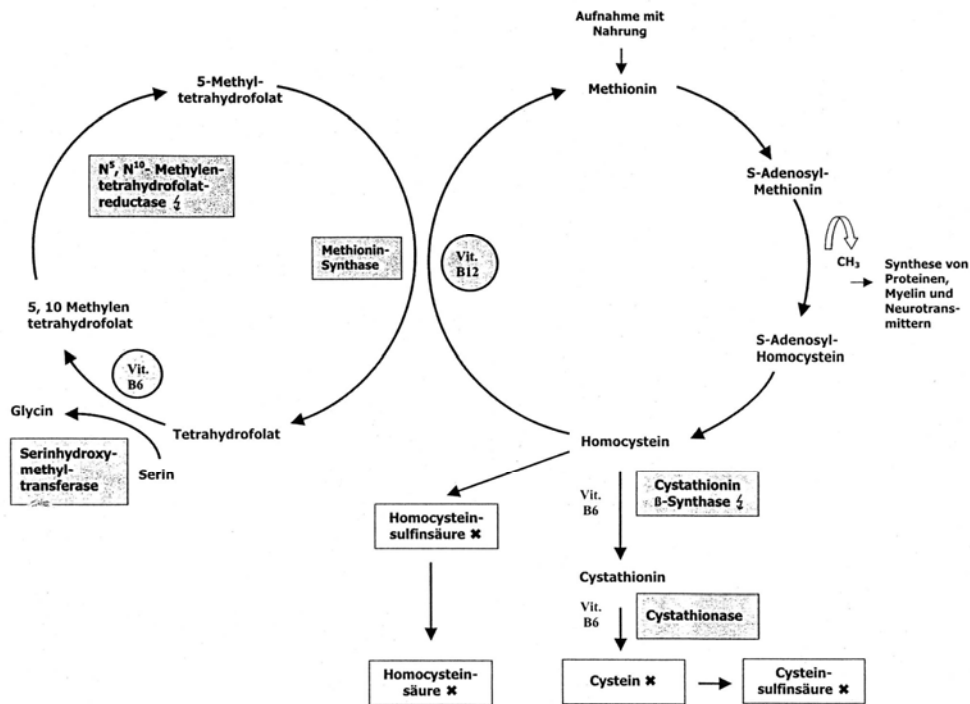
Inwieweit diese bei der Erkrankung veränderten funktionellen und strukturellen Befunde auch die kognitiven Einbußen erklären oder ob zusätzliche pathologische Einflüsse hinzukommen, muss bisher offen bleiben. Bisherige Studien hierzu sind sehr rar. Eine Möglichkeit könnte ein erhöhter Homocysteinspiegel sein, der sich negativ auf die kognitive Leistungsfähigkeit auswirkt. Im Weiteren wird darauf näher eingegangen.

## **1.4 Kognition und Homocysteinspiegel**

### **1.4.1 Chemische Grundlagen**

Homocystein (Hcy) ist eine schwefelhaltige Aminosäure, die nicht durch Nahrungsaufnahme dem Körper zugeführt werden kann sondern allein durch Metabolisierungsprozesse im Methioninstoffwechsel entsteht (Bottiglieri 2005). Der Methioninstoffwechsel ist auf die Anwesenheit der Vitamine B6, B12 und Folsäure angewiesen. Methionin wird zunächst zu S-Adenosyl-Methionin (SAM) und dann mithilfe von Methyltransferasen zu S-Adenosyl-Homocystein (SAH) metabolisiert. Dieser Prozess ist essentiell für die Synthese von Proteinen, Myelin und Neurotransmittern. In den Zellen wird S-Adenosyl-Homocystein schnell zu Hcy abgebaut (Bottiglieri 2005). Hcy wiederum wird entweder durch das Vitamin-B12-abhängige Enzym Methionin-Synthase zu Methionin remetabolisiert, wobei N5-Methyltetrahydrofolat als Methylgruppendonor fungiert. Es kann jedoch auch durch das Vitamin-B6-abhängige Enzym Cystathionin- $\beta$ -Synthase zu Cystathionin transsulfuriert werden, dass dann weiter über Cystein zu Cysteinsulfinsäure metabolisiert und renal ausgeschieden wird (Kessler et al. 2003).

Abb. 3: Homocysteinmetabolismus nach Kessler et al. (2003)



X: mögliche neurotoxische Substanz;

Beim Menschen liegt der durchschnittliche Homocysteinspiegel im Blutplasma bei 5-15  $\mu\text{mol/l}$  (Kessler et al. 2003). Mit zunehmendem Alter steigt er jedoch an. Männer verfügen über höhere Plasmaspiegel als Frauen. Gewisse Lebensgewohnheiten wie Alkohol- oder Kaffeekonsum, Rauchen oder die Einnahme bestimmter Medikamente (Antiepileptika, Diuretika, Levodopa) führen ebenfalls zu einem Anstieg des Homocysteinspiegels, während Sport oder die Einnahme eines Multivitaminpräparates, das die weiter oben erwähnten B-Vitamine beinhaltet, ihn senken kann (Schwaninger et al. 1999; Stanger et al. 2003; Refsum et al. 2004).

Patienten mit einer Homocysteinurie leiden meist an einem genetischen Defekt des Enzyms Cystathionin- $\beta$ -Synthase und haben Homocysteinspiegel im Plasma von über 100  $\mu\text{mol/l}$ . Klinisch zeigen diese Patienten vaskuläre Malformationen und oft eine erhebliche Intelligenzminderung, weshalb man eine



Verbindung zwischen Homocystein und Kognition annahm und die Forschungen diesbezüglich intensiviert.

*Tabelle 4: Wichtige Einflussfaktoren des Hcy-Spiegels im Plasma (Auswahl nach Refsum et al. 2004)*

<b>Ursache</b>	<b>Effekt</b>
<b>Genetische Faktoren</b>	
Homocysteinurie	↑
Down Syndrom	↓
<b>Physiologische Determinanten</b>	
Alter	↑
Männl. Geschlecht	↑
Schwangerschaft	↓
Postmenopause	↑
Vermehrte Muskelmasse	↑
<b>Lebensstil</b>	
Vitaminsupplementierung	↓
Rauchen	↑
Kaffee	↑
Alkohol	↑
Sport	↓
<b>Erkrankungen</b>	
Vitaminmangel (Folsäure, B12, B6)	↑
Nierenversagen	↑
Diabetes	↑
Hypothyreodismus	↑
<b>Medikamente</b>	
Orale Kontrazeptiva	↓
Antikonvulsiva	↑
L-Dopa	↑
Diuretika	↑
Folsäure/B6/B12 Antagonisten	↑↓ abhängig vom Wirkstoff

#### 1.4.2 Pathomechanismen der Hyperhomocysteinämie

Ein erhöhter Homocysteinspiegel im Blutplasma<sup>1</sup> wird seit geraumer Zeit als Risikofaktor für kognitive Defizite bei ansonsten gesunden älteren Menschen, Läsionen in der weißen Substanz als auch für die Entwicklung einer Alzheimer- oder vaskulären Demenz betrachtet (Kessler et al. 2003; McCaddon & Regland 2006). Ein erhöhter Homocysteinspiegel könnte einerseits ein indirekter Marker eines intrazellulären Vitaminmangels sein, der zu kognitiven Störungen führen kann, andererseits auch direkt neurotoxisch an den Nervenzellen wirken. Mehrere Mechanismen wie Homocystein neurotoxisch wirken könnte, wurden bisher vorgeschlagen (siehe Abb 4; Bottiglieri 2005):

Hcy selbst kann zu einer erhöhten Excitotoxizität und somit zum Tod der Nervenzellen führen (Bottiglieri 2005). Die Umwandlung von Hcy in Homocysteinsäure und Homocysteinsulfinsäure im Gehirn kann zu einer Aktivierung des N-Methyl-D-Aspartat (NMDA) Rezeptors führen. Dieser Rezeptor ist ein excitatorischer glutamaterger Rezeptortyp und in neurotoxische Mechanismen involviert, die unter dem Begriff Excitotoxizität klassifiziert werden (Olney 1989; Lipton et al. 1997). Die Aktivierung des NMDA Rezeptors führt zu einem vermehrten Kalziumeinstrom in die Nervenzelle, was einen programmierten Zelltod nach sich ziehen kann.

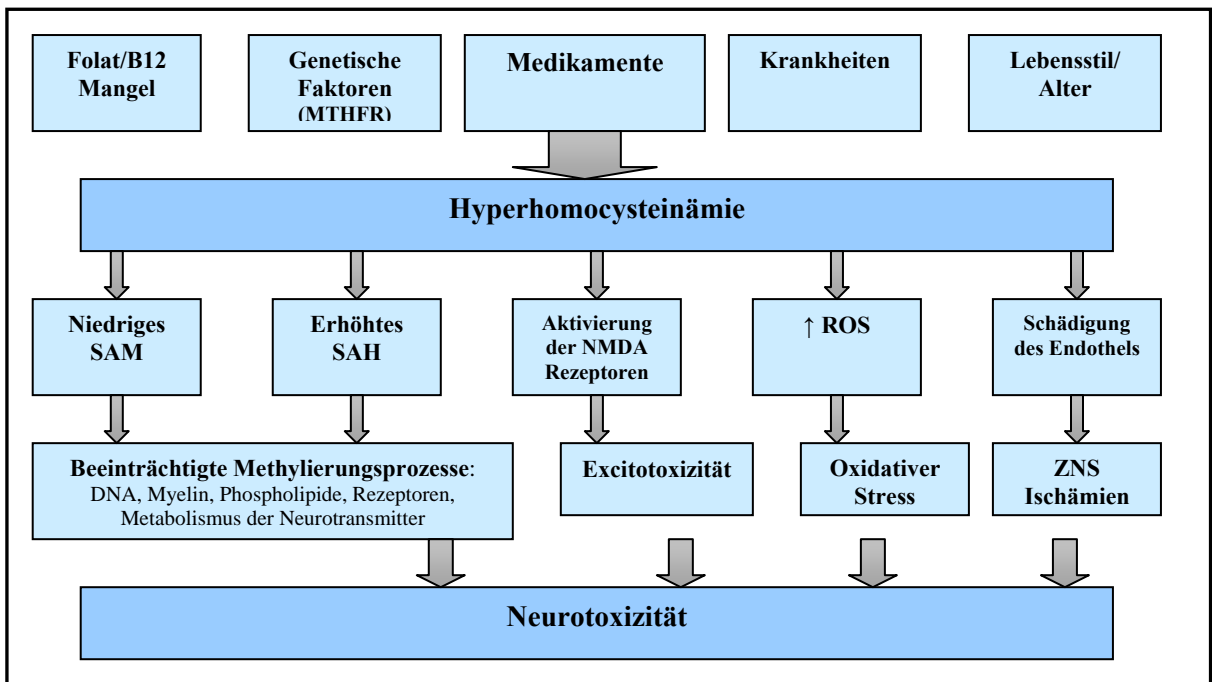
Falls Hcy nicht abgebaut werden kann, führt dies neben einem erhöhten Homocysteinspiegel im Plasma, unter anderem zu einer Rückmetabolisierung in SAH, was zu einer Inhibierung der Methylierungsreaktionen führen kann. In-vitro Studien konnten zeigen, dass sowohl die Catechol-O-Methyltransferase (COMT) als auch die Phenylethanolamin-N-Methyltransferase (PNMT) durch hohe SAH Konzentrationen signifikant inhibiert werden, was bei Patienten mit Alzheimer Demenz mit einer schlechteren kognitiven Leistungsfähigkeit korrelierte (Kennedy et al. 2004). Ein gestörter Methylierungsprozess kann

---

<sup>1</sup> Von einem erhöhten Homocysteinspiegel spricht man im Allgemeinen, wenn der Blutspiegel über 15  $\mu\text{mol/l}$  liegt. Allerdings werden in den verschiedenen Studien auch Spiegel ab 13  $\mu\text{mol/l}$  als „erhöht“ definiert. In dem Konsensusartikel der DACH-LIGA Homocystein (Stanger et al. 2003), der sich mit Hcy als Risikofaktor bei kardiovaskulären Erkrankungen beschäftigt, wird ein Hcy-Spiegel ab 12  $\mu\text{mol/l}$  als moderate Hyperhomocysteinämie bezeichnet.

darüber hinaus den Aufbau von Phospholipiden, die Struktur der Zellmembrane (Bianchi et al. 1999; Innis et al. 2003) und die Rezeptorfunktionen (Sharma et al. 2001) empfindlich stören. So führt z.B. eine gestörte Methylierung des Myelin-Basisproteins zu einer verminderten Signaltransduktion durch eine schlechtere Myelinisierung der Nervenzellen (Amur et al. 1986).

Abb. 4 : Mögliche Mechanismen der Neurotoxizität von Hcy (Bottiglieri 2005)



Abkürzungen: MTHFR: Methylentetrahydrofolatreduktase; SAM: S-Adenosylmethionin; SAH: S-Adenosylhomocystein; NMDA Rezeptoren: N-methyl-D-aspartat Rezeptoren; ROS: „Reactive Oxygen Species“; ZNS: Zentrales Nervensystem.

Des Weiteren kann die Oxidation von Hcy reaktive Sauerstoff Spezies (reactive oxygen species, ROS) generieren und so zu vermehrtem oxidativen Stress führen (Reif et al. 2005). Studien konnten zeigen, dass Hcy zu Zelltod führen kann, indem es die oxidative Neurotoxizität erhöht und so die Nervenzelle schädigt (Kruman et al. 2000; White et al. 2001). Darüber hinaus scheint eine hohe Homocysteinkonzentration die DNS Reparatur zu vermindern, was wiederum die Nervenzellen anfälliger für oxidativen Stress und Zelltod macht (Kruman et al. 2002).

Daneben stellt eine erhöhte Homocysteinkonzentration im Plasma ein unabhängiger Risikofaktor für Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems dar wie etwa Arteriosklerose, koronare Herzkrankheit und auch cerebrovaskulärer Erkrankungen wie Schlaganfälle (Kessler et al. 2003) und könnte durch „stumme“ Hirninfarkte zu kognitiven Funktionsstörungen führen (Prins et al. 2002; Sachdev et al. 2002).

Die arterogene Wirkung resultiert aus einer Endothelschädigung (Welch & Loscalzo 1998), die durch eine Inhibition der NO-Synthase und einer damit verbundenen Verringerung der endothelialen NO-Produktion entsteht und sich in einer Störung der vasomotorischen Regulation manifestiert. Darüber hinaus fördert Hcy die Proliferation der glatten Gefäßmuskulatur und übt damit gleichzeitig noch entgegengesetzte Effekte auf Endothel und Gefäßwand aus (Kessler et al. 2003).

Homocystein scheint insbesondere mit der cerebralen Mikroangiopathie assoziiert zu sein und damit zu einer Schädigung der kleinen penetrierenden Cerebralarterien zu führen (Fassbender et al. 1999). Damit ist ein Zusammenhang kognitiver Störungen über Mikroinfarkte oder Ischämien mit einer erhöhten Homocysteinkonzentration im Plasma durchaus vorstellbar (Kessler et al. 2003). So konnte eine Studie Homocystein als unabhängigen Risikofaktor für Leukoaraiose feststellen (Hogervorst et al. 2002).

Insgesamt lässt sich festhalten, dass eine erhöhte Homocysteinkonzentration im Blut durch verschiedene Mechanismen die Nervenzellen im Gehirn schädigen könnte. Inwieweit einer dieser Mechanismen vorherrschend ist, oder ob das Zusammenwirken der verschiedenen Mechanismen zu einer Abnahme der Hirnsubstanz führt und damit zu kognitiven Störungen, ist bisher noch weitgehend ungeklärt. Allerdings scheint eine höhere Homocysteinkonzentration im Blut zu einer verminderten kognitiven Leistung bei älteren Menschen zu führen und auch mit einem höheren Risiko, an einer Demenz zu erkranken, verbunden zu sein, wie im folgenden Abschnitt ausgeführt wird.

### **1.4.3 Homocystein und Kognition**

Bisher hat sich die Forschung bezüglich Kognition und Homocystein vor allem auf ältere Menschen und Patienten mit unterschiedlichen Demenzformen konzentriert. Dabei konnten mehrere Korrelations- und Fall-Kontroll-Studien zeigen, dass ein erhöhter Homocysteinspiegel mit einem höheren Risiko verbunden ist, im Alter kognitive Störungen zu entwickeln, bzw. an einer vaskulären oder Alzheimer-Demenz zu erkranken (Kessler et al. 2003; McCaddon & Regland 2006).

#### **1.4.3.1 Ältere Menschen ohne Demenzerkrankungen**

Die erste Studie, die einen Zusammenhang von Homocystein mit kognitiven Fähigkeiten bei älteren gesunden Menschen feststellte, war die Untersuchung von Riggs und Mitarbeitern (1996) in der „Normative Aging Study“. In dieser Studie, die 70 männliche Studienteilnehmer im Alter von 54 bis 81 Jahren untersuchte, zeigte sich ein Zusammenhang zwischen der Fähigkeit räumliche Figuren abzuzeichnen und der Höhe des Homocysteinspiegels. Die Studie von Jensen et al. (1998), in der über Achtzigjährige untersucht wurden, untermauerte diesen Zusammenhang und zeigte ferner einen Zusammenhang mit dem logischen Denken und der Wiedererkennungslleistung. Die nachfolgend durchgeführten Studien (Morris et al. 2001; Prins et al. 2002; Seshadri et al. 2002; Vermeer et al. 2002; Ravaglia et al. 2003; Dufouil et al. 2003; Ravaglia et al. 2004; Lewerin et al. 2005; Schafer et al. 2005; Kado et al. 2005; Elias et al. 2006), die alle große Fallzahlen untersuchten, konnten im wesentlichen diese Ergebnisse bestätigen und darüber hinaus den Zusammenhang zwischen Homocysteinspiegel und verbalem Lernen und Gedächtnis bekräftigen. Des Weiteren zeigte sich eine Assoziation zwischen erhöhtem Homocysteinspiegel und psychomotorischer Geschwindigkeit und der Auge-Hand Koordination. Ferner wurde ein negativ-linearer Zusammenhang zwischen dem Homocysteinspiegel und den Ergebnissen des Mini Mental State Examination (MMSE, Lehmann et al. 1999; Duthie et al. 2002) und der CAMCOG (McCaddon et al. 1998; Budge et al. 2002) festgestellt. Allerdings konnten nicht

alle Untersuchungen einen solchen Zusammenhang bestätigen (Ravaglia et al. 2000; Fischer et al. 2006).

Darüber hinaus zeigten Studien, dass ein erhöhter Homocysteinspiegel mit Läsionen in der weißen Substanz (Prins et al. 2002; Vermeer et al. 2002; Sachdev et al. 2002; Sachdev 2004), Schlaganfällen (Sachdev 2004), „stummen“ Hirninfarkten, Leukoaraiose bei Männern (Sachdev et al. 2004) und Atrophien im Hippocampus, im cerebralen Cortex (Prins et al. 2002; Vermeer et al. 2002) und in subcortikalen Arealen (Sachdev 2004) assoziiert zu sein scheint.

#### **1.4.3.2 Vaskuläre Demenz**

Durch den bereits weiter oben beschriebenen Zusammenhang von Hyperhomocysteinämie und Arteriosklerose erscheint es nicht verwunderlich, dass erhöhte Homocysteinspiegel bei Patienten mit vaskulärer Demenz beobachtet wurden (Fassbender et al. 1999; Bertsch et al. 2001). In der Studie von Fassbender und Mitarbeitern zeigte sich, dass die Hyperhomocysteinämie noch vor Risikofaktoren wie Hypertonie, Hyperlipidämie oder Rauchen den stärksten unabhängigen Prädiktor für die subkortikale vaskuläre Enzephalopathie darstellte (Kessler et al. 2003). Auch andere (Nilsson et al. 2006a), aber nicht alle Studien (Raeder et al. 2006; Nilsson et al. 2006b) konnten einen Zusammenhang zwischen vaskulärer Demenz und einem erhöhten Homocysteinspiegel feststellen.

#### **1.4.3.3 Demenz vom Alzheimer Typ**

Ebenso wie bei der vaskulären Demenz scheint ein erhöhter Homocysteinspiegel auch bei Patienten mit Alzheimer Demenz (AD) vorhanden zu sein. So hatten in der Studie von McCaddon und Mitarbeitern (1998) Patienten mit einer Alzheimer Demenz signifikant höhere Homocysteinspiegel als gesunde Kontrollprobanden. Dies zeigte sich auch in einer Gruppe von Patienten, bei denen histopathologisch eine Demenz vom Alzheimer-Typ bestätigt wurde (Clarke et al. 1998). Allerdings scheinen neuere

Untersuchungen auch bei Alzheimer Patienten einen Zusammenhang von Homocystein hauptsächlich mit vaskulären Faktoren, weniger mit der Alzheimer Pathologie direkt in Zusammenhang zu bringen (Matsui et al. 2005) und nicht alle konnten einen Zusammenhang zwischen AD und erhöhtem Homocysteinspiegel feststellen (Miller et al. 2002).

In den bisher durchgeführten Längsschnittuntersuchungen zeigte sich, dass bei zunächst gesunden älteren Menschen ein erhöhter Homocysteinspiegel das Risiko, im weiteren Verlauf an einer Alzheimer Demenz zu erkranken, drastisch erhöhen kann (Seshadri et al. 2002; Ravaglia et al. 2005). Neben der Diagnose einer Demenz vom Alzheimer Typ prädizierte ein erhöhter Homocysteinspiegel die Abnahme der Leistungen im verbalen Gedächtnis, in der Orientierung und in der Visuokonstruktion (McCaddon et al. 2001).

#### **1.4.3.4 Homocystein und psychiatrische Erkrankungen**

In den letzten Jahren wurde auch vermehrt der Zusammenhang von einem erhöhten Homocysteinspiegel und psychiatrischen Erkrankungen erforscht. Dabei werden die Forschungsergebnisse bisher kontrovers diskutiert. Während ein Zusammenhang zwischen einem erhöhten Homocysteinspiegel und kognitiven Defiziten bei Patienten mit unipolar affektiven Störungen zu bestehen scheint (Naismith et al. 2002; Bottiglieri 2005), wird ein solcher Zusammenhang bei Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis noch diskutiert. Die Arbeitsgruppe um Belmaker proklamiert einen Zusammenhang zwischen Schizophrenie und erhöhtem Homocysteinspiegel (Levine et al. 2002; Applebaum et al. 2004; Levine et al. 2005), während ein solcher Zusammenhang von Vilella et al. (2005) nicht festgestellt werden konnte. Allerdings scheint eine Therapie mit Folsäure, B6 und B12 sowohl den Homocysteinspiegel abzusenken als auch die kognitiven und psychiatrischen Symptome bei Patienten mit Schizophrenie zu verbessern (Levine et al. 2006).

Es existieren auch kleinere Pilotstudien bei bipolaren Störungen. So zeigte sich in einer Studie von Osher et al. (2004) dass jüngere, männliche, euthyme bipolare Patienten mit Defiziten im funktionellen Bereich signifikant höhere

Homocysteinwerte aufwiesen als eine gesunde Kontrollgruppe. Dabei zeigte sich ein Trend, dass erhöhte Hcy-Plasmaspiegel im Verlauf funktionale Verschlechterungen bei den Patienten bedingen könnten (Osher et al. 2004; Levine et al. 2005). Ob ein erhöhter Hcy-Spiegel mit einer schlechteren kognitiven Leistung bei bipolaren Patienten einher geht, ist bisher noch nicht Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen gewesen.

## **1.5 Zusammenfassung des Forschungsstands**

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass kognitive Einbußen bei bipolaren Patienten im freien Intervall vor allem das verbale Lernen und das verbale deklarative Gedächtnis, und die exekutiven Funktionen betreffen. Hinsichtlich der Pathophysiologie dieser Defizite gibt es bisher keine ausreichenden Erkenntnisse. Neben struktureller und funktioneller Befunde, die eine Veränderung der Aktivierung im präfrontalen Cortex, der Amygdala und im anterioren cingulären Cortex vermuten lassen, und die vor allem das Auftreten der affektiven Symptomatik erklären, sind vor allem das Auftreten der sog. „White matter hyperintensities“ (WMH) weitgehend ungeklärt. Diese WMH scheinen jedoch bei psychiatrischen Patienten insbesondere bei bipolaren Patienten aufzutreten, relativ unabhängig vom Alter oder Krankheitsverlauf und in einigen Studien mit kognitiven Dysfunktionen assoziiert zu sein. Damit weisen sie Parallelen zu älteren gesunden Menschen mit erhöhten Homocysteinspiegeln auf.

## **1.6 Fragestellungen und Hypothesen**

### **1.6.1 Fragestellung der vorliegenden Untersuchung**

Wie vorab dargelegt, weisen bipolare Patienten kognitive Defizite und Läsionen in der weißen Substanz auf, deren Ätiologie bisher nicht näher geklärt werden konnte. Ihre Entstehung wird bisher auf vaskuläre Degeneration zurückgeführt, deren Ätiologie jedoch bisher nicht näher untersucht wurde (Haldane & Frangou 2004).



Aus diesem Grund schien eine Untersuchung sinnvoll, die beide beschriebenen Forschungszweige zusammenführt und prüft, ob ein Zusammenhang zwischen dem Homocysteinspiegel im Blutplasma und kognitiver Defizite bipolarer Patienten bestehen könnte. Im Folgenden werden die Hypothesen genauer dargestellt.

### **1.6.2 Hypothesen**

Wie bereits in Kapitel 1.2. dargestellt, ergaben zahlreiche Studien, dass bipolar affektiv erkrankte Patienten sowohl in akuten als auch in euthymen Phasen der Störung unter kognitiven und funktionalen Beeinträchtigungen leiden. Dabei zeigten sich insbesondere Defizite im Bereich der verbalen Lernfähigkeit und des Gedächtnisses, der Aufmerksamkeit sowie der Exekutivfunktionen (Bearden et al. 2001; Murphy & Sahakian 2001; Quraishi & Frangou 2002; Rathgeber & Gauggel 2006)

In der vorliegenden Arbeit wird mithilfe einer ausführlichen neuropsychologischen Testbatterie das kognitive Profil euthymer bipolarer Patienten untersucht. Zur Objektivierung werden die Ergebnisse dieser Gruppe mit den neuropsychologischen Leistungen gesunder Kontrollprobanden verglichen.

#### **Hypothese I**

Euthyme bipolare Patienten schneiden schlechter als gesunde Probanden in neuropsychologischen Tests ab, die das verbale Lernen und Gedächtnis, die psychomotorische Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und die exekutiven Funktionen untersuchen.

Dagegen scheinen die prämorbid Intelligenz (Quraishi & Frangou 2002) sowie die visuospatialen Fähigkeiten (Ferrier et al. 1999; Dickerson et al. 2004b)

bipolarer Patienten nicht betroffen zu sein, da sich bisher keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden finden ließen.

### **Hypothese II**

Keine signifikanten Unterschiede gibt es zwischen beiden Gruppen im prämorbidem IQ und in den visuospatialen Fähigkeiten.

Die Aminosäure Homocystein scheint bei bipolaren Störungen insofern eine Rolle zu spielen, als bei bipolar affektiv erkrankten Patienten erhöhte Homocystein Plasmaspiegel gefunden wurden (Osher et al. 2004; Levine et al. 2005). Während extreme Hyperhomocysteinämien eher selten vorkommen, finden sich moderate Formen relativ häufig in der Allgemeinbevölkerung (Bottiglieri 2005). Männer scheinen stärker betroffen zu sein als Frauen. Zudem steigt der Homocysteinspiegel mit zunehmendem Alter an (Refsum et al. 2004).

### **Hypothese III**

Bipolare Patienten haben höhere Hcy-Spiegel als die gesunden Probanden.

Der gemessene Homocysteinspiegel korreliert mit dem Alter und dem Geschlecht in beiden Gruppen.

Des Weiteren stellte sich heraus, dass erhöhte Homocysteinspiegel bzw. Hyperhomocysteinämien durch verschiedene Mechanismen negative Effekte auf die Kognition haben können (siehe Kapitel 1.4.2).

#### **Hypothese IV**

Die kognitiven Funktionen korrelieren negativ mit den gemessenen Homocysteinspiegeln bei den Patienten. D.h. je höher der Homocysteinspiegel, desto geringer die Leistungsfähigkeit in den neuropsychologischen Parametern, vor allem im verbalen Lernen und im verbalen Gedächtnis, der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und in den exekutiven Funktionen.

## **2 Methoden**

### **2.1 Stichprobe**

#### **2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien**

Die Patientenstichprobe wurde nach den DSM-IV Kriterien (American Psychiatric Association 1994, deutsche Version: Saß et al. 1996) diagnostiziert. Die Diagnose wurde mit dem strukturierten Interview nach DSM-IV (Wittchen et al. 1997) gestellt. Um an der Studie teilnehmen zu können, mussten die Patienten die Diagnose einer bipolaren Störung, derzeit remittiert (DSM-IV: 296.05, 296.06), erfüllen. Zusätzlich sollten die Patienten mindestens einen Monat symptomfrei sein und am Tag der neuropsychologischen Untersuchung einen Hamilton-Depressionsskala Gesamtwert (HAMD; Hamilton 1967) und einen Young Manie Skala Gesamtwert (YMRS; Young et al. 1978) kleiner gleich fünf aufweisen.

In die Kontrollgruppe wurden Proband/innen aufgenommen, wenn sie aufgrund des strukturierten klinischen Interviews nach DSM-IV an keiner psychiatrischen Erkrankung litten und ebenfalls angaben, keine Angehörigen ersten Grades mit einer psychiatrischen Erkrankung zu haben.

Ausschlusskriterien für beide Gruppen bildeten aktueller Substanzmissbrauch, geistige Behinderung, neurologische Erkrankungen und eine schwerwiegende medizinische interkurrente Erkrankung. Beide Gruppen mussten vor der Teilnahme an dieser wissenschaftlichen Untersuchung eine schriftliche Einverständniserklärung unterzeichnen.

#### **2.1.2 Gewinnung der Stichprobe**

##### **2.1.2.1 Patienten**

Patienten, die an dieser Untersuchung teilnahmen, wurden aus der Spezialambulanz für bipolare Störungen an der Psychiatrischen Klinik der LMU rekrutiert. Es handelte sich ausschließlich um ambulante Patienten. Es fand

zunächst eine Screeningsitzung statt, in der die Diagnose mittels des Strukturierten Klinischen Interviews für DSM-IV (SKID, Wittchen et al. 1997) verifiziert und überprüft wurde, ob der Patient sich in einem freien Intervall der Erkrankung befand. Nach ca. 1 Monat fand dann die eigentliche Studienuntersuchung statt.

### **2.1.2.2 Kontrollprobanden**

Die Rekrutierung der gesunden Probanden geschah durch persönliche Kontakte der Patienten und der Studienleiterin. Es wurden Freunde und Bekannte der Studienteilnehmer und Personal der Psychiatrischen Klinik, die über keinerlei Kenntnisse über die neuropsychologischen Testverfahren verfügten, ausgewählt. Die Parallelisierung der beiden Gruppen erfolgte nach den Variablen Alter, Geschlecht und Schulbildung. Nach informiertem Einverständnis wurde zunächst eine psychiatrische Erkrankung mittels SKID ausgeschlossen. Danach lief die Sitzung standardisiert wie bei den Patienten ab.

### **2.1.3 Stichprobendaten**

In die Studie wurden 75 Patienten mit bipolarer Störung und 42 Kontrollpersonen einbezogen. Eine Patientin wurde nicht in der Analyse berücksichtigt, da sie zwischen Screeninguntersuchung und Studientermin einen depressiven Rückfall erlitten hatte und einen Hamilton-Depressionsscore von mehr als fünf am Tag der neuropsychologischen Untersuchung aufwies. Da sie dadurch ein Ausschlusskriterium der Studie erfüllte, wurde sie aus der Untersuchung herausgenommen. Im Weiteren konzentrieren sich die Analysen deshalb auf insgesamt 74 Patienten.

69% der Patienten litten an einer Bipolar I, 31% an einer Bipolar II Störung. Das durchschnittliche Alter bei Ersterkrankung betrug  $26,51 \pm 10,1$  Jahre. Im Durchschnitt waren die Patienten  $16,7 \pm 10,6$  Jahre erkrankt und hatten in dieser Zeit  $11,6 \pm 15,6$  Episoden durchgemacht. Damit handelte es sich um

eine Patientenstichprobe, die über relativ schwere und chronifizierte Krankheitsverläufe verfügte. Im Gegensatz dazu zeigte sich jedoch, dass die Patienten mit einer mittleren Dauer von  $18,3 \pm 36,8$  (1-240) Monaten seit der letzten Episode sehr lange stabil waren, was sich auch in den niedrigen Werten in den beiden Psychopathologieskalen niederschlug (siehe Tabelle 5).

*Tabelle 5: Demographische Daten der Stichprobe*

	<b>Bipolare Patienten (n=74)</b>	<b>Gesunde Kontrollen (n= 42)</b>	<b>F oder <math>\chi^2</math></b>	<b>p</b>
<b>Alter</b>	42.52 $\pm$ 12.23	43.02 $\pm$ 12.75	.043	.836
<b>Geschlecht</b>	37w/ 37 m	22 w/ 20 m	.016	.805
<b>Schulbildung (in Jahren)</b>	11.64 $\pm$ 1.71	11.67 $\pm$ 1.65	.009	.923
<b>HAMD</b>	1.36 $\pm$ 1.56	0.19 $\pm$ 0.5	22.45	.000
<b>YMRS</b>	1.01 $\pm$ 1,56	0.10 $\pm$ 0.37	16.239	.000
<b>Diagnose</b>				
<b>Bipolar I</b>	51 (69%)			
<b>Bipolar II</b>	23 (31%)			
<b>Ersterkrankungsalter (in Jahren)</b>	26,51 $\pm$ 10,1			
<b>Episodenanzahl</b>	11,6 $\pm$ 15,6			
<b>Erkrankungsdauer (in Jahren)</b>	16,7 $\pm$ 10,6			
<b>freies Intervall (in Monaten)</b>	18,3 $\pm$ 36,8 (1-240)			

Alle teilnehmenden Patienten (93,2%) bis auf fünf (6,8%) nahmen psychotrope Medikamente zur Rezidivprophylaxe ein. Da es sich um ein naturalistisches Studiendesign handelte, lag die Auswahl der Medikamente bei dem behandelnden Arzt.

23 Patienten (31,1%) waren auf eine Monotherapie eingestellt, von denen 11 Lithium einnahmen, 7 mit Lamotrigin behandelt wurden, 1 Patientin auf Oxcarbazepin und 4 auf Valproat eingestellt waren.

Ebenfalls 23 Patienten (31,1%) nahmen eine Doppelprophylaxe ein. Fünf Patienten nahmen dabei Lithium und ein Antiepileptikum, drei Patienten Lithium plus ein atypisches Neuroleptikum und ein Patient Lithium und ein Antidepressivum ein. Fünf Patienten waren auf Valproat und ein atypisches Neuroleptikum eingestellt, vier Patienten auf Lamotrigin plus atypisches Neuroleptikum, drei Patienten auf zwei Antiepileptika und je ein Patient auf Oxcarbazepin und Neuroleptikum bzw. Lamotrigin und Omega 3 Fettsäuren.

21 Patienten (28,4%) benötigten regelmäßig 3 Medikamente, die in der Regel aus 2 Stimmungsstabilisierern (Lithium und ein Antiepileptikum oder zwei Antiepileptika) und einem Neuroleptikum oder einem Antidepressivum bestand, 2 Patienten (2,7%) nahmen vier Medikamente zur Rezidivprophylaxe ein (jeweils zwei Stimmungsstabilisierer, ein Neuroleptikum und ein Antidepressivum).

Insgesamt nahmen 44,6% der Patienten Lithium als Rezidivprophylaxe mit einer mittleren Dosis von  $1034 \pm 337.76$  mg/d (535-1800 mg), 31,1% der Patienten bekamen Valproat in einer mittleren Dosis von  $1339,13 \pm 555,95$  mg/d (500-3000mg). 35,1% der Patienten nahmen Carbamazepin in einer Dosis von  $900 \pm 244.94$  mg/d (600-1200 mg/d) und 35,1% der Patienten Lamotrigin in einer mittleren Dosis von  $230,77 \pm 105,9$  mg/d (50-400 mg/d).

27 Patienten (36,5%) nahmen ein atypisches Neuroleptikum, 17,6% ein Antidepressivum und 5,4% (n=4) ein typisches Neuroleptikum. Kein Patient nahm ein anticholinerg wirksames Medikament oder ein Benzodiazepin ein.

Beide Gruppen unterschieden sich nicht signifikant im Hinblick auf Alter, Geschlecht und Schulbildung (Parallelisierungsvariablen). Die wichtigsten demographischen Variablen sind in Tabelle 5 dargestellt.

Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug  $43.02 \pm 12.75$  Jahre, das der Kontrollpersonen  $42.52 \pm 12.23$  Jahre [ $F(1,114) 0.043, p=.836$ ]. Bei den Patienten betrug der Anteil weiblicher Teilnehmer 50%, bei den gesunden Kontrollprobanden 52% [ $\chi^2: .061, p=.805$ ]. Auch bezüglich der Dauer des Schulbesuchs zeigte sich kein signifikanter Unterschied [ $F(1,114) 0.009, p=.923$ ; siehe Tabelle 5].

Allerdings zeigte sich trotz der relativ strengen Einschlusskriterien hinsichtlich der Stimmungsskalen ein signifikanter Unterschied zwischen bipolaren Patienten und gesunden Probanden [HAMD:  $1.36 \pm 1.56$  vs.  $0.19 \pm 0.5$ ,  $F(1,114) 22.452, p<.000$ , YMRS:  $1.01 \pm 1.56$  vs.  $0.10 \pm 1.45$ ,  $F(1,114) 16.239, p<.000$ ].

## **2.2 Untersuchungsdurchführung**

Nach erfolgter Einverständniserklärung wurden zunächst die demographischen Daten erhoben. Anschließend wurde mittels HAM-D und YMRS eine aktuelle depressive und manische oder hypomane Symptomatik ausgeschlossen. Unmittelbar danach erfolgte die neuropsychologische Testung und abschließend die Blutabnahme.

Die zeitliche Dauer einer solchen Untersuchung umfasste in der Regel zwei bis drei Stunden. Im Folgenden werden die einzelnen Untersuchungsschritte genauer dargestellt.

## **2.3 Testmaterial**

### **2.3.1 Erhebung demographischer Variablen**

Die demographischen Daten wurden mithilfe des Fragebogens „Patient Demographic Information“, der routinemäßig in den Studien der



Spezialambulanz eingesetzt wurde, erhoben. In diesem Fragebogen werden u.a. Fragen zum Familienstand, Schulbildung, beruflichen Leistungsfähigkeit und der Wohnsituation gestellt. Mithilfe der Angaben in diesem Fragebogen wurden Patienten und Kontrollprobanden parallelisiert.

### **2.3.2 Psychopathologische Skalen**

Um eine Konfundierung der Ergebnisse durch psychopathologische Symptome möglichst auszuschließen, wurde vor Beginn der Studie festgelegt, dass sich die Patienten in einem freien Intervall ihrer Erkrankung befinden mussten. Um dies zu gewährleisten, wurden zwei Rating-Skalen verwendet, die das Ausmaß depressiver sowie manischer Symptome operationalisieren.

#### **2.3.2.1 Die Hamilton Depressionsskala (HAMD)**

Die Hamilton Depressionsskala (Hamilton 1967) dient als Fremdbeurteilungsverfahren der Erfassung depressiver Symptome. Anhand einer drei bis fünfstufigen Skala wird die Ausprägung folgender Symptome beurteilt: Depressive Stimmung, Schuldgefühle, Suizidgefährdung, Schlafstörungen (Einschlaf-, Durchschlafstörungen, morgendliches Früherwachen), Beeinträchtigung bei der Arbeit, depressive Verlangsamung, Agitiertheit, Ängste, körperliche Symptome wie Appetitmangel oder Libidoverlust, verstärkte Klagen über Gesundheitszustand, Gewichtsverlust, Krankheitseinsicht, Tagesschwankungen, Nihilismus, Wahn und Zwangssymptome. Die Werte der einzelnen Items werden gewichtet summiert. Personen, die einen Gesamtwert bis 14 Punkte erhalten, werden in der Regel als euthym eingestuft. Bei einem Gesamtwert von 15-20 Punkten spricht man von einer leichten bis mittelschweren Depression. Patienten mit einer schweren Depression erreichen in der Regel einen Gesamtwert über 20.

#### **2.3.2.2 Die Young Mania Rating Scale (YMRS)**

Die Young Mania Rating Scale (Young et al. 1978) dient als Fremdbeurteilungsverfahren der Erfassung manischer bzw. hypomaner

Symptome. Anhand einer jeweils 5-stufigen Skala werden folgende elf Symptomgruppen beurteilt: Gehobene Stimmung, gesteigerte motorische Aktivität/Energie, sexuelles Interesse, Schlaf, Reizbarkeit, Sprechweise, Sprach-/Denkstörung, Inhalte, expansiv-aggressives Verhalten, äußere Erscheinung und Einsicht. Die Werte für die einzelnen Items werden gewichtet summiert. Personen mit einem Gesamtwert von bis zu 12 Punkten werden als euthym eingestuft. Ein Gesamtwert zwischen 13 und 20 Punkten steht für eine hypomane Symptomatik. Ab einem Gesamtwert von 20 wird eine Manie diagnostiziert. Bei einem Wert über 30 spricht man von einer schweren Manie.

### **2.3.3 Neuropsychologische Testbatterie**

Zur Erfassung des allgemeinen kognitiven Profils sowie kognitiver Teilleistungen wurde eine umfassende neuropsychologische Testbatterie eingesetzt. Diese wurde so zusammengestellt, dass sie identisch wie die Testbatterie aufgebaut war, die von der Arbeitsgruppe um Prof. Dr. Robert Yolken von der Universität Baltimore/ USA verwendet wird (vgl. Dickerson et al. 2001; Dickerson et al. 2004a; Dickerson et al. 2004c). Ziel war es, Daten kognitiver Leistungstests deutscher Patienten mit bipolaren Störungen mit Daten bipolarer und schizophrener Patienten von der Arbeitsgruppe um Prof. Yolken zu vergleichen. Für die vorliegende Arbeit wurde deshalb auf die gleiche Testbatterie zurückgegriffen. Folgende standardisierte Messverfahren wurden verwendet:

- Pfadfinder Test (TMT; Reitan 1958) Teil A und B,
- Subtest „Allgemeines Wissen“ aus dem Hamburg Wechsler Intelligenztest für Erwachsene, revidierte Fassung (HAWIE-R; Tewes 1994),
- Subtest „Buchstaben-Zahlen-Folgen“ aus dem Wechsler Intelligenztest für Erwachsene III. (WAIS-III; Wechsler 1991) sowie die
- Repeatable Battery for the Assessment of the Neuropsychological Status (RBANS) Form A (Randolph et al. 1998).

### **2.3.3.1 TMT - Teil A und B**

#### *Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit – TMT Teil A*

Um die kognitive Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und die visuo-motorische Grundgeschwindigkeit zu erfassen, wurde der Trail Making Test Teil A verwendet (Reitan 1958). Dem eigentlichen Test ging ein kurzer Übungsdurchgang voraus. Aufgabe des Probanden ist es, auf einem DIN A4-Blatt willkürlich angeordnete Zahlen (1-25) so schnell wie möglich in aufsteigender Reihenfolge mit einem Bleistift in durchgehender Linie zu verbinden. Als Leistungsparameter gilt der Rohwert der Zeit (in Sekunden), die zur vollständigen Bearbeitung der Aufgabe benötigt wurde.

#### *Exekutive Funktion: Kognitive Flexibilität - TMT Teil B*

Neben der Grundgeschwindigkeit werden im Trail Making Test Teil B (Reitan 1958) die kognitive Flexibilität bzw. Umschaltfähigkeit unter Zeitdruck sowie das Arbeitsgedächtnis überprüft. Auch hier erfolgte vor dem eigentlichen Test ein kurzer Durchgang zur Übung. In diesem Test müssen auf einem DIN A4 Blatt alternierend dreizehn Zahlen (1-13) und zwölf Buchstaben (A-L) in aufsteigender Reihenfolge (1-A-2-B-3-C usw.) so schnell wie möglich mit einer Bleistiftlinie verbunden werden. Als Leistungskriterium wird hier, wie im Trail Making Test Teil A, der Rohwert der Bearbeitungszeit (in Sekunden) gewertet.

### **2.3.3.2 HAWIE-R Subtest „Allgemeines Wissen“**

Zur Beurteilung der abbaustabilen kognitiven Leistung, d.h. des prä-morbiden IQs wurde der HAWIE-R Subtest „Allgemeines Wissen“ (Tewes 1994) herangezogen. Dieser Test zeichnet sich durch äußerst stabile Werte auch im höheren Lebensalter aus (Lezak et al. 2004). Es werden insgesamt 25 Fragen zu allgemeinen Wissensthemen gestellt, die „sich ein Durchschnittsmensch mit durchschnittlichen Bildungsmöglichkeiten aneignen kann“ (Matarazzo 1982). Zwar weist Wechsler darauf hin, dass die Leistung in einem beträchtlichen Maß von Bildung und kulturellen Erfahrungen abhängig ist, jedoch sei sie ebenso ein recht guter Indikator der intellektuellen Kapazitäten, da das allgemeine Wissen

die Aufgeschlossenheit der Person gegenüber der Umwelt widerspiegelt (Tewes 1994).

### **2.3.3.3 WAIS-III Subtest „Buchstaben-Zahlen Folgen“**

Zur Erfassung des Arbeitsgedächtnisses und der Aufmerksamkeitsspanne wurde der Subtest Buchstaben-Zahlen-Folgen (BZF) aus der Wechsler Adult Intelligence Scale III (WAIS-III, Wechsler 1991) verwendet. Bei diesem Test werden dem Probanden Kombinationen von Zahlen und Buchstaben vorgelesen, die nach je drei Durchgängen um eine Ziffer bzw. ein Buchstabe zunehmen. Die vorgelesenen Buchstaben und Ziffern müssen von dem Probanden wiedergegeben werden, indem er zunächst die Zahlen in aufsteigender Reihenfolge und danach die Buchstaben in alphabetischer Reihenfolge wiederholt. Jede Aufgabe besteht aus drei Durchgängen mit Items in gleicher Länge und jeder Durchgang aus einer anderen Buchstaben-Zahlenkombination. Insgesamt besteht der gesamte Test aus sieben Aufgaben. Als Leistungskennwert wird die Anzahl richtiger Durchgänge herangezogen (0-21).

### **2.3.3.4 Repeatable Battery for the Assessment of the Neuropsychological Status (RBANS) Form A**

Die RBANS wurde ursprünglich als Screeninginstrument zur Erkennung der Frühstadien von Demenzen entwickelt (Randolph et al. 1998). Mittlerweile wird sie jedoch auch als alters- und diagnoseübergreifende Screeningbatterie eingesetzt (Lezak et al. 2004).

Sie besteht aus zwei gleichwertigen Versionen (Form A und Form B) für wiederholte Untersuchungen und aus je 12 Untertests, die wiederum zu fünf Indexwerten (Lernen, Visuokonstruktion, Sprachfähigkeit, Aufmerksamkeit und Verzögerter Abruf) und einem Gesamtwert zusammengefasst werden.

Lernen und assoziatives Gedächtnis (Immediate Memory) bestehen aus einer Wortliste und der Wiedergabe einer Geschichte. Die Sprachfähigkeit wird mit den Untertests Benennen und Wortflüssigkeit untersucht. Visuospatiale Fähigkeiten werden mit einer komplexen Figur und einer Modifikation des

Benton Line Orientation Tests getestet, Aufmerksamkeit mit der Zahlenfolge vorwärts und dem Zahlen-Symboltest. Zur Erfassung des verbalen und nonverbalen Gedächtnisses werden die Subtests „Wortliste abrufen“, „Wortliste wiedererkennen“, „Geschichte abrufen“ und „Figur abrufen“ herangezogen (Lezak et al. 2004). Jeder Indexwert wird als Standardwert mit einem Mittelwert von 100 und einer Standardabweichung von 15 dargestellt.

Für die amerikanische Originalfassung liegen Normwerte von 540 gesunden Amerikanern im Alter zwischen 20 und 89 Jahren vor. Die deutsche Version wurde in der psychologischen Abteilung der Psychiatrischen Klinik der LMU unter der Leitung von Professor Engel (Deschl 2001) adaptiert. Im Folgenden werden die Untertests des RBANS beschrieben.

#### *2.3.3.4.1 Subtest „Wortliste lernen“ – Erfassung des verbalen Lernens*

Den Studienteilnehmern wird eine Liste mit zehn Wörtern viermal laut vorgelesen. Die Wörter sind nicht semantisch in Kategorien zusammenfassbar. Nach jedem Durchgang wird der Proband aufgefordert, so viele Wörter wie möglich wiederzugeben. Spätestens nach dem vierten Durchgang sollte die Versuchsperson alle zehn Wörter frei aus dem Gedächtnis reproduzieren können. Als Leistungsparameter wird die Anzahl der reproduzierten Wörter aus allen vier Durchgängen herangezogen (0-40).

#### *2.3.3.4.2 Subtest „Geschichte erinnern“ – Erfassung des assoziativen Gedächtnisses*

Eine aus zwölf Elementen bestehende Geschichte wird vom Versuchsleiter laut vorgelesen. Die Versuchspersonen sollen diese frei und möglichst wörtlich reproduzieren. Dieser Vorgang wird einmal wiederholt. Als Leistungskennwert gilt die Anzahl korrekt wiedergegebener Details beider Durchgänge (0-24).

#### 2.3.3.4.3 *Subtest „Figur abzeichnen“ – Zur Erfassung der Visuellen Analyse und Konstruktion*

Eine aus zehn Teilen bestehende geometrische Figur soll innerhalb von vier Minuten abgezeichnet werden. Für jedes korrekt abgezeichnete Teil kann der Proband je einen Punkt für Lage und Genauigkeit, also maximal zwei Punkte erreichen.

Als Leistungskenngröße wird hier die Gesamtanzahl der erreichten Punkte gewertet (0-20).

#### 2.3.3.4.4 *Subtest „Linien“ – Zur Erfassung der Visuellen Analyse und Konstruktion*

Bei diesem Test, der eine Modifikation des Benton Line Orientation Tests darstellt, sind 13 Linien halbkreisförmig angeordnet. Unterhalb dieser Anordnung werden zwei Linien präsentiert, die identisch mit zwei Linien innerhalb des Halbkreises sind. Die Aufgabe besteht darin, die beiden Linien innerhalb der halbkreisförmigen Anordnung zu identifizieren, welche identisch mit den beiden unteren Linien sind. Insgesamt erfolgen zehn Durchgänge. Als Leistungsparameter gilt die Gesamtanzahl der korrekt identifizierten Linien (0-20).

#### 2.3.3.4.5 *Subtest „Bilder benennen“ – Erfassung der Wortproduktion*

Den Studienteilnehmern werden zehn Abbildungen von Objekten des Alltagslebens präsentiert. Die Probanden müssen diese konkret und richtig benennen. Für den Fall, dass ein Objekt nicht erkannt wird, können semantische Hinweise gegeben werden. Als Leistungskennwert dient die Anzahl der korrekt benannten Gegenstände (0-10).

#### 2.3.3.4.6 *Subtest „Wortflüssigkeit“ – Erfassung der Exekutivfunktion „Semantische Wortflüssigkeit“*

Um die Fähigkeit zur Generierung von Wörtern zu erfassen, wurde die semantische Wortflüssigkeit herangezogen. Die Probanden müssen innerhalb von 60 Sekunden so viele Wörter wie möglich aus einer vorgegebenen

semantischen Kategorie (Obst und Gemüse) generieren. Die semantische Kategorie wurde so gewählt, dass möglichst wenig die Strategien des Wiederabrufens getestet werden, sondern vielmehr der Rückgriff auf semantische Vorräte erfasst wird. Leistungsparameter ist hier die Anzahl semantisch korrekter Wörter.

#### 2.3.3.4.7 *Subtest „Zahlen nachsprechen“ – Erfassung der Aufmerksamkeitsspanne*

Dieser Subtest ist analog dem Subtest „Zahlenspanne vorwärts“ der Wechsler Adult Intelligence Scale (Wechsler 1955). Es wird eine Zahlenreihe vorgelesen, die mit jedem weiteren Durchgang um eine Ziffer an Länge zunimmt (2-9 Ziffern). Die Ziffern sollen unmittelbar nach der Vorgabe in gleicher Reihenfolge wiedergegeben werden. Der Test besteht aus insgesamt acht Zahlenreihen. Falls im ersten Versuch die Zahlenreihe nicht vollständig richtig wiederholt werden konnte, wird eine zweite Zahlenspanne derselben Länge vorgegeben. Wird diese ebenfalls nicht korrekt wiedergegeben, wird der Test beendet. Für jeden erfolgreichen Durchgang werden entweder zwei Punkte (erster Versuch) oder ein Punkt (zweiter Versuch) vergeben. Leistungsparameter ist die erreichte Punktzahl (0-16).

#### 2.3.3.4.8 *Subtest „Zahlensymboltest“- Erfassung der psychomotorischen Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit*

Der Zahlensymboltest der RBANS ist vergleichbar mit dem Digit Symbol Modalities Test (Smith 1973) oder dem Digit Symbol Subtest des WAIS-R (Wechsler 1987). Die Probanden erhalten ein Arbeitsblatt, auf dem die Ziffern 1-9 bestimmten Symbolen zugeordnet sind. Die Aufgabe besteht darin, innerhalb eines bestimmten Zeitlimits (90 Sekunden) unter die Symbole die entsprechenden Ziffern zu notieren. Als Leistungsparameter wird die Anzahl der richtig zugeordneten Ziffern herangezogen (0-89).

#### 2.3.3.4.9 Subtest „Wortliste abrufen“ – Zur Erfassung des verbalen Gedächtnisses

Nach einer Zeitverzögerung (ca. 20 Minuten) erfolgt eine erneute frei aus dem Gedächtnis erfolgende Reproduktion der zehn Wörter, die im Subtest „Wortliste“ erlernt werden sollten. Die Anzahl richtig erinnerter Wörter dient als Leistungskennwert (0-10).

#### 2.3.3.4.10 Subtest „Wortliste wiedererkennen“- Zur Erfassung der Wiedererkennungslleistung

Gleichzeitig mit den zehn Wörtern aus der zuvor erlernten Wortliste werden zehn Distraktoren präsentiert. Die erlernten Wörter müssen korrekt erkannt, die Ablenkungsstimuli zurückgewiesen werden. Als Leistungsparameter gilt hier der Gesamtwert der korrekt erkannten bzw. zurückgewiesenen Elemente (0-20).

#### 2.3.3.4.11 Subtest „Geschichte abrufen“ – Zur Erfassung des verbalen assoziativen Gedächtnisses

Die Geschichte, die im Subtest „Geschichte erinnern“ präsentiert wurde, soll nach einer zeitlichen Verzögerung von ca. 20 Minuten frei reproduziert werden. Die Anzahl der korrekt wiedergegebenen Elemente (0-12) wird als Leistungskennwert herangezogen.

#### 2.3.3.4.12 Subtest „Figur abrufen“ - Zur Erfassung des non-verbalen Gedächtnisses

Die bereits im Subtest „Figur abzeichnen“ präsentierte Figur soll diesmal frei aus dem Gedächtnis reproduziert werden. Der zeitliche Abstand zwischen dem erstmaligen Zeichnen der Figur und der freien Reproduktion beträgt auch hier ungefähr 20 Minuten. Dabei werden für jedes gezeichnete Element wiederum maximal zwei Punkte vergeben, je einer für Lage und Genauigkeit. Die Anzahl erinnerter und korrekt dargestellter Elemente dient als Leistungskennwert (0-20).



### **2.3.4 Laboranalysen**

Nach Beendigung der neuropsychologischen Testbatterie wurde den Teilnehmern der Studie ein EDTA-Röhrchen Blut (2,5 ml) von den an der Studie beteiligten Ärzten (Dr. med. Florian Seemüller, Dr. med. Emanuel Severus) abgenommen, sofort auf Eis gelegt und innerhalb von 15 Minuten zentrifugiert. Das Serum wurde in Eppendorfröhrchen pipettiert und bei -80 Grad Celsius bis zur Analyse gelagert. Nachdem alle Proben abgenommen waren, wurde der Homocysteinplasmaspiegel im hausinternen Labor unter der Leitung von PD Dr. med. Markus Schwarz mittels high-performance liquid chromatography (HPLC) nach einer schon beschriebenen Methode (Feussner et al. 1997; Frick et al. 2003) bestimmt.

## **2.4 Datenerhebung und Auswertung**

### **2.4.1 Datenerhebung**

Die Datenerhebung wurde im Zeitraum von August 2002 bis Juni 2006 in der Psychiatrischen Klinik der LMU durchgeführt. Sowohl die Patienten wie auch die Kontrollprobanden wurden im Raum der Stanley Spezialambulanz für bipolare Störungen untersucht. Alle Untersuchungen wurden von der Verfasserin dieser Arbeit selbständig durchgeführt, die Blutentnahmen wurden von den an dieser Studie beteiligten Ärzten (Dr. med. Florian Seemüller, Dr. med. Emanuel Severus) jeweils nach Beendigung der Testsitzung vorgenommen.

Bei der Durchführung der Tests saßen sich Versuchsleiter und Proband an einem Tisch schräg gegenüber. Eine Testsitzung dauerte in der Regel zwei bis drei Stunden.

### **2.4.2 Testdurchführung**

Die beschriebenen Untersuchungsverfahren kamen bei jedem Probanden, in der in Tabelle 6 aufgeführten Reihenfolge, standardisiert zur Anwendung.

Tabelle 6.: Ablauf der Testsitzung

<b>1. Diagnosestellung und Erhebung dem. Daten</b>	SKID-Interview Demographischer Fragebogen
<b>2. Psychopathologische Skalen</b>	Hamilton Rating Scale Young Mania Rating Scale
<b>3. Neuropsychologische Testung</b>	TMT HAWIE-R: Allg. Wissen Buchstaben Zahlen Folgen RBANS
<b>5. Blutentnahme</b>	

### 2.4.3 Statistische Auswertung

Die Datenauswertung erfolgte mit Hilfe des Programms SPSS 14.0. (SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA).

Zunächst wurden deskriptiv die Gruppenumfänge, die Gruppenmittel und die Standardabweichungen berechnet. Danach wurden die Rohwerte der neuropsychologischen Tests in Z-Werte transformiert. Durch diese Transformation konnten die einzelnen neuropsychologischen Tests zu Domänen zusammengefasst werden, was die statistische Power erhöhte. Um eine Vergleichbarkeit mit den anderen Tests zu erreichen, wurden die Z-Werte des Trail Making Tests Teil A und B mit  $-1$  multipliziert<sup>2</sup>.

<sup>2</sup> Bei den Rohwerten des TMT bedeuten hohe Werte schlechtere Leistungen und umgekehrt. Um eine Vergleichbarkeit mit den anderen eingesetzten Tests zu gewährleisten (bei denen hohe Werte bessere Leistungen bedeuten) wurde eine Multiplikation mit  $-1$  vorgenommen. Somit bedeuten nun einheitlich niedrigere Werte schlechtere Leistungen und vice versa.

Folgende Domänen wurden gebildet:

- Psychomotorische Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit u. -kapazität  
(gebildet aus TMT A, Buchstaben-Zahlen-Folgen, und den Subtests der RBANS Zahlen-Symbol-Test und Zahlenfolgen)
- Verbales Lernen  
(aus den RBANS Subtests Wortliste und Geschichte)
- Visuelle Konstruktion  
(RBANS Figur und Linien)
- Gedächtnis  
(Wortliste erinnern, Wortliste wiedererkennen, Geschichte erinnern, Figur erinnern)
- Exekutive Funktionen  
(Wortflüssigkeit und TMT B)

Als Instrument zum interferenzstatistischen Vergleich zwischen Patienten- und Kontrollgruppe kamen univariate (ANOVA) und multivariate Varianzanalysen (MANOVA) zum Einsatz. Demographische, klinische und neuropsychologische Variablen sowie der Homocysteinplasmaspiegel gingen als abhängige Variablen in das jeweilige Modell ein.

Im Einzelnen wurden folgende Berechnungen durchgeführt:

Die Rohwerte des HAWIE-R Untertests Allgemeines Wissen gingen als abhängige Variable in eine univariate Varianzanalyse mit dem Alter als Kontrollvariable (ANCOVA) ein.

Die Werte der zusammengefassten kognitiven Domänen gingen als abhängige Variablen in eine multivariate Varianzanalyse, in der das Alter kontrolliert wurde, (MANCOVA) ein. Um den Einfluss depressiver bzw. manischer Symptome zu kontrollieren, wurden in einem zweiten Schritt die Skalenwerte der Hamilton Depressionsskala (HAMD) und der Young Manie Ratingskala (YMRS) als Kovariaten in die MANCOVA aufgenommen.

Diese Analyse wurde univariaten Varianzanalysen gegenüber bevorzugt, da durch die hohe Anzahl an Vergleichen, und die dadurch erforderlichen Korrekturen tatsächliche Unterschiede nicht mehr sichtbar wären. Post-hoc Vergleiche der Domänen wurden einer Bonferroni-Korrektur unterzogen.

Auch hier wurde in einem zweiten Schritt der Einfluss psychopathologischer Symptome kontrolliert, indem die Skalenwerte der HAMD und YMRS als Kovariaten aufgenommen wurden.

Nachfolgend wurden die Rohwerte aller Einzeltests in univariaten Varianzanalysen miteinander verglichen, um die genauen Defizite der bipolaren Patienten zu untersuchen. Hier wurde allerdings auf eine Bonferroni Korrektur verzichtet, da diese post-hoc Analyse einen explorativen Charakter hatte.

Um die Größe eines eventuell gefundenen Unterschiedes zwischen den Gruppen darzustellen wurde die Effektstärke  $d$  nach Cohen (1988) berechnet. Nach Cohen stellen Werte ab 0.2 einen kleinen Effekt, Werte ab 0.4 einen mittleren Effekt und Werte ab 0.8 große Effekte dar.

Als Maß für lineare Zusammenhänge zwischen Homocysteinspiegel und kognitiven Leistungsvariablen wurden für beide Gruppen getrennt Korrelationskoeffizienten nach Pearson und Spearman berechnet. Um zu untersuchen, ob neben dem Homocysteinspiegel noch andere Variablen die kognitive Leistungsfähigkeit prädizierten, wurde eine multiple Regression vorgenommen, in die neben dem Hcy-Spiegel klinische und demographische Variablen als unabhängige Prädiktoren aufgenommen wurden, die in der Literatur einen Einfluss auf die kognitive Leistungsfähigkeit zeigen konnten. Als Variablen wurden Alter, Geschlecht, Ersterkrankungsalter, HAMD- und YMRS Gesamtwerte, Anzahl der Medikamente, Einnahme von Neuroleptika und psychotische Symptome in der Vorgeschichte in das Modell mit aufgenommen. Es wurde eine schrittweise Regression berechnet, um die jeweils stärksten Prädiktoren zu bestimmen.

Für alle statistischen Berechnungen wurde das Signifikanzniveau auf 5% festgelegt.

*Tabelle 7: Akronyme und deren Bedeutung*

<u>Akronym</u>	<u>Bedeutung</u>		
<b>F</b>	F-Wert (Varianzanalyse)		
<b>p</b>	Signifikanzniveau	<b>n.s.</b>	Nicht signifikant
		°	Trend mit $p < .1$
		*	Signifikant mit $p < .05$
		**	Signifikant mit $p < .01$
		***	Hoch signifikant mit $p < .001$
<b><math>\chi^2</math></b>	Chi-Quadrat nach Pearson		
<b>M</b>	Mittelwert		
<b>SD</b>	Standardabweichung		
<b>Z</b>	Z-Wert		
<b>d</b>	Effektstärke nach Cohen (1988)	+	Klein ( $.2 < d < .4$ )
		++	Mittel ( $.4 < d < .8$ )
		+++	Groß ( $d > .8$ )

### **3 Ergebnisse**

#### **3.1 Ergebnisse in der neuropsychologischen Testbatterie**

In der prämorbidem Intelligenz, die mit dem HAWIE-R Untertest „Allgemeines Wissen“ geschätzt wurde, zeigt der univariate Vergleich zwischen beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied [Patienten:  $18.99 \pm 3.49$ ; Kontrollprobanden:  $20.12 \pm 2.48$ ;  $F(1,113)=3.384$ ,  $p = .068$ , Tabelle 8], der sich nicht veränderte, wenn man die Depressions- und Manieskalen als Kontrollvariablen einschloss [ $F(1,111)=2,462$ ;  $p=.119$ ], die beide keinen Einfluss auf das Abschneiden zu haben schienen [HAMD:  $F(1,11)=0.56$ ,  $p=.456$ , YMRS:  $F(1,111)= 1.335$ ,  $p=.250$ ].

**Tabelle 8: Kognitive Leistungsparameter (Rohwerte) von Patienten und Kontrollprobanden**

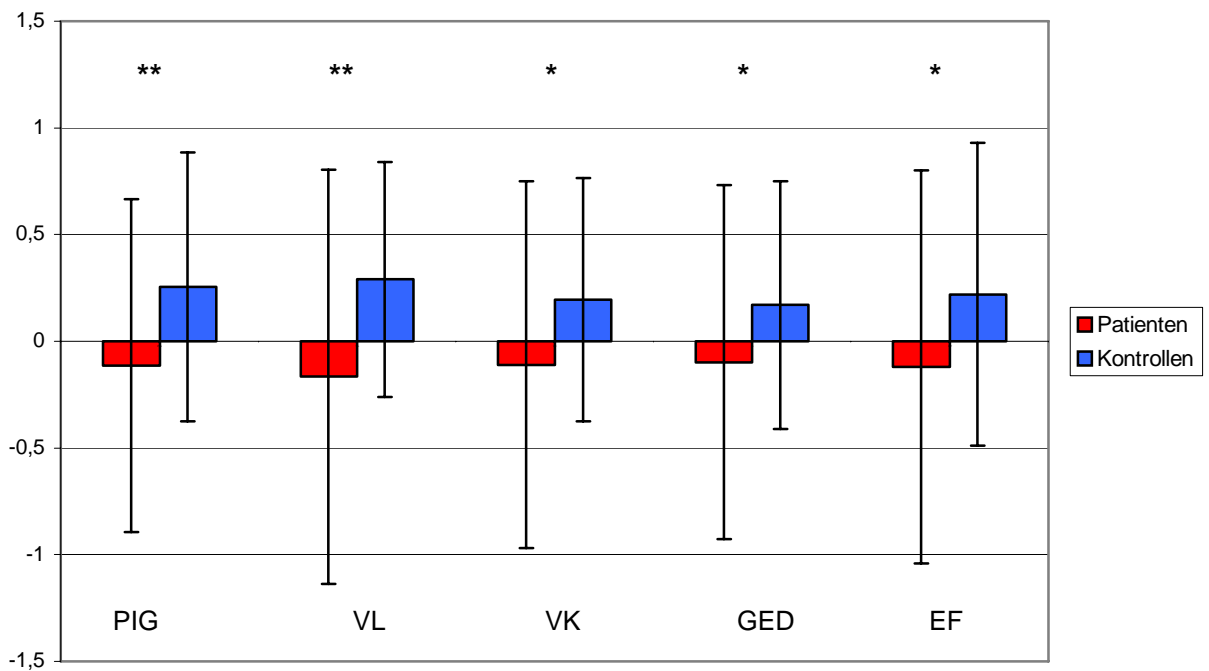
Test	Patienten (n=74)	Kontrollen (n=42)	F <sup>a</sup> (1, 113)	p	d
<b>TMT A</b>	31.09 ± 11.97	27.10 ± 9.81	4.880	.029*	0.36 <sup>+</sup>
<b>TMT B</b>	77.53 ± 40.34	61.12 ± 24.53	7.323	.008**	0.49 <sup>++</sup>
<b>HAWIE-R Allg. Wissen</b>	18.99 ± 3.49	20.12 ± 2.48	3.384	.068°	0.37 <sup>+</sup>
<b>BZF</b>	12.68 ± 3.19	13.62 ± 2.7	2.760	.099°	0.31 <sup>+</sup>
<b>RBANS</b>					
<b>1. Wortliste</b>	31.66 ± 5.69	34.00 ± 3.72	7.191	.008**	0.49 <sup>++</sup>
<b>2. Geschichte</b>	19.69 ± 3.86	21.31 ± 2.41	6.404	.013*	0.50 <sup>++</sup>
<b>3. Figur</b>	18.35 ± 1.97	18.93 ± 1.28	3.238	.075°	0.35 <sup>+</sup>
<b>4. Linien</b>	18.42 ± 2.06	18.95 ± 1.43	2.338	.129	0.30 <sup>+</sup>
<b>5. Bilder benennen</b>	10	10	-	-	
<b>6. Wortflüssigkeit</b>	22.68 ± 5.68	23.95 ± 4.98	1.593	.210	0.24 <sup>+</sup>
<b>7. Zahlenfolgen</b>	11.68 ± 2.41	12.71 ± 2.40	4.967	.028*	0.43 <sup>++</sup>
<b>8. ZST</b>	49.84 ± 11.56	55.62 ± 9.68	9.650	.002**	0.54 <sup>++</sup>
<b>9. Wortliste erinnern</b>	7.28 ± 2.15	7.93 ± 2.02	3.526	.063°	0.31 <sup>+</sup>
<b>10. Wortliste wiedererkennen</b>	19.61 ± 0.96	19.64 ± 0.69	0.082	.775	0.04
<b>11. Geschichte abrufen</b>	9.89 ± 2.46	10.57 ± 1.56	2.926	.090°	0.33 <sup>+</sup>
<b>12. Figur erinnern</b>	15.39 ± 3.61	16.86 ± 2.24	6.322	.013*	.50 <sup>++</sup>

<sup>a</sup> univariate Varianzanalyse mit dem Alter als Kovariate

Die multivariate Varianzanalyse, in die die Domänenwerte psychomotorische Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit (PIG), verbales Lernen (VL), visuelle

Konstruktion (VK), Gedächtnis (GED) und exekutive Funktionen (EF) als abhängige Variablen und das Alter als Kovariate eingingen, zeigte, dass neben dem Alter (Pillai Spur:  $F(5, 109) 6.447 p<.000$ ) auch die Gruppe (Pillai Spur:  $F(5, 109) 2.51, p=.034$ ) einen signifikanten Einfluss auf das Abschneiden in den neuropsychologischen Test hatte. Die post-hoc Analysen zeigten, dass die bipolaren Patienten in allen fünf Domänen signifikant schlechter abschnitten, als die gesunden Kontrollprobanden (siehe Tabelle 9, Abb. 5).

Abb. 5: Z-Werte und Standardabweichungen der kognitiven Domänen bei Patienten und Kontrollprobanden



PIG: Psychomotorische Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit u. -kapazität; VL: Verbales Lernen; VK: Visuokonstruktion, GED: Gedächtnis, EF: Exekutive Funktionen

In einem zweiten Schritt wurden die Depressions- und Manieskalenwerte neben dem Alter als Kontrollvariablen in das Modell mit einbezogen. Durch diesen Schritt zeigte nur noch das Alter einen signifikanten Einfluss auf das Abschneiden in den neuropsychologischen Tests [Pillai Spur:  $F(5, 107) 6.50 p=.000$ ]. Die Unterschiede aufgrund der Gruppenzugehörigkeit zeigten nur noch einen Trend [Pillai Spur:  $F(5, 107) 2.139 p=.066$ ], während weder der Hamilton



Gesamtscore [Pillai Spur: F(5, 107) 1.154 p=.337] noch der YMRS Gesamtscore [Pillai Spur: F(5, 107) 0.239 p=.944] das Ergebnis beeinflusste.

Die trotzdem durchgeführten univariaten post-hoc Analysen zeigten, dass sich außer in den visuellen Konstruktionsfähigkeiten [F(1, 111) 2.701 p=.103], die beiden Gruppen nach wie vor in der psychomotorischen Informationsgeschwindigkeit [F(1, 111) 10.266 p=.002], dem verbalen Lernen [F(1, 111) 5.981 p=.016], im Gedächtnis [F(1, 111) 4.157 p=.044] und in den Exekutivfunktionen [F(1, 111) 5.836 p=.017] signifikant unterschieden. Während das Alter auf alle kognitiven Domänen einen signifikanten Einfluss hatte, war dies weder beim Depressions- noch beim Maniegesamtscore der Fall (Daten hier nicht aufgeführt).

*Tabelle 9: Ergebnisse des post-hoc Vergleichs der multivariaten Varianzanalyse*

<b>Domäne</b>	<b>Patienten Z-Wert (± SD)</b>	<b>Probanden Z-Wert (± SD)</b>	<b>F<sup>a</sup> (1,113)</b>	<b>p</b>	<b>d</b>
<b>Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit</b>	-.144 ± .78	.255 ± .63	9.815	.002**	.56 <sup>++</sup>
<b>Verbales Lernen</b>	-.166 ± .97	.29 ± .55	9.373	.003**	.58 <sup>++</sup>
<b>Visuelle Konstruktion</b>	-.11 ± .86	.195 ± .57	4.706	.032*	.42 <sup>++</sup>
<b>Gedächtnis</b>	-.098 ± .83	.17 ± .58	4.888	.029*	.37 <sup>+</sup>
<b>Exekutive Funktionen</b>	-.12 ± .92	.22 ± .71	5.247	.024*	.41 <sup>++</sup>

<sup>a</sup> multivariate Varianzanalyse mit dem Alter als Kovariate

Post-hoc Analysen der Rohwerte der einzelnen Untertests zeigten, dass die Patienten signifikant schlechter in den Subtests TMT A [F (1, 113) 4.88, p=.029] und B [F (1, 113) 7.323, p=.008], Wortliste lernen [F (1, 113) 7.191, p=.008],

Geschichte lernen [F (1, 113) 6.404,  $p=.013$ ], Zahlenfolgen [F (1, 113) 4.967,  $p=.028$ ], Zahlensymboltest [F (1, 113) 9.650,  $p=.0002$ ] und Figur erinnern [F (1, 113) 6.322,  $p=.013$ ] abschnitten, während sich in den Subtests Buchstaben-Zahlen-Folgen [F (1, 113) 2.760,  $p=.099$ ], Linien erkennen [F (1, 113) 2.338,  $p=.129$ ], Bilder benennen, Wortflüssigkeit [F (1, 113) 1.593,  $p=.210$ ], und Wortliste wiedererkennen [F (1, 113) 0.082,  $p=.775$ ] keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen ergab. Lediglich ein Trend war bei den RBANS Untertests Figur zeichnen [F (1, 113) 3.238,  $p=.075$ ], Wortliste erinnern [F (1, 113) 3.526,  $p=.063$ ] und Geschichte abrufen erkennbar [F (1, 113) 2.926,  $p=.090$ ] (siehe Tabelle 8).

Abb 6: Rohwerte des TMT

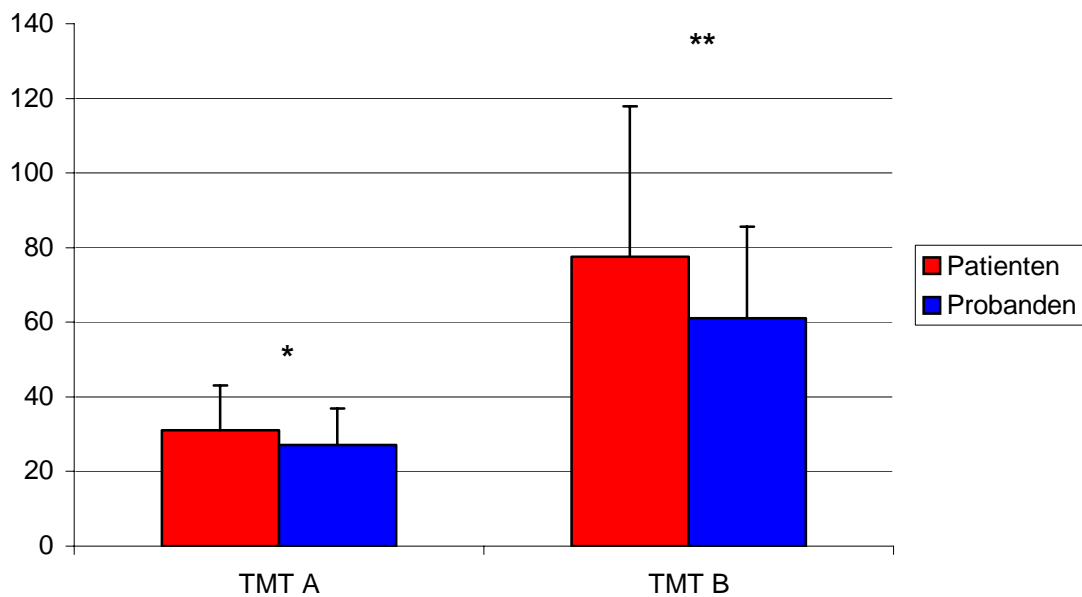


Abb 7: Rohwerte der Subtests Allg. Wissen und BZF

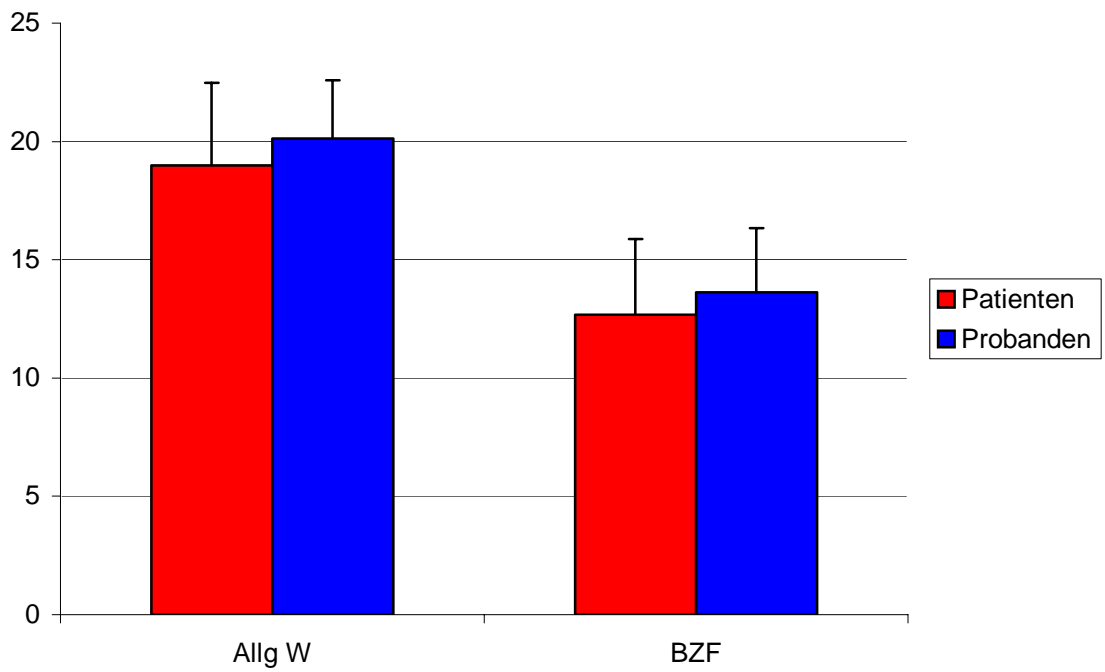


Abbildung 8: Rohwerte der RBANS Untertests I

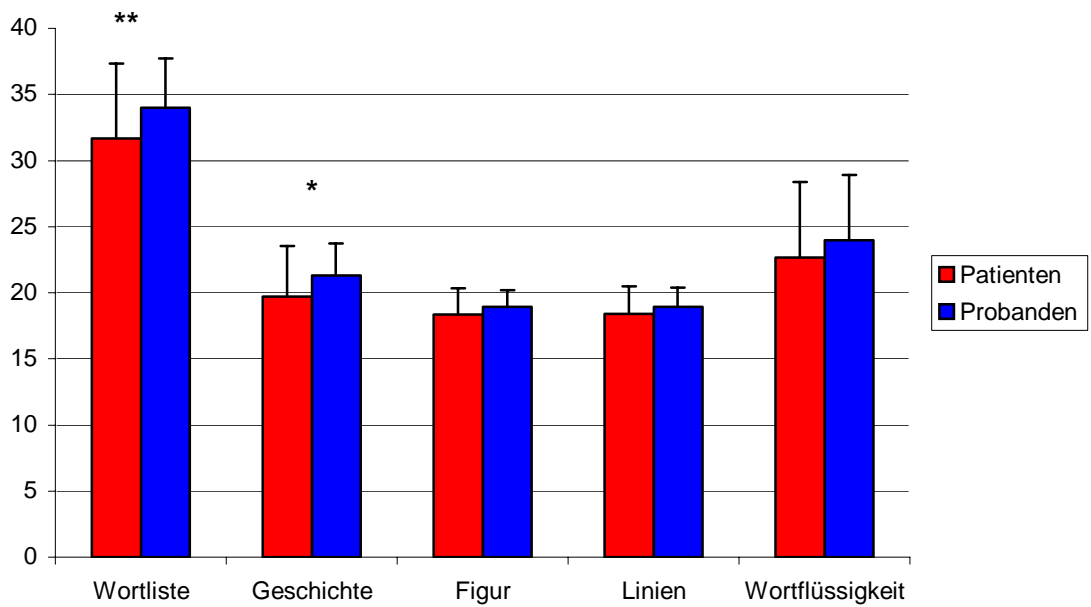


Abb. 9: Rohwerte der RBANS Untertests II

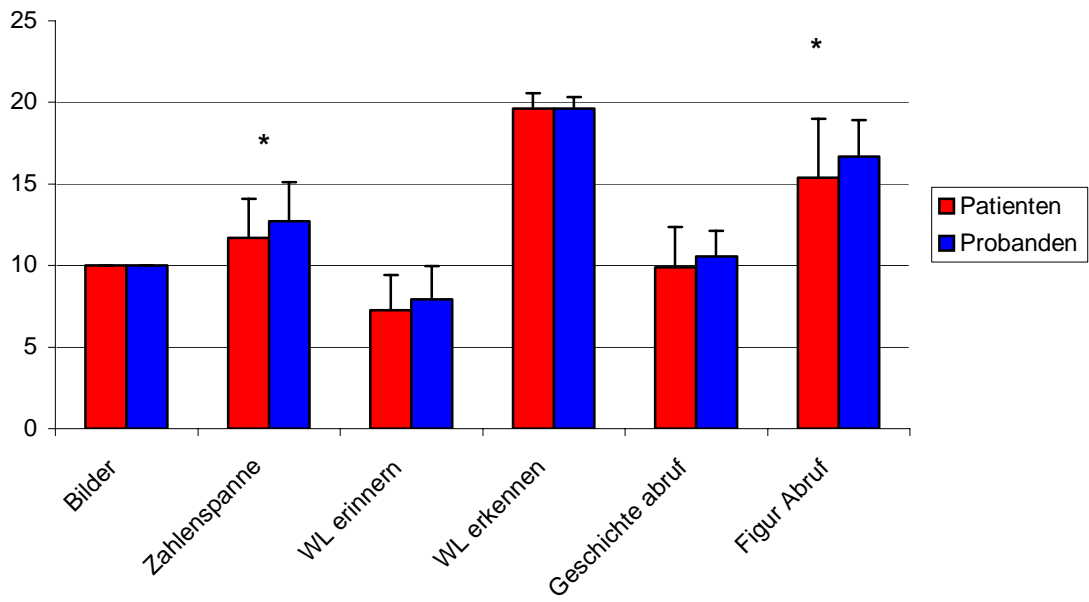
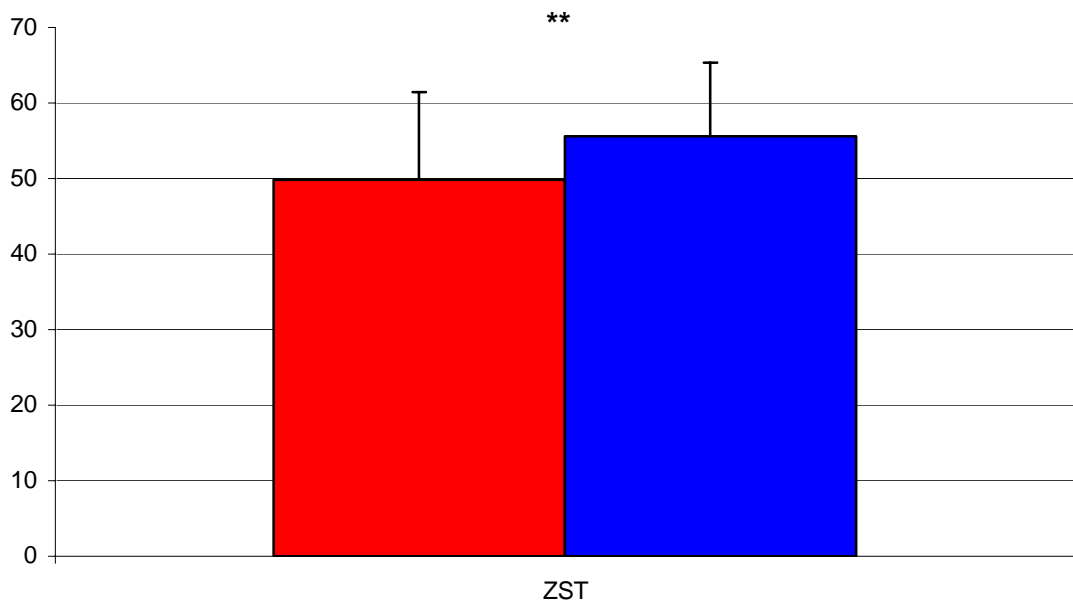


Abb. 10: Rohwert des RBANS Untertests ZST



## 3.2 Assoziation kognitiver Leistungsfähigkeit mit demographischen und klinischen Variablen

Zusätzlich zu der Analyse, inwieweit der Homocysteinspiegel mit den neuropsychologischen Parametern korrelierte, wurde ebenfalls der Zusammenhang mit klinischen und demographischen Variablen untersucht.

### 3.2.1 Patienten

#### 3.2.1.1 Demographische Variablen

Wie zu erwarten war, korrelierte das Alter signifikant mit allen kognitiven Domänen [PIG:  $r=-.414$ ,  $p=.000$ ; VL:  $r=-.298$ ,  $p=.010$ ; VK:  $r=-.331$ ,  $p=.004$ ; GED:  $r=-.413$ ,  $p=.000$ ; EF:  $r=-.349$ ,  $p=.002$ ]. Ältere Patienten schnitten in allen Domänen schlechter ab als jüngere. Dies zeigte sich auch in den einzelnen Untertests, die alle bis auf den Subtest *Linien erkennen* negativ mit dem Alter korrelierten.

Ebenfalls wie zu vermuten war, gab es einen positiven Zusammenhang zwischen der Anzahl der absolvierten Schuljahre und der Leistung in allen kognitiven Domänen [PIG:  $r=.543$ ,  $p=.000$ ; VL:  $r=.444$ ,  $p=.000$ ; VK:  $r=.303$ ,  $p=.009$ ; G:  $r=.457$ ,  $p=.000$ ; EF:  $r=.450$ ,  $p=.000$ ], die sich auch in allen Subtests außer *Figur zeichnen* und *Figur abrufen* wiederholte.

Mit dem Geschlecht korrelierten die Exekutivfunktionen [ $r=-.28$ ,  $p=.002$ ], was besagte, dass Frauen in dieser Domäne besser abschnitten als Männer und auf die bessere Leistung im Subtest *Wortflüssigkeit* zurückzuführen war [ $r=-.383$ ,  $p=.001$ ]. Alle anderen Domänen korrelierten nicht mit dem Geschlecht [PIG:  $r=-.043$ ,  $p=.718$ ; VL:  $r=-.032$ ,  $p=.787$ ; VK:  $r=.093$ ,  $p=.433$ ; G:  $r=-.199$ ,  $p=.090$ ]. In den einzelnen Subtests zeigte sich, dass Frauen besser in den verbalen Tests [*Wortliste lernen*:  $r=-.265$ ,  $p=.022$ ; *Erinnern*:  $r=-.247$ ,  $p=.034$ ; und *wiedererkennen*  $r=-.242$ ,  $p=.038$ ] und im ZST [ $r=-.250$ ,  $p=.032$ ] abschnitten, während Männer ein besseres Allgemeinwissen hatten [Allg. Wissen:  $r=.355$ ,  $p=.002$ ] und auch tendenziell besser im visuospatialen Subtest *Linien erkennen* abschnitten [ $r=.271$ ,  $p=.020$ ].

Da sich der Homocysteinspiegel durch Nikotin oder Koffeingenuss und Übergewicht erhöhen und durch regelmäßigen Sport gesenkt werden kann, wurden die kognitiven Testvariablen auch mit diesen Variablen (BMI, Nikotin, Koffein und Sport) korreliert. Es zeigte sich, dass der Nikotingenuss negativ mit der PIG [ $r=-.275$ ,  $p=.018$ ], und der visuellen Konstruktion [ $r=-.339$ ,  $p=.003$ ] korrelierte. Ein Trend zeigte sich bei den exekutiven Funktionen [ $r=-.197$ ,  $p=.092$ ]. Bei den Rohwerten zeigten sich signifikante Korrelationen bei den Tests TMT B [ $r=.309$ ,  $p=.007$ ], HAWIE-R Subtest Allgemeines Wissen [ $r=-.257$ ,  $p=.027$ ], BZF [ $r=-.254$ ,  $p=.029$ ], und den RBANS Subtests Geschichte lernen [ $r=-.264$ ,  $p=.023$ ], Figur zeichnen [ $r=-.282$ ,  $p=.015$ ], Linien erkennen [ $r=-.245$ ,  $p=.035$ ] und Zahlenspanne [ $r=-.246$ ,  $p=.034$ ]. Ein Trend zeigte sich bei den RBANS Subtests ZST [ $r=-.213$ ,  $p=.068$ ] und Geschichte abrufen [ $r=-.218$ ,  $p=.062$ ]. Damit schnitten die Raucher in diesen Tests schlechter ab als Nichtraucher.

Keinerlei Korrelation zeigte sich zwischen den Testergebnissen in den kognitiven Domänen bzw. Subtests und dem Koffeingenuss, dem BMI und der Intensität der sportlichen Betätigung.

Wie allerdings zu erwarten war, zeigte sich ein signifikanter negativer Zusammenhang zwischen sportlicher Betätigung und BMI [ $r=-.479$ ,  $p=.044$ ].

### **3.3.1.2 Klinische Variablen**

Keinen Zusammenhang der neuropsychologischen Leistung gab es mit den Variablen Diagnose (Bipolar I versus Bipolar II), HAMD und YMRS Gesamtscore, Anzahl der Episoden, Dauer des freien Intervalls, Alter bei Ersterkrankung und psychotische Symptome in der Vorgeschichte.

Die Dauer der Erkrankung zeigte einen signifikant negativen Einfluss auf die Subtests *TMT A* [ $r=.256$ ,  $p=.028$ ], *Wortliste erinnern* [ $r=-.263$ ,  $p=.024$ ] und *Wortliste wiedererkennen* [ $r=-.268$ ,  $p=.021$ ]. Ein negativer Trend wurde sichtbar bei dem Untertest *Wortliste lernen* [ $r=-.202$ ,  $p=.084$ ] und in der Domäne

*Gedächtnis* [ $r=-.216$ ,  $p=.065$ ]. Die anderen Domänen oder Subtests zeigten keine Assoziation zur Erkrankungsdauer.

Die Anzahl der eingenommenen Medikamente korrelierte negativ mit den Domänen *PIG* [ $r=-.294$ ,  $p=.011$ ] und *verbales Lernen* [ $r=-.298$ ,  $p=.010$ ], während nur ein Trend bei der Domäne *Visuelle Konstruktion* zu beobachten war [ $r=-.226$ ,  $p=.053$ ]. Es zeigte sich kein Zusammenhang zwischen der Anzahl der eingenommenen Medikamente und den Domänen *Gedächtnis* [ $r=-.168$ ,  $p=.153$ ] und *exekutive Funktionen* [ $r=-.150$ ,  $p=.202$ ]. In den Subtests zeigten sich signifikant negative Korrelationen mit den Tests *Wortliste lernen* [ $r=-.339$ ,  $p=.003$ ], *Zahlenspanne* [ $r=-.277$ ,  $p=.017$ ], *ZST* [ $r=-.324$ ,  $p=.005$ ] und *Wortliste erinnern* [ $r=-.258$ ,  $p=.026$ ], während es keinen Zusammenhang zu allen anderen Subtests mit der Anzahl der eingenommenen Medikamente gab.

In diesem Zusammenhang zeigte sich ebenfalls ein negativer Einfluss von Neuroleptika auf die kognitiven Domänen *PIG* [ $r=-.234$ ,  $p=.045$ ] und *Verbales Lernen* [ $r=-.245$ ,  $p=.036$ ] und die Subtests *BZF* [ $r=-.232$ ,  $p=.046$ ] und *ZST* [ $r=-.327$ ,  $p=.004$ ]. Trends zeigten sich bei den Subtests *Wortliste lernen* [ $r=-.226$ ,  $p=.053$ ] und *erinnern* [ $r=-.216$ ,  $p=.065$ ], und *Geschichte lernen* [ $r=-.203$ ,  $p=.083$ ]. Keinen Zusammenhang zeigte sich mit allen anderen Domänen oder Subtests.

Lithium korrelierte negativ mit den kognitiven Domänen *PIG* [ $r=-.252$ ,  $p=.031$ ], und den exekutiven Funktionen [ $r=-.252$ ,  $p=.031$ ], was auch bestehen blieb, wenn man das Alter als Kontrollvariable mit einbezog [ $r=-.280$ ,  $p=.020$  bzw.  $r=-.272$ ,  $p=.024$ ]. Die Einnahme von Lamotrigin korrelierte positiv mit der Visuokonstruktion [ $r=.230$ ,  $p=.049$ ] und den exekutiven Funktionen [ $r=.252$ ,  $p=.030$ ], die Einnahme von Antidepressiva negativ mit den Domänen *PIG* [ $r=-.288$ ,  $p=.013$ ] und *Verbales Lernen* [ $r=-.244$ ,  $p=.036$ ]. Kein Einfluss hatte die Einnahme von Valproat oder Carbamazepin auf die kognitive Leistung.

### 3.2.2 Gesunde Kontrollprobanden

#### 3.2.2.1 Demographische Variablen

Wie bei den bipolaren Patienten zeigte sich auch bei den gesunden Kontrollprobanden ein signifikanter Einfluss des Alters auf die Domänen *Verbales Lernen* [ $r=-.517$ ,  $p=.000$ ], *Gedächtnis* [ $r=-.590$ ,  $p=.000$ ] und *Exekutive Funktionen* [ $r=-.330$ ,  $p=.033$ ]. Ein Trend war ersichtlich bei der Domäne *Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit* [ $r=-.302$ ,  $p=.052$ ]. Kein Einfluss hatte das Alter bei der Domäne *Visuelle Konstruktion* [ $r=-.070$ ,  $p=.658$ ].

Wie zu erwarten war, zeigte sich auch bei den gesunden Probanden ein signifikanter Zusammenhang zwischen Dauer der Schulausbildung und allen kognitiven Domänen [PIG:  $r=.34$ ,  $p=.028$ ; VL:  $r=.478$ ,  $p=.001$ ; VK:  $r=.34$ ,  $p=.028$ ; G:  $r=.467$ ,  $p=.002$ ; EF:  $r=.416$ ,  $p=.006$ ].

Das Geschlecht zeigte ebenfalls nur einen signifikanten Zusammenhang mit den *exekutiven Funktionen* [ $r=-.441$ ,  $p=.003$ ] und genau wie bei den Patienten kam dies aufgrund der besseren Leistungen der Frauen in der *Wortflüssigkeit* [ $r=-.446$ ,  $p=.003$ ] zustande. In den einzelnen Tests schnitten die Frauen ebenfalls besser in den Tests *Wortliste lernen* [ $r=-.298$ ,  $p=.055$ ] und *ZST* [ $r=-.445$ ,  $p=.003$ ] ab, während die Männer die Frauen in den Leistungen im *TMT B* [ $r=.324$ ,  $p=.036$ ] und im *allgemeinen Wissen* [ $r=.498$ ,  $p=.001$ ] übertrafen. Während die männlichen Patienten im *Linien erkennen* ebenfalls besser waren als die weiblichen, fanden sich bei den gesunden Probanden in diesem Test keine Unterschiede zwischen den Geschlechtern [ $r=-.137$ ,  $p=.389$ ].

#### 3.2.2.2 Klinische Variablen

Bei den gesunden Probanden zeigte sich, ebenso wie bei den bipolaren Patienten, kein Einfluss der psychopathologischen Skalen HAMD und YMRS auf die untersuchten Domänen.



### 3.3 Homocysteinspiegel

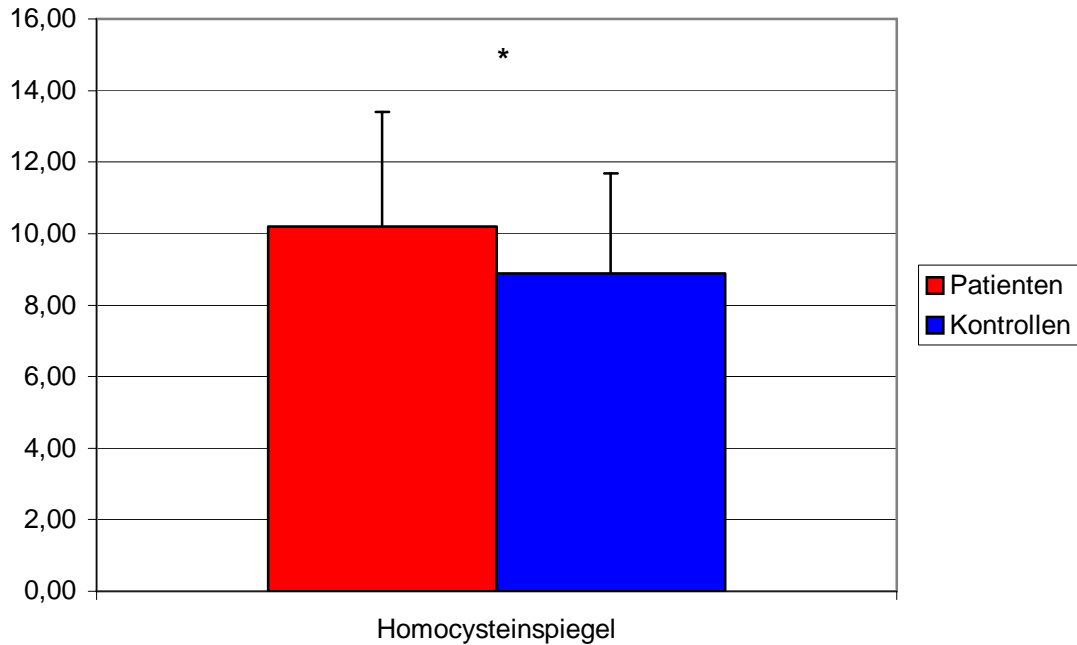
Der Homocysteinspiegel konnte bei 70 Patienten und 41 Kontrollpersonen bestimmt werden. Zwei Patienten weigerten sich, einer Blutentnahme zuzustimmen, bei zwei Patienten kam es zu einer Hämolyse des Blutes, was bei einer Einbeziehung der Werte zu einer Verfälschung der Ergebnisse geführt hätte. Bei einer Probandin konnte kein Homocysteinwert bestimmt werden, da die Menge des abgenommenen Serums nicht ausreichte.

*Tabelle 9: Homocysteinplasmaspiegel in  $\mu\text{mol/l}$  bei Patienten und Kontrollen*

	<b>Frauen</b>	<b>Männer</b>	<b>Gesamtgruppe</b>
<b>Bipolare Patienten (n=70, 35 weibl.)</b>	9.2 $\pm$ 3.4 (Range: 3.8-20.8)	11.1 $\pm$ 2.8 (6.0-17.1)	10.18 $\pm$ 3.2 (3.8-20.8)
<b>Kontrollgruppe (n=41, 21 weibl.)</b>	8.2 $\pm$ 2.2 (5.0-12.3)	9.6 $\pm$ 3.25 (6.4-20.1)	8.88 $\pm$ 2.8 (5.0-20.1)
<b>F</b>	1.61	3.17	4.51
<b>p</b>	.209	.08°	.036*

Die durchschnittlichen Homocysteinplasmaspiegel für bipolare Patienten und gesunde Kontrollprobanden insgesamt und nach Geschlecht getrennt sind in Tabelle 9 und Abb. 10 dargestellt.

Abb 10: Hcy-Plasmaspiegel bei Patienten (n=70) und gesunden Kontrollprobanden (n=41)



Es zeigte sich, dass Patienten mit bipolarer Störung insgesamt signifikant höhere Plasmaspiegel aufwiesen [Patienten:  $10.18 \pm 3.2 \mu\text{mol/l}$  versus Kontrollprobanden:  $8.88 \pm 2.8 \mu\text{mol/l}$ ,  $F(1, 109) 4.51$ ,  $p=.036$ ]. Dieser Unterschied zeigte sich vor allem im Vergleich der beiden männlichen Gruppen [männl. Patienten:  $11.1 \pm 2.8 \mu\text{mol/l}$  versus männl. Kontrollprobanden:  $9.6 \pm 3.25 \mu\text{mol/l}$ ,  $F(1, 109) 3.17$ ,  $p=.08$ ]. Der Homocysteinspiegel unterschied sich nicht signifikant in den weiblichen Untergruppen [weibl. Patienten:  $9.2 \pm 3.4 \mu\text{mol/l}$  versus weibl. Kontrollprobanden:  $8.2 \pm 2.2 \mu\text{mol/l}$ ,  $F(1, 109) 1.61$ ,  $p=.209$ ]. Nimmt man einen Cut-off Wert von  $13 \mu\text{mol/l}$ , um einen erhöhten Hcy-Spiegel zu definieren, lagen 14 von 70 Patienten (20 %) über diesem Wert, während nur 2 von 41 gesunden Probanden darüber lagen (4.9 %). Dieser Unterschied war statistisch signifikant [ $\chi^2: 4.793$ ,  $p=.029$ ]. Bei einem Cut-off Wert von  $15 \mu\text{mol/l}$  lagen 7 von 70 Patienten (10 %) und 1 von 41 Gesunden (2,4 %) über diesem Wert.

### **3.3.1 Korrelation des Hcy-Spiegels mit demographischen und klinischen Variablen**

#### **3.3.1.1 Patienten**

Um den Einfluss verschiedener klinischer wie auch demographischer Variablen auf den Homocysteinspiegel zu bestimmen, wurden Korrelationen nach Pearson und Spearman durchgeführt. Es zeigte sich, dass die Höhe des Homocysteinspiegels mit dem Geschlecht [ $r=.28$ ;  $p=.019$ ], mit dem BMI [ $r=.28$ ;  $p=.047$ ] als auch mit der Anzahl der eingenommenen Medikamente korrelierte [ $\rho=.258$ ;  $p=.031$ ]. Ein Trend zeigte sich bei der Manieskala [ $r=.224$ ;  $p=.062$ ], während es keinen Zusammenhang zwischen Homocysteinspiegel und dem Alter, der Depressionsskala, des Nikotin- oder Kaffeekonsums, der Intensität sportlicher Betätigung oder der Art der eingenommenen Medikamente in dieser Stichprobe zu geben schien (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10: Korrelationskoeffizienten (Pearson's  $r$  bzw. Spearman's  $\rho$ ) und  $p$ -Werte für Homocysteinwert und klinische und demographische Variablen bei bipolaren Patienten ( $n=70$ )

Variablen	$r$	$p$
Alter	-.025	.840
Geschlecht	.280	.019*
Diagnose	-.038	.752
HAMD	.096	.429
YMRS	.224	.062°
Episodenanzahl	-.008	.945
Dauer freies Intervall	-.083	.495
Dauer der Erkrankung	-.045	.711
Psychotische Symptome	-.021	.866
Ersterkrankungsalter	.020	.869
Nikotingenuss	.132	.277
Koffeingenuss	.026	.108
BMI	.280	.047*
Sport	-.074	.722
	<b>Spearman's rho</b>	<b>p</b>
Anzahl der Medikamente	.258	.031*
Antiepileptika	.120	.324
Lithium	.149	.217
Neuroleptika	.182	.131
Atypische Neuroleptika	.171	.158
Typische Neuroleptika	-.014	.910
Antidepressiva	.115	.341

### 3.3.1.2 Gesunde Probanden

Auch bei den Probanden wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen demographischen und klinischen Variablen und Homocysteinspiegel berechnet. Es wurde der Einfluss des Alters, Geschlechts und etwaiger psychopathologischer Symptome auf den Homocysteinspiegel betrachtet. Es zeigte sich, dass nur eine signifikante Korrelation zwischen dem Alter und dem Homocysteinspiegel in die Richtung bestand, dass ältere Probanden höhere Homocysteinspiegel aufwiesen. Weder das Geschlecht noch die psychopathologischen Skalen wiesen einen Zusammenhang mit dem Hcy-Spiegel auf (siehe Tabelle 11).

*Tabelle 11: Korrelationskoeffizienten (Pearson's r) und p-Werte für Homocysteinwert und demographische Variablen bei gesunden Kontrollen (n=41)*

Variablen	r	p
Alter	.491	.001**
Geschlecht	.250	.114
HAMD	.018	.911
YMRS	.006	.969

### 3.3.2 Assoziation kognitiver Leistungsfähigkeit mit dem Homocysteinspiegel

#### 3.3.2.1 Patienten

Der Zusammenhang zwischen Hcy-Spiegel im Plasma und kognitiver Leistungsfähigkeit bei bipolaren Patienten wurde zunächst mit einer Korrelation nach Pearson untersucht. Der Homocysteinspiegel korrelierte signifikant mit den Domänen verbales Lernen und exekutive Funktionen. Ein Trend zeigte sich bei den Domänen Gedächtnis und psychomotorische Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit u.-kapazität. Damit schnitten die

Patienten jeweils umso schlechter in der jeweiligen Domäne ab, je höher ihr Hcy-Spiegel im Plasma war. Kein Zusammenhang schien zwischen Hcy-Spiegel und der visuellen Konstruktion zu bestehen (siehe Tabelle 12).

*Tabelle 12: Korrelationskoeffizienten von Hcy-Spiegel mit kognitiven Domänen bei bipolaren Patienten (n=70)*

<b>Kognitive Domäne</b>	<b>Pearson's r</b>	<b>p</b>
<b>Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit</b>	-.221	.066°
<b>Verbales Lernen</b>	-.343	.004*
<b>Visuelle Konstruktion</b>	-.060	.619
<b>Gedächtnis</b>	-.232	.053°
<b>Exekutive Funktionen</b>	-.291	.014*

Daneben zeigten sich signifikante negative Korrelationen zwischen dem Hcy-Spiegel und den RBANS Subtests Wortliste lernen, Geschichte lernen, Wortflüssigkeit, Wortliste wiedererkennen und Geschichte erinnern. Ein Trend wurde deutlich bei dem Subtest Wortliste erinnern (siehe Tabelle 13). Dies scheint auf einen inversen Zusammenhang zwischen Hcy-Spiegel und der Leistung in verbalen Tests hinzudeuten, d.h. je höher der Hcy-Spiegel, desto schlechter die Leistung in den genannten Tests.

Keine Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen Hcy-Spiegel und kognitiver Leistung ergaben sich bei allen anderen Subtests.

**Tabelle 13:** Korrelationskoeffizienten und p-Werte für Homocysteinspiegel und Rohwerte der neuropsychologischen Tests bei bipolaren Patienten (n=70)

Test	Pearson's r	p
TMT A	.074	.541
TMT B	.201	.096°
HAWIE-R Allg. Wissen	-.209	.083°
BZF	-.200	.098°
RBANS		
1. Wortliste	-.348	.003*
2. Geschichte	-.256	.032*
3. Figur	-.015	.902
4. Linien	-.080	.512
5. Bilder benennen	-	-
6. Wortflüssigkeit	-.302	.011*
7. Zahlenspanne	-.215	.073°
8. ZST	-.184	.127
9. Wortliste erinnern	-.234	.051°
10. Wortliste wiedererkennen	-.250	.037*
11. Geschichte abrufen	-.246	.040*
12. Figur erinnern	.018	.885

Um zu untersuchen, ob lineare Zusammenhänge zwischen dem Homocysteinplasma Spiegel und den kognitiven Leistungsvariablen bestehen, wurde eine multiple Regression mit schrittweisem Einschluss der Variablen vorgenommen. Neben dem Hcy-Spiegel wurden das Alter, das Geschlecht, die Dauer der Erkrankung, das Ersterkrankungsalter, die Episodenanzahl, psychotische Symptome in der Vorgeschichte, HAMD und YMRS Gesamtscores, die Dauer des freien Intervalls, die Anzahl der psychotropen

Medikamente und die Einnahme von Neuroleptika als unabhängige Variablen aufgenommen.

Es zeigte sich, dass das verbale Lernen [ $F(2, 67) 8.570; p=.000$ ], das Gedächtnis [ $F(2, 67) 8.646; p=.000$ ] und die exekutiven Funktionen [ $F(2, 67) 8.524; p=.001$ ] unabhängig von den anderen Variablen von der Höhe des Homocysteinspiegels prädiziert wurden. Während neben diesem das Alter bei den Domänen verbales Lernen und Gedächtnis ebenfalls ein unabhängiger Prädiktor darstellte, erklärte das Ersterkrankungsalter neben dem Hcy-Spiegel das Abschneiden bei den exekutiven Funktionen am besten. Die psychomotorische Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit wurde am besten durch das Alter und die Anzahl der eingenommenen Medikamente prädiziert [ $F(2, 67) 10.807; p=.000$ ], die visuelle Konstruktionsfähigkeit durch das Alter und das Auftreten psychotischer Symptome in der Vorgeschichte [ $F(2, 67) 6.329; p=.003$ ]. Die beiden ausgewählten Prädiktoren erklärten jeweils ca. 20% der Varianz in den Modellen (siehe Tabelle 14). Alle anderen Variablen gingen nicht in die Modelle ein.

Auch wenn man den Nikotinkonsum, den BMI und die verschiedenen Substanzklassen der Psychopharmaka in die Analyse mit einbezog, änderte dies die Ergebnisse nicht.



Tabelle 14: *Eingeschlossene Prädiktoren, Regressionskoeffizienten und R<sup>2</sup> der schrittweisen Regression bei bipolaren Patienten (n=70)*

<b>Kog. Domäne</b>	<b>Prädiktoren</b>	<b>Beta</b>	<b>p</b>	<b>R<sup>2</sup></b>	<b>95% Konfidenzintervall</b>
<b>Verbales Lernen</b>	Hcy-Spiegel	-.350	.002**	0.20	-.171 - -.040
	Alter	-.294	.009**		-.041 - -.006
<b>Gedächtnis</b>	Hcy-Spiegel	-.242	.030*	0.21	-.118 - -.006
	Alter	-.389	.001**		-.042 - -.012
<b>Exekutive Funktionen</b>	Hcy-Spiegel	-.284	.011*	0.20	-.141 - -.019
	Alter bei Ersterkrankung	-.344	.002**		-.050 - -.010
<b>PIG</b>	Alter	-.394	.000**	0.24	-.030 - -.012
	Anzahl der Medikamente	-.274	.012*		-.356 - -.045
<b>Visuelle Konstruktion</b>	Alter	-.360	.002**	0.16	-.042 - -.009
	Psychotische Symptome	-.248	.033*		-.825 - -.036

### 3.3.2.2 Probanden

Wie bei den Patienten wurde ein möglicher Zusammenhang des Hcy-Spiegels mit der kognitiven Leistungsfähigkeit zunächst mit einer Korrelation nach Pearson untersucht.

**Tabelle 15:** Korrelationskoeffizienten und p-Werte für Homocysteinspiegel und Domänenwerte bei gesunden Kontrollen (n=41)

<b>Kognitive Domäne</b>	<b>Pearson's r</b>	<b>p</b>
<b>Informationsverarbeitung</b>	-.068	.672
<b>Verbales Lernen</b>	-.194	.224
<b>Visuelle Konstruktion</b>	.146	.363
<b>Gedächtnis</b>	-.209	.189
<b>Exekutive Funktionen</b>	-.155	.332

Es zeigte sich, dass weder die Domänenwerte noch die Rohwerte der einzelnen Subtests mit dem Hcy-Spiegel korrelierten (siehe Tabellen 15 und 16).

**Tabelle 16:** Korrelationskoeffizienten und p-Werte für Homocysteinspiegel und Rohwerte der neuropsychologischen Tests bei gesunden Kontrollen (n=41)

<b>Test</b>	<b>Pearson's r</b>	<b>p</b>
<b>TMT A</b>	.155	.335
<b>TMT B</b>	.077	.634
<b>HAWIE-R, Allg. Wissen</b>	.225	.158
<b>BZF</b>	.056	.730
<b>RBANS</b>		
<b>1. Wortliste</b>	-.212	.184
<b>2. Geschichte</b>	-.070	.664
<b>3. Figur</b>	.081	.615
<b>4. Linien</b>	.140	.383
<b>5. Bilder benennen</b>	-	-
<b>6. Wortflüssigkeit</b>	-.180	.259
<b>7. Zahlenspanne</b>	.073	.649
<b>8. ZST</b>	-.183	.253
<b>9. Wortliste erinnern</b>	-.240	.131
<b>10. Wortliste wiedererkennen</b>	-.212	.183
<b>11. Geschichte abrufen</b>	-.147	.358
<b>12. Figur abrufen.033</b>	.033	.839

Bei der nachfolgend durchgeführten linearen Regression zeigte sich, dass nur das Alter der Probanden einen signifikanten Einfluss auf alle kognitiven Domänen ausübte, während die Leistung in den exekutiven Funktionen auf das Geschlecht zurückzuführen war (Daten hier nicht dargestellt).

## **4 Diskussion**

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, zum einen die kognitiven Leistungsprofile euthymer bipolarer Patienten mit gesunden Kontrollpersonen zu vergleichen, und zum anderen zu überprüfen, ob ein Zusammenhang zwischen den Ergebnissen in den neuropsychologischen Tests und dem Homocystein Plasmaspiegel bei den Patienten besteht.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Untersuchung vor dem Hintergrund der a priori aufgestellten Hypothesen interpretiert und den Befunden anderer Studien gegenüber gestellt. Dabei werden zunächst die Befunde bezüglich der neuropsychologischen Testbatterie erörtert, und im Anschluss daran die Ergebnisse im Zusammenhang mit den gemessenen Hcy-Plasmaspiegeln diskutiert.

### **4.1 Ergebnisse der neuropsychologischen Testbatterie**

Ein Großteil bisheriger Studien ergab, dass bipolare Patienten auch in euthymen Phasen kognitive Defizite aufweisen, wobei insbesondere das verbale Lernen und Gedächtnis, die Aufmerksamkeit und einige Exekutivfunktionen beeinträchtigt zu sein scheinen (Bearden et al. 2001; Quraishi & Frangou 2002; Robinson et al. 2006). Dementsprechend lauteten die ersten beiden Hypothesen dieser Arbeit, dass erstens die euthymen bipolaren Patienten signifikant schlechtere Leistungen als die gesunden Probanden im verbalen Lernen und Gedächtnis, der Informationsverarbeitung und den erfassten Exekutivfunktionen zeigen sollten und zweitens keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen im prämorbidem IQ und in den Leistungen der visuellen Konstruktion zu finden sein sollten.

Diese Hypothesen wurden durch die vorliegende Arbeit weitgehend bestätigt. Es zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen bipolaren Patienten und gesunden Kontrollprobanden in den Domänen: Psychomotorische Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, verbales Lernen, Gedächtnis und exekutive

Funktionen. Die Patienten schnitten somit in fast allen kognitiven Domänen schlechter ab als die Kontrollprobanden.

Um einen besseren Überblick zu gewährleisten, werden im Folgenden die Ergebnisse nach kognitiven Domänen getrennt diskutiert.

#### **4.1.1 Psychomotorische Informationsverarbeitung**

Übereinstimmend mit Hypothese I, zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen gesunden Kontrollprobanden und bipolaren Patienten in der Domäne *Psychomotorische Informationsverarbeitung* (PIG), die aus den Einzeltests *Trail Making Test A*, *Buchstaben-Zahlen-Folgen* aus der WAIS-III und den Subtests *Zahlen nachsprechen* und *Zahlen-Symboltest* aus der RBANS gebildet wurde. Damit repliziert diese Studie vorhergehende Studien, die ebenfalls ein schlechteres Abschneiden in der Schnelligkeit und der Aufmerksamkeit bei bipolaren Patienten feststellen konnten (Coffman et al. 1990; Albus et al. 1996; Ferrier et al. 1999; Krabbendam et al. 2000; El Badri et al. 2001; Altshuler et al. 2004; Martinez-Aran et al. 2004a; Dickerson et al. 2004b; Martinez-Aran et al. 2004b). Sie steht aber auch im Gegensatz zu einer Reihe von Untersuchungen, die keinen Unterschied in den Aufmerksamkeitsfunktionen zeigen konnten (Sapin et al. 1987; Paradiso et al. 1997; Addington & Addington 1997; van Gorp et al. 1998; Altshuler et al. 2004). Ein möglicher Grund für diese heterogene Studienlage könnten die eingesetzten Testverfahren sein. Die meisten (Coffman et al. 1990; Albus et al. 1996; Ferrier et al. 1999; Martinez-Aran et al. 2004a; Martinez-Aran et al. 2004b), aber nicht alle Studien (van Gorp et al. 1998; Altshuler et al. 2004), die den TMT einsetzten, stellten fest, dass euthyme bipolare Patienten diesen Test deutlich langsamer bearbeiteten als gesunde Kontrollprobanden. Ein ähnliches Ergebnis zeigte sich bei Tests, die die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit mit Hilfe des Zahlensymboltests (El Badri et al. 2001; Dickerson et al. 2004b) oder des „Letter Substitution Tests“ (Ferrier et al. 1999; Krabbendam et al. 2000) untersuchten. Lediglich bei der Aufmerksamkeitsspanne, die gewöhnlich mit der Zahlenfolge vorwärts aus der WAIS/WAIS-R gemessen wurde, zeigen die Untersuchungen keine Defizite der

bipolaren Patienten (Sapin et al. 1987; Hawkins et al. 1997; Martinez-Aran et al. 2004a; Martinez-Aran et al. 2004b).

Übereinstimmend mit der Studienlage zeigten die hier untersuchten Patienten signifikant schlechtere Leistungen als die gesunden Probanden im TMT A und im Zahlensymboltest mit kleinen und mittleren Effektstärken. Dies ist in Übereinstimmung mit der Metaanalyse von Robinson und Kollegen (2006), die ebenfalls mittlere Effektstärken für diese Tests berechneten (TMT A:  $d=0.52$ ; Zahlensymboltest:  $d=0.59$ ).

Es wurden aber auch signifikant schlechtere Leistungen in der Aufmerksamkeitsspanne, die, wie bei den anderen Studien, mit der Zahlenfolge vorwärts gemessen wurde, festgestellt, wobei die Effektstärke allerdings klein war. Dieser Unterschied zu den zitierten Studien mag damit zusammenhängen, dass die bisherigen Untersuchungen meist kleinere Stichproben untersuchten und damit eventuell tatsächlich vorhandene Unterschiede nicht feststellen konnten. Die hier vorgelegte Untersuchung gehört mit 74 untersuchten Patienten und 42 Kontrollprobanden zu den bisher größten in diesem Forschungsgebiet. Lediglich die Studie von Dickerson und Kollegen (2004b) hatte eine größere Fallzahl.

Der letzte Test, der die Domäne *PIG* bildete, war der WAIS-III Subtest *Buchstaben Zahlen Folgen (BZF)*. Bei diesem Test handelt es sich, streng genommen, um einen Test zur Messung des verbalen Arbeitsgedächtnisses (Aster et al. 2006). Die hier vorgelegte Untersuchung konnte keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen feststellen. Dies repliziert Untersuchungen von Albus und Mitarbeitern (1996), Docherty et al. (1996) und Antila et al. (2006), die ebenfalls keine Unterschiede zwischen gesunden Kontrollprobanden und bipolaren Patienten im verbalen Arbeitsgedächtnis fanden. Auch Larson und Mitarbeiter (2005) konnten keine Defizite im Arbeitsgedächtnis feststellen, weder bei euthymen noch manischen Patienten, wobei sie jedoch das Arbeitsgedächtnis ausschließlich mit einem non-verbalen Test (Delayed Response Task aus der CANTAB) untersuchten.

Dazu im Gegensatz stehen Untersuchungen von Martinez-Aran und Kollegen (2004a, 2004b) und Ferrier et al. (1999), in denen euthyme Patienten die Zahlenspanne rückwärts signifikant schlechter bearbeiten konnten, als gesunde Kontrollprobanden. Auch in der Untersuchung von Glahn et al. (2006) schnitten bipolare Patienten in diesem Test schlechter ab als Gesunde, jedoch war nur ein Teil dieser Patienten euthym.

Eine mögliche Erklärung für diese Differenz in den Ergebnissen könnte in der Unterschiedlichkeit der Testverfahren liegen. Der Subtest BZF aus der WAIS-III stellt größere Anforderungen an das Arbeitsgedächtnis als die Zahlenspanne rückwärts, weil schwierigere mentale Manipulationen nötig sind, um die Zahlen bzw. die Buchstaben in die richtige Reihenfolge zu bringen. Möglicherweise ist die Leistung der Patienten nicht schlechter, sondern die der Gesunden nicht deutlich besser. Das heißt, gesunde Probanden wären in der Lage längere Zahlenspannen zu bearbeiten, als bipolare Patienten, aber nicht in der Lage, deutlich längere Buchstaben Zahlen Folgen ohne Fehler zu erstellen, da es sich hierbei um eine deutlich schwierigere mentale Operation handelt. Diese Annahme wäre auch in Übereinstimmung mit dem Ergebnis der hier vorgelegten Studie, die ein schlechteres Abschneiden der Patienten in der Zahlenspanne vorwärts messen konnte.

Bisherige Untersuchungen konnten vor allem die Erkrankungsdauer (Tham et al. 1997; Denicoff et al. 1999) und ein frühes Ersterkrankungsalter (Denicoff et al. 1999; Martinez-Aran et al. 2004a; Martinez-Aran et al. 2004b) mit einem schlechteren Abschneiden in der PIG in Verbindung bringen. Der Einfluss der Medikation auf die Psychomotorik schien dagegen bisher umstritten (Honig et al. 1999; Krabbendam et al. 2000; Donaldson et al. 2003; Bora et al. 2005).

Dagegen zeigt die hier vorgelegte Untersuchung neben dem Alter der Patienten einen starken Einfluss der Menge eingenommener Medikamente auf die PIG. Bei der schrittweisen Regression zeigten diese beiden Variablen den stärksten Zusammenhang mit der Psychomotorik. Daneben zeigten die Einnahme von Neuroleptika, Lithium, Antidepressiva und der Nikotinkonsum ebenfalls signifikante negative Korrelationen mit der PIG. Die Erkrankungsdauer



korrelierte lediglich mit dem TMT A signifikant, während das Ersterkrankungsalter keinen Einfluss auf die Domäne, oder auf einzelne Subtests zu haben schien.

Damit unterstützt die hier vorgelegte Untersuchung Studien (Honig et al. 1999; Donaldson et al. 2003), die einen signifikanten Einfluss der Medikation auf Aufmerksamkeitsleistungen zeigen konnten. Allerdings muss einschränkend hinzugefügt werden, dass durch die Vielzahl an Korrelationsberechnungen möglicherweise falschpositive Ergebnisse zustande gekommen sind.

Daneben wurden in dieser Studie naturalistisch behandelte Patienten untersucht, was den Nachweis eines kausalen Zusammenhanges methodologisch erschwert. Obwohl die Ergebnisse damit realitätsnäher sind, wären kontrollierte Studien in diesem Zusammenhang wünschenswert.

Deshalb sollte der negative Einfluss der verschiedenen Substanzklassen vorsichtig interpretiert werden. Immerhin scheint die Einnahme vieler verschiedener Substanzen die psychomotorische Informationsgeschwindigkeit negativ zu beeinflussen. Während die Polypharmazie mittlerweile eher die Regel als die Ausnahme zu sein scheint (Post et al. 1996; Grunze et al. 2002; Lin et al. 2006), sollten mögliche negative Konsequenzen auf die Kognition beachtet werden.

In der hier vorgelegten Studie gab es keinen Hinweis, dass depressive oder manische Symptome einen Einfluss auf die kognitive Domäne oder aber die ihr zugrundeliegenden Subtest haben könnten. Allerdings waren die Einschlusskriterien mit HAMD und YMRS Gesamtscores von weniger als fünf bezüglich der Psychopathologie relativ streng, so dass der Ausprägungsgrad einzelner Symptome möglicherweise zu gering war, um einen Zusammenhang nachweisen zu können.

Bisher gab es noch keine Untersuchung, die den Einfluss von Nikotinkonsum auf die Kognition bei bipolaren Patienten untersuchte. Aus diesem Grund ist die negative Assoziation mit Nikotin neu.

#### 4.1.2 Verbales Lernen

Wie bei der *Informationsverarbeitung* erzielten die bipolaren Patienten auch in der Domäne verbales Lernen, das aus den RBANS Subtests *Wortliste lernen* und *Geschichte* gebildet wurde, signifikant schlechtere Leistungen als die gesunden Kontrollprobanden. Dabei schnitten die Patienten sowohl in der Wortliste als auch in der Geschichte schlechter ab. Damit repliziert diese Studie frühere Untersuchungen, die ebenfalls Defizite im verbalen Lernen feststellten (Albus et al. 1996; van Gorp et al. 1998; Ferrier et al. 1999; Krabbendam et al. 2000; Cavanagh et al. 2002; Altshuler et al. 2004; Martinez-Aran et al. 2004a; Dickerson et al. 2004b; Martinez-Aran et al. 2004b). Während die Metaanalyse von Robinson und Mitarbeitern (2006) jedoch große Effektstärken für das verbale Lernen berechnen konnten (Cohen's  $d=0.90$ ), lagen sie in der hier vorgelegten Untersuchung lediglich im mittleren Bereich.

Bipolare Patienten scheinen vor allem im Enkodieren verbalen Materials Schwierigkeiten zu haben. Das Material, welches jedoch enkodiert wurde, kann in der Regel auch wieder abgerufen werden (Bearden et al. 2006a; Bearden et al. 2006b). Dies zeigt sich auch in der hier vorgelegten Untersuchung (siehe auch Abschnitt 4.1.4). Während die gesunden Probanden in der Lernphase signifikant mehr Wörter enkodieren konnten, lernten die Patienten weniger Wörter, konnten diese aber bei dem zeitverzögerten Abruf wiederholen. Frangou und Mitarbeiter (2005) machten die exekutive Komponente für das schlechtere Abschneiden im CVLT (Delis et al. 1987) verantwortlich, und auch Deckersbach und Kollegen (2004b; 2005) fanden ausgeprägten Defizite in der Organisation des verbalen Materials (Clustering) bei den Patienten, während sie keine Defizite bei der Lernleistung unorganisierten Materials feststellen konnten. Dabei scheinen bipolare Patienten auch dann nicht in der Lage zu sein, die Wortlisten zu organisieren, wenn ihnen dies explizit vorgegeben wird (Deckersbach et al. 2005; Deckersbach et al. 2006). Bei einer funktionellen PET-Untersuchung der gleichen Arbeitsgruppe zeigte sich in der Patientengruppe eine verminderte Aktivität des dorsolateralen präfrontalen Cortex (DLPFC) und *keine* Zunahme der Aktivität des Hippocampus bei

strukturierten Wortlisten, sondern eine vermehrte Aktivität des linken parahippokampalen Gyrus (Deckersbach et al. 2006). Die Autoren werten dies als Hinweis, dass die verringerte Lern- und Gedächtnisleistung der Patienten nicht nur auf eine Störung im DLPFC zurückzuführen ist, sondern ebenfalls eine Störung im temporalen Gedächtnissystem vorliegt.

Dass der Hippocampus mit dem Enkodieren und der Wiedergabe neuer Inhalte in Zusammenhang steht, ist gut untersucht und bekannt (Lepage et al. 1998; Schacter & Wagner 1999; Greicius et al. 2003). Vor allem scheint er eine zentrale Rolle bei der Erlernung von Beziehungen zwischen unzusammenhängenden Items zu spielen (Eichenbaum 2000). Dagegen scheint der parahippokampale Gyrus vor allem eingesetzt zu werden, wenn isolierte Items enkodiert werden müssen (Davachi & Wagner 2002). Deckersbach und Kollegen (2006) vermuten, dass bipolare Patienten nicht in der Lage sind, kategoriale Hinweise und Zusammenhänge für die Enkodierleistung zu nutzen, sondern statt dessen eine „Item für Item“-Strategie verwenden, da sie aufgrund von funktionellen Störungen im Hippocampus wie auch im DLPFC nicht in der Lage sind, diese Strukturen ausreichend zu nutzen, sondern auf andere Strukturen zurückgreifen müssen.

Die Ergebnisse der hier vorgelegten Studie widersprechen dieser Theorie. Es zeigte sich, dass die bipolaren Patienten sowohl in der unzusammenhängenden Wortliste wie auch in der zusammenhängenden Geschichte deutlich schlechter enkodierten als die gesunden Kontrollprobanden, während sie im freien Abruf dagegen nicht signifikant schlechter abschnitten, sondern sich lediglich ein Trend bei beiden Tests zeigte. Somit kann kein Unterschied zwischen beiden Formen in der Enkodier- bzw. Abrufleistung festgestellt werden. Mögliche Gründe für diesen Unterschied könnten die unterschiedliche Stichprobengrößen bzw. –zusammensetzung, die unterschiedliche Medikation der Patientengruppen oder die unterschiedlichen Testverfahren, die eingesetzt wurden, sein.

Bisherige Untersuchungen haben die Defizite im verbalen Lernen und Gedächtnis mit einer genetischen Disposition (Gourovitch et al. 1999; McIntosh et al. 2005; Kieseppä et al. 2005), subsyndromalen depressiven Symptomen (Ferrier et al. 1999), psychotischen Symptomen in der Vorgeschichte (Martinez-Aran et al. 2004a) bzw. der Krankheitsdauer oder –schwere (Denicoff et al. 1999) oder der Einnahme von Neuroleptika (Donaldson et al. 2003) in Verbindung gebracht.

Die hier vorgelegte Untersuchung hat sich nicht mit Angehörigen oder genetischen Untersuchungen befasst, weshalb die Frage nach einer genetischen Disposition hier nicht beantwortet werden kann. Entgegen der Studien von Ferrier et al. (1999) und Clark et al. (2002) zeigt sich jedoch keinerlei Einfluss von depressiven oder manischen subsyndromalen Symptomen auf das verbale Lernen oder Gedächtnis. Dies mag darin begründet liegen, dass nur bei wenigen Patienten überhaupt Symptome messbar waren. Die Einschlusskriterien für die hier vorgelegte Studie waren sehr streng und Patienten, die teilnahmen, mussten einen HAMD- und YMRS Gesamtscore von unter fünf aufweisen. In vielen bisher durchgeführten Studien wurde die Stabilität der Patienten nicht genau definiert (z.B. Coffman et al. 1990; Ferrier et al. 1999; Clark et al. 2002; Dickerson et al. 2004b), oder die Kriterien für Euthymie etwas weiter gefasst (z.B. Donaldson et al. 2003). Gleichzeitig war die Mehrheit der für diese Studie untersuchten Patienten über einen langen Zeitraum stabil, auch wenn dies keinen Einfluss auf die untersuchten Domänen zu haben schien.

Ebenso wenig zeigt die Studie einen Zusammenhang des verbalen Lernens oder Gedächtnisses mit psychotischen Symptomen oder der Anzahl der Episoden in der Vorgeschichte oder dem Alter bei Ersterkrankung.

Wie im Theorieteil schon dargelegt, hatten die meisten dieser Untersuchungen den CVLT benutzt, der neben der Gedächtnisleistung, eine exekutive Leistung (Clustering) prüft. Möglicherweise haben die klinischen Variablen somit keinen Einfluss auf die Enkodierleistung, sondern auf diese exekutive Funktion, die im CVLT verwendet wird.

Dagegen scheint es auch beim verbalen Lernen einen negativen Zusammenhang mit der Anzahl der eingenommenen Medikamente, mit eingenommenen Antidepressiva und Neuroleptika zu geben und damit Studien von der Arbeitsgruppe um Frangou (Donaldson et al. 2003; Frangou et al. 2005) zu bestätigen, die ebenfalls die Medikation als einen wesentlichen Einflussfaktor auf das verbale Lernen und die exekutiven Funktionen identifizieren konnten.

Allerdings verlieren diese Einflussfaktoren in der schrittweisen Regression ihre Bedeutung und es bleiben lediglich das Alter und der Hcy Plasmaspiegel als signifikante Prädiktoren übrig (siehe Kapitel 4.3.1).

#### **4.1.3 Visuelle Konstruktion**

Die visuelle Konstruktionsfähigkeit wurde aus den RBANS Subtests *Figur abzeichnen* und *Linien erkennen* gebildet. Entgegen der in Hypothese zwei formulierten These, dass bipolare Patienten in dieser kognitiven Domäne nicht schlechter abschneiden als gesunde Probanden, zeigten sich zunächst signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen, die jedoch verschwanden, als subsyndromale Symptome als Kontrollvariablen in die Analyse eingeschlossen wurden. Bei der Analyse der Subtests zeigte sich lediglich ein Trend zu einem schlechteren Abschneiden der Patienten im Abzeichnen der Figur. Es ließen sich keine Unterschiede bei der Linienerkennung feststellen.

Dieses Ergebnis steht im Einklang zu den meisten bisherigen Untersuchungen (van Gorp et al. 1998; Ferrier et al. 1999; Rubinsztein et al. 2000; El Badri et al. 2001; Altshuler et al. 2004; Dickerson et al. 2004b), die keinen Unterschied in den visuospatialen Fähigkeiten zwischen Gesunden und bipolaren Patienten feststellen konnten. Lediglich die Gruppe von Albus (1996) fand schlechtere Leistungen der Patienten in den visuospatialen Fähigkeiten.

Es zeigte sich, dass neben dem Alter psychotische Symptome in der Vorgeschichte den stärksten Einfluss auf die Visuokonstruktion hatten. Dies ist in Übereinstimmung mit den Ergebnissen der Kohrtenuntersuchung von Tiihonen et al. (2005), die feststellte, dass schlechtere Leistungen in der Visuokonstruktion bei noch nicht erkrankten Rekruten mit einem erhöhten

Risiko an psychotischen Störungen zu erkranken assoziiert sind. Auch die Studie von Albus und Mitarbeitern (1996) zeigte ein schlechteres Abschneiden bipolarer Patienten mit psychotischen Symptomen bei visuospatialen Aufgaben und in der Studie von Glahn und Mitarbeitern (2006) zeigten bipolare Patienten mit psychotischen Symptomen ebenfalls ein signifikant schlechteres Abschneiden in einer visuospatialen Arbeitsgedächtnisaufgabe, allerdings waren in dieser Studie nur sechs von 26 bipolaren Patienten euthym.

#### **4.1.4 Gedächtnis**

Die Domäne „Gedächtnis“ setzte sich aus den RBANS Subtests *Wortliste erinnern*, *Wortliste wiedererkennen*, *Geschichte erinnern* und *Figur erinnern* zusammen. Die ersten drei Untertests erfassten somit das explizite verbale Gedächtnis, der Subtest *Figur erinnern* bezog sich auf das implizite nonverbale Gedächtnis.

Übereinstimmend mit Hypothese I, zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den gesunden Probanden und den bipolaren Patienten in dieser Domäne mit einer mittleren Effektstärke. Bei der Analyse der einzelnen Subtests zeigte sich jedoch, dass bipolare Patienten ausschließlich beim freien Abruf der Figur signifikant schlechter abschnitten als die gesunden Probanden. Sowohl beim freien Abruf der Wortliste als auch der Geschichte zeigte sich lediglich ein Trend. Kein Unterschied zwischen den Gruppen war bei der Wiedererkennung der Wortliste feststellbar.

Damit steht die hier vorgelegte Untersuchung im Widerspruch zu den meisten anderen bisherigen Studien, die deutliche Unterschiede zwischen den bipolaren Patienten und gesunden Probanden im verbalen Gedächtnis feststellten (van Gorp et al. 1999; Krabbendam et al. 2000; Cavanagh et al. 2002; Altshuler et al. 2004; Martinez-Aran et al. 2004a; Dickerson et al. 2004b; Martinez-Aran et al. 2004b). Wie allerdings schon in Kapitel 4.1.2 dargelegt, scheint bei bipolaren Patienten weniger die Abrufleistung vermindert zu sein, sondern vor allem die Enkodierleistung. Dies scheint auch den Unterschied in der Metaanalyse von Robinson und Kollegen (2006) zu erklären. Während große Effektstärken in der

Enkodierleistung berechnet wurden ( $d=0.90$ ), kamen die Abruffleistungen nur in einen mittleren Effektstärkebereich ( $d= 0.71-0.73$ ).

Bezüglich des non-verbalen Gedächtnisses stehen die hier dargestellten Ergebnisse in Übereinstimmung mit den meisten bisherigen Studien (Coffman et al. 1990; Addington & Addington 1998; Ferrier et al. 1999; Rubinsztein et al. 2000; El Badri et al. 2001), die signifikante Einbussen im non-verbalen Gedächtnis bei bipolaren Patienten feststellen konnten. Allerdings konnten nicht alle Autoren (van Gorp et al. 1998; Zubieta et al. 2001; Clark et al. 2002) diese Ergebnisse replizieren.

Wie schon in den Abschnitten 1.3.3.4 und 4.1.2 erwähnt, scheint das verbale Gedächtnis einerseits durch genetische Faktoren determiniert zu werden, als sich auch im Verlauf der Erkrankung weiter zu verschlechtern.

Die hier vorgelegte Untersuchung zeigte in der Regressionsanalyse den größten Zusammenhang mit dem Alter der Patienten und dem Hcy-Spiegel auf den in *Abschnitt 4.3.1.* näher eingegangen wird. Die Korrelationsanalysen zeigten signifikante Zusammenhänge des verbalen Gedächtnisses mit dem Geschlecht, und der Dauer der Erkrankung. Die Anzahl der Medikamente und die Einnahme von Neuroleptika korrelierten negativ mit dem Subtest Wortliste erinnern. Alle anderen demographischen oder klinischen Variablen zeigten keinen signifikanten Zusammenhang mit dem Gedächtnis.

Dies steht im Gegensatz zu dem meisten Untersuchungen, die sowohl die Episodenanzahl als auch die Präsenz subsyndromaler Symptome mit schlechteren Leistungen im verbalen Gedächtnis in Verbindung bringen. Vor allem manische Episoden scheinen einen negativen Einfluss auf den freien Abruf verbaler Stimuli zu haben (Robinson & Ferrier 2006). Allerdings sind fast alle Studien zu diesem Thema Querschnittsuntersuchungen und es liegen keine validen Informationen zu den Episoden in der Vorgeschichte vor. Retrospektiv erhobene Krankheitsverläufe bergen die Gefahr, ungenau zu sein und manische Episoden besser zu dokumentieren, da sie häufiger zu stationären Aufnahmen führen (Cavanagh et al. 2002). Daneben könnten, wie weiter oben

schon erwähnt, die geringe Ausprägung der Symptome, bzw. die relativ lange Dauer des freien Intervalls dazu geführt haben, dass sich kein Zusammenhang zwischen dem Gedächtnis und diesen Variablen zeigte.

#### **4.1.5 Exekutive Funktionen**

Die Domäne *Exekutive Funktionen* wurde aus den Subtests *TMT B* und *Wortflüssigkeit* aus der RBANS zusammengesetzt. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen in dieser Domäne, die sich ausschließlich auf das schlechtere Abschneiden der Patienten im TMT B zurückführen ließ.

Ein schlechteres Abschneiden euthymer bipolarer Patienten im TMT B konnten schon andere Studien feststellen (El Badri et al. 2001; Martinez-Aran et al. 2004a). Allerdings konnte in der hier vorgelegten Untersuchung interessanterweise kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen in der semantischen Wortflüssigkeit festgestellt werden, obwohl dieser in der schon weiter oben zitierten Metaanalyse (Robinson et al. 2006) die größte Effektstärke zeigte (Cohen's  $d=1.09$ ). Auch die meisten (Coffman et al. 1990; Albus et al. 1996; Zalla et al. 2004; Martinez-Aran et al. 2004b) aber nicht alle Studien (Krabbendam et al. 2000; Balanza-Martinez et al. 2005) konnten hier Defizite bei bipolaren Patienten diagnostizieren.

Dies mag mit der Art der Aufgabe (Kategorie: Obst und Gemüse) zu tun haben, die in der RBANS leichter zu bearbeiten ist, als beispielsweise im Regensburger Wortflüssigkeitstest (Aschenbrenner et al. 2000), in dem z.B. abwechselnd Kleidung und Blumen genannt werden müssen, und damit wiederum größere Anforderungen an die Probanden stellt, da sie während der Bearbeitung nicht nur Wörter generieren, sondern auch die Kategorien systematisch wechseln müssen.

Im Gegensatz zu den Untersuchungen von Ferrier und Mitarbeitern (1999) und Clark et al. (2002), die Defizite in den exekutiven Funktionen mit noch vorhandenen subsyndromalen depressiven Symptomen begründeten, fand sich ein solcher Einfluss in der hier vorgelegten Untersuchung nicht.



Dagegen zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang mit dem weiblichen Geschlecht. Eine solche Assoziation ist nicht weiter verwunderlich, da allgemein bekannt, dass Frauen in verbalen Tests besser abschneiden als Männer (Halpern 1992; Caplan et al. 1997).

Darüber hinaus zeigten die exekutiven Funktionen lediglich noch einen signifikanten Zusammenhang mit dem Alter und dem Hcy-Spiegel, auf den im Kapitel 4.2.1. noch näher eingegangen wird.

Während die Metaanalyse von Robinson und Kollegen (Robinson et al. 2006) allerdings mittlere und große Effektstärken im verbalen Lernen, im Gedächtnis und in den Exekutivfunktionen feststellen konnte, bewegten sich die Unterschiede zwischen den Gruppen hier im kleinen bis mittleren Effektstärkebereich. Dieser Unterschied mag vor allem durch die Verwendung unterschiedlicher Tests zu erklären sein, möglicherweise aber auch durch die unterschiedlichen Kriterien für Euthymie, die in den Studien festgelegt wurden. Wie bereits dargelegt, wurden bei der hier vorgelegten Untersuchung sehr strenge Kriterien angelegt, was möglicherweise auch den fehlenden Einfluss psychopathologischer Symptome auf die kognitiven Domänen erklärt. Wahrscheinlich liegt dieser Unterschied auch in den unterschiedlichen Fallzahlen der Untersuchungen begründet.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die hier vorgelegte Untersuchung bei euthymen bipolaren Patienten klare Einbussen in der Konzentrationsfähigkeit, der psychomotorischen Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, im Enkodieren verbalen Materials, im impliziten nonverbalen Gedächtnis und in den Exekutivfunktionen gezeigt hat. Wie dargestellt, zeigen auch die meisten anderen Studien Defizite in diesen Bereichen.

Aufgrund dieses Profils ist es vorstellbar, dass die Kerndefizite bei bipolaren Patienten einerseits in den Aufmerksamkeitsleistungen und andererseits in den exekutiven Funktionen zu finden sind.

Wie schon in Kapitel 4.1.2 und 4.1.4 ausführlich dargestellt, sind die verbalen Gedächtnisdefizite wahrscheinlich auf Einbußen in der Enkodierung zurückzuführen. Häufig liegen diesen Einbußen Aufmerksamkeitsdefizite zugrunde (Sturm et al. 2000). Diese Studie hat, wie die meisten anderen Untersuchungen, für die Enkodierleistung verbaler Items Testverfahren verwendet, die seriell präsentiert wurden. Sind Probanden nicht in der Lage, ihre Aufmerksamkeit lange genug zu fokussieren, kann bei solchen Testverfahren die Enkodierleistung vermindert sein. Ferner sind Defizite im zeitverzögerten Abruf die Folge. Dies wurde auch bei den Patienten in dieser Studie beobachtet. Daneben sind die festgestellten Einbußen in den exekutiven Funktionen von den Aufmerksamkeitsleistungen wahrscheinlich weitgehend unabhängig (Sturm et al. 2000).

Störungen in diesen beiden kognitiven Funktionsbereichen wären auch in Übereinstimmung mit den bisher durchgeführten strukturellen und funktionellen Bildgebungsstudien, die veränderte Strukturen und Aktivierungsmuster im präfrontalen Cortex, in der Amygdala, im Hippocampus und im anterioren cingulären Cortex diagnostizierten und dies mit Störungen der Aufmerksamkeit und den exekutiven Funktionen in Verbindung brachten (siehe Kapitel 1.3).

#### **4.2 Zusammenhang zwischen Homocysteinspiegel und demographischen und klinischen Merkmalen in der Patienten- und Probandengruppe**

Die bipolaren Patienten zeigten in dieser Studie signifikant höhere Hcy-Spiegel als die gesunden Probanden, wobei dieser Unterschied insbesondere auf die männlichen Patienten zurückzuführen war. Dies ist in Übereinstimmung mit den Studien aus der israelischen Forschungsgruppe um Belmaker (Applebaum et al. 2004; Osher et al. 2004; Levine et al. 2005), die sowohl bei bipolaren als auch schizophrenen Patienten erhöhte Hcy-Plasmaspiegel feststellen konnten, die vor allem auf die männlichen Patienten zurückzuführen waren. Allerdings scheinen höhere Hcy-Spiegel nicht diagnosespezifisch zu sein. Neben bipolaren Patienten, weisen auch Patienten mit schizophrener Symptomatik

bzw. Depression höhere Hcy-Plasmaspiegel auf (Levine et al. 2005; Bottiglieri 2005).

Der Mittelwert der hier untersuchten Patienten lag deutlich unter dem der Patienten aus Israel. Einerseits mag dies an einer unterschiedlichen Verarbeitung der Proben oder unterschiedlichen Messmethoden liegen, die in den verschiedenen Labors eingesetzt wurden, und die großen Einfluss auf die Ergebnisse haben können (Refsum et al. 2004), andererseits könnte dies auch an unterschiedlichen Lebensstilen in den beiden Ländern liegen (z.B. Ernährungsgewohnheiten, Vitamineinnahme, etc.; Stahl et al. 2005).

Während Studien an gesunden Probanden einen signifikanten Einfluss der Variablen Alter, Geschlecht, Nikotin- oder Koffeingenuss, Übergewicht und verschiedener Medikamente (Refsum et al. 2004) postulieren, konnte bei den hier untersuchten bipolaren Patienten lediglich eine Korrelation des Hcy-Spiegels mit dem Geschlecht, dem Body Mass Index und der Anzahl eingenommener Medikamente festgestellt werden.

Dies bedeutet, dass in dieser Stichprobe vor allem männliche Patienten, Patienten mit Übergewicht und Patienten, die viele Medikamente einnehmen über höhere Hcy-Spiegel verfügten. Kein Einfluss hatte dagegen das Alter, der Nikotin- oder Koffeinkonsum oder die Intensität körperlicher Bewegung. Während z.B. auch die Einnahme von Antiepileptika den Hcy-Spiegel beeinflussen kann (Schwaninger et al. 1999), scheinen die unterschiedlichen Substanzklassen, mit denen die Patienten behandelt wurden, hier keinen Einfluss auf den Hcy-Spiegel ausgeübt zu haben.

Inwieweit der Hcy-Spiegel kausal durch eine genetische Prädisposition, die Einnahme von Psychopharmaka oder den Lebensstil (Alkoholgenuss, Rauchen) beeinflusst wurde, muss hier offen bleiben, da diese Faktoren in der hier vorgelegten Untersuchung nicht alle systematisch untersucht wurden.

Es liegt jedoch eine Untersuchung vor, die zeigen konnte, dass Patienten mit affektiven Störungen signifikant häufiger den A1298C Polymorphismus der

Methylentetrahydrofolatreductase (MTHFR) aufweisen, der mit höheren Hcy-Spiegeln in Verbindung gebracht wird (Reif et al. 2005).

Auch bei den gesunden Kontrollprobanden konnte die erwartete Hypothese, dass der Hcy-Spiegel mit Alter und Geschlecht korreliert, nur teilweise bestätigt werden. Während bei den Patienten der Hcy-Spiegel unabhängig vom Alter zu sein schien, zeigte sich bei den gesunden Probanden zwar die erwartete Korrelation mit dem Alter, allerdings nicht mit dem Geschlecht.

### **4.3 Assoziation des Hcy-Spiegels mit der kognitiven Leistung**

#### **4.3.1 Bipolare Patienten**

Der Hcy-Spiegel stellte in der Gruppe der bipolaren Patienten einen unabhängigen Prädiktor für die kognitiven Domänen verbales Lernen, Gedächtnis und exekutive Funktionen dar. Patienten mit höheren Hcy-Spiegeln erbrachten somit schlechtere Leistungen in diesen kognitiven Funktionsbereichen, unabhängig vom Alter, Geschlecht, Übergewicht, Nikotin und anderer demographischer und klinischer Variablen. Kein Zusammenhang zeigte sich bei den Domänen visuelle Konstruktion und psychomotorische Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit. Damit wurde Hypothese IV zum größten Teil bestätigt. Es ist festzuhalten, dass der Hcy-Spiegel vor allem die Leistung der kognitiven Domänen prädizierte, bei denen die bipolaren Patienten signifikant schlechter als die gesunden Probanden abschnitten.

Diese Arbeit zeigt somit, dass es eine unabhängige Assoziation zwischen einem erhöhten Hcy-Spiegel und einer schlechteren Leistung in den beschriebenen Domänen zu geben scheint. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit Studien an gesunden älteren Menschen, bei denen ebenfalls ein Zusammenhang zwischen Hcy-Spiegel und Gedächtnis und Exekutivfunktionen gefunden wurde (Jensen et al. 1998; Morris et al. 2001; Prins et al. 2002; Sachdev 2004; Lewerin et al. 2005). Allerdings konnten wir keinen Zusammenhang zwischen Hcy-Spiegel und visuellen Konstruktionstests und

Hcy-Spiegel und der PIG feststellen, die zu den robustesten Ergebnissen bei älteren Menschen zählt (z.B. Riggs et al. 1996; Prins et al. 2002; Sachdev et al. 2004). Dies mag damit zusammenhängen, dass die psychotische Symptomatik bzw. die Medikation bei den bipolaren Patienten einen größeren Einfluss auf die Visuokonstruktion bzw. auf die PIG hatte. Eventuell könnte jedoch auch die Höhe des Hcy-Spiegels mit möglichen Defiziten korrelieren, d.h. bestimmte Werte (z.B. 15  $\mu\text{mol/l}$ ) müssten überschritten werden, damit es zu Beeinträchtigungen in diesem Bereich kommt. Möglicherweise kommt es auch auf die Dauer an, die ein erhöhter Hcy-Spiegel im Körper vorhanden sein muss, um die jeweiligen Strukturen zu schädigen.

Bei der hier vorgelegten Untersuchung haben die bipolaren Patienten zwar signifikant höhere Hcy-Spiegel als die Kontrollprobanden, der Mittelwert der Gruppe liegt jedoch noch im Normbereich. Trotzdem zeigte der Hcy-Spiegel eine klare negative Korrelation mit den beschriebenen kognitiven Domänen. Es bleibt also die Frage offen, ob und warum Hcy in einer Konzentration, die noch der Norm entspricht, bei bipolaren Patienten einen negativen Einfluss auf die Kognition haben sollte. 20% der Patienten lagen über einem Cut-off Wert von 13  $\mu\text{mol/l}$ . Es wäre vorstellbar, dass vor allem durch diese Patienten der negative Zusammenhang zwischen den kognitiven Funktionsbereichen und dem Hcy-Spiegel zustande kam.

Eventuell reagiert auch das Gehirn bipolarer Patienten auf potenziell toxische Stoffe sensitiver als das Gesunder, wie es z.B. für Arecolin schon gezeigt wurde (Nurnberger, Jr. et al. 1989). So könnten auch Hcy-Spiegel im moderat erhöhten Bereich (z.B. ab 10  $\mu\text{mol/l}$ ) das Gehirn bipolarer Patienten negativ beeinflussen.

Wie bei Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis (Levine et al. 2006) wird auch die Pathogenese der bipolare Störung mit Störungen des glutamatergen Systems (Clinton & Meador-Woodruff 2004; Kristiansen & Meador-Woodruff 2005) und Apoptose (Benes et al. 2006; Frey et al. 2007) in Verbindung gebracht. Darüber hinaus scheint auch oxidativer Stress, zumindest

in manischen Phasen, eine Rolle bei bipolaren Erkrankungen zu spielen (Frey et al. 2007). Homocystein greift in diese Mechanismen ein und auch wenn es nicht als alleiniger Auslöser diese Prozesse steuert, könnten schon geringe Erhöhungen von Homocystein einen weiteren negativen Effekt auf die Homöostase dieser komplexen Mechanismen haben.

Andererseits könnten auch die Störungen dieser komplexen Vorgänge, die durch die psychiatrischen Erkrankungen hervorgerufen werden, den Methioninstoffwechsel stören, was wiederum zu höheren Hcy-Spiegeln führen könnte. Diese Vermutungen lassen sich durch die hier vorgelegte Untersuchung nicht beantworten und bleiben deshalb spekulativ. Deshalb sollten weiterführende Studien durchgeführt werden, die sich mit dieser Thematik beschäftigen.

Einschränkend muss festgehalten werden, dass der Hcy-Spiegel neben einer möglichen genetischen Prädisposition durch Nikotin, Übergewicht, Medikamente, und schlechte Ernährung negativ beeinflusst werden kann. Dies zeigte sich zum Teil auch in der hier vorgelegten Untersuchung. So korrelierte wie in Abschnitt 4.2 ausführlich dargestellt, der Hcy-Spiegel mit dem BMI, dem Geschlecht und der Anzahl der eingenommenen Psychopharmaka.

Dabei ist durch diese Untersuchung nicht zu klären, ob diese Einflussfaktoren kausal den höheren Hcy-Spiegel bewirken, oder ob möglicherweise auch zusätzliche genetische Prädispositionen hinzukommen.

Es ist jedoch festzuhalten, dass *unabhängig von diesen direkten Einflußfaktoren*, der Hcy-Spiegel ein unabhängiger Prädiktor für die kognitiven Domänen war, bei denen die bipolaren Patienten Defizite aufwiesen. Damit scheint er als möglicher Biomarker interessant, um (eventuell auch sich erst entwickelnde) kognitive Beeinträchtigungen frühzeitig zu erkennen und evtl. auch zu behandeln.

Diese Studie wurde initiiert, um einen möglichen Zusammenhang von Kognition und Hcy-Spiegel zu untersuchen, da, unabhängig vom Lebensstil und

notwendiger Medikation, ein erhöhter Hcy-Spiegel durch eine praktisch nebenwirkungsfreie Vitamintherapie reduziert werden könnte. Bisher sind Behandlungsmethoden für kognitive Störungen bei bipolaren Störungen noch nicht erforscht und eine Behandlung mit Folsäure zeigte sowohl bei älteren gesunden Menschen (Durga et al. 2007) wie auch bei schizophrenen Patienten (Levine et al. 2006) eine Verbesserung kognitiver Leistungen. Darüber hinaus zeigte die Behandlung mit Folsäure sowohl bei schizophrenen (Levine et al. 2006) als auch depressiven Patienten (Coppen & Bailey 2000; Papakostas et al. 2004a; Papakostas et al. 2004b) deutliche Verbesserungen der Psychopathologie.

#### **4.3.2 Gesunde Kontrollprobanden**

Es konnte kein Zusammenhang festgestellt werden zwischen Hcy-Spiegel und kognitiver Leistungsfähigkeit bei der gesunden Kontrollgruppe.

Möglicherweise liegt dies darin begründet, dass nur ca. 5% der gesunden Probanden über einem Cut-off Wert von 13  $\mu\text{mol/l}$  lagen. Eventuell ist jedoch auch die Stichprobengröße zu klein gewesen, um Zusammenhänge zwischen kognitiven Variablen und dem Hcy-Spiegel zu entdecken.

Da die Studien an gesunden Probanden sich hauptsächlich auf ältere Menschen konzentrierten, die oft schon über Jahre höhere Hcy-Spiegel im Plasma aufweisen, könnte auch die Dauer der höheren Spiegel im Blut von Relevanz sein. So zeigten die Studien von McCaddon et al. (2001) und Kado et al. (2005), dass der Hcy-Spiegel kognitive Leistungen 5-7 Jahre später prädizieren kann.

#### **4.4 Einschränkungen der vorgelegten Untersuchung**

Aufgrund des naturalistischen Studiendesigns waren nur fünf Patienten gänzlich unmediziert, alle anderen Patienten wurden mit unterschiedlichen Psychopharmaka behandelt. Deshalb ist nicht feststellbar, ob euthyme bipolare Patienten, die keinerlei Medikation einnehmen, nicht ebenso gut abschneiden

würden wie gesunde Kontrollprobanden. Aus diesem Grund müssten in Zukunft mehr Studien zur kognitiven Leistungsfähigkeit mit unmedizierten Patienten durchgeführt werden. Dies ist jedoch nur schwer durchführbar, da es ethisch nicht zu vertreten ist, Patienten mit dieser schweren Erkrankung eine wirksame Medikation vorzuenthalten. Andererseits kann ein naturalistisches Studiendesign bei dieser Fragestellung von Vorteil sein, da Patienten mit bipolarer Erkrankung mit unterschiedlichen und häufig mehreren Psychopharmaka behandelt werden und so die Realität besser abgebildet wird.

Eine weitere Einschränkung ergibt sich durch die Tatsache, dass der Homocysteinspiegel durch Medikamente, Rauchen, schlechte Ernährung, Alkohol, die Nierenfunktion und Übergewicht verändert werden kann. Obwohl Patienten mit Alkohol- oder Substanzmissbrauch aus dieser Untersuchung ausgeschlossen und Einflussfaktoren wie Übergewicht, Nikotin und, soweit verfügbar, Koffeinkonsum erhoben wurden, konnten nicht alle anderen Einflussfaktoren berücksichtigt werden. Es kann deshalb nicht ausgeschlossen werden, dass diese den Homocysteinspiegel und gleichzeitig die kognitiven Fähigkeiten beeinflusst haben könnten.

Darüber hinaus handelt es sich bei der hier vorgelegten Studie um eine Querschnittuntersuchung. Deshalb kann nicht geklärt werden, ob ein ursächlicher Zusammenhang zwischen dem erhöhten Hcy und den schlechteren Leistungen in den kognitiven Domänen existiert. Ebenso fehlt eine strukturelle Bildgebungsuntersuchung, mit der man feststellen könnte, ob der hier gefundene Zusammenhang durch Läsionen in der weißen Substanz zu erklären ist, oder ob es andere Gründe für diese Assoziation geben könnte. Diese Studie wurde als Pilotstudie geplant, die nicht die ursächliche Verantwortung für die kognitiven Defizite, sondern lediglich eine mögliche Assoziation untersuchen wollte. Aufgrund der Ergebnisse der hier vorgelegten Untersuchung sollten größere Studien folgen, die sich dieser Fragen annehmen müssen.



Da der Hcy-Spiegel relativ kostengünstig und nebenwirkungsarm durch eine Kombination von Folsäure, B6 und B12 gesenkt werden kann, könnten evtl. auch kognitive Defizite verhindert, bzw. gebessert werden. Weitere Untersuchungen müssen dies klären.

Des Weiteren wurden die Folsäure- und Vitamin B12-Spiegel nicht konsequent miterhoben. Es kann deshalb nicht ausgeschlossen werden, dass es sich bei der hier gezeigten Assoziation zwischen Hcy und kognitiven Defiziten lediglich um eine ungenügende Vitaminzufuhr von Folsäure und B12 handelt. Allerdings wurde im Rahmen der Routinelaborbestimmung bei 30% der Patienten ebenfalls die Konzentration dieser Vitamine bestimmt, und sie lagen ausnahmslos im Normbereich. Darüber hinaus zeigten andere Studien in dem Bereich, dass es zwar signifikante negative Korrelationen zwischen dem Hcy-Spiegel und Folat und B12 gibt, allerdings keinen Anhaltspunkt, dass die Vitaminkonzentrationen nicht im Normbereich lagen.

Bezüglich der neuropsychologischen Testbatterie ist einschränkend festzuhalten, dass als Aufmerksamkeitsfunktionen lediglich die psychomotorische Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und die Aufmerksamkeitsspanne untersucht wurden. Um jedoch festzustellen, ob die vorhandenen Einbußen in der Enkodierleistung und im Gedächtnis auf Aufmerksamkeitsdefizite zurückgehen, hätten differenziertere Aufmerksamkeitsleistungen untersucht werden müssen. Dies müssen andere Untersuchungen nun zeigen.

#### **4.5 Perspektiven für die zukünftige Forschung**

Die hier vorgelegte Untersuchung zeigt eine Assoziation des Homocysteinspiegels mit den kognitiven Domänen verbales Lernen, Gedächtnis und Exekutivfunktionen. Damit wäre ein möglicher Biomarker für kognitive Störungen bei bipolaren Patienten aufgezeigt.

Weitere Studien müssten untersuchen, ob ein kausaler Zusammenhang zwischen erhöhtem Hcy-Spiegel und kognitiven Defiziten bei bipolaren Patienten existiert und ob Patienten mit hohem Hcy-Spiegel über Läsionen in der weißen Substanz verfügen.

Darüber hinaus sind Studien wünschenswert, die untersuchen, ob eine Vitaminsupplementierung zu Verbesserungen der Ergebnisse in den kognitiven Domänen führt, die in der hier vorgelegten Untersuchung einen Zusammenhang mit den Hcy-Spiegeln aufwiesen.

## 5 Literaturliste

Abrams R, Redfield J, Taylor MA (1981): Cognitive dysfunction in schizophrenia, affective disorder and organic brain disease. *Br J Psychiatry* 139:190-194.

Addington J, Addington D (1997): Attentional vulnerability indicators in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res* 23:197-204.

Addington J, Addington D (1998): Facial affect recognition and information processing in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res* 32:171-181.

Adler CM, DelBello MP, Jarvis K, Levine A, Adams J, Strakowski SM (2007): Voxel-Based Study of Structural Changes in First-Episode Patients with Bipolar Disorder. *Biol Psychiatry* 61:776-781.

Akiskal HS, Akiskal KK, Lancrenon S, Hantouche EG, Fraud JP, Gury C et al (2006): Validating the bipolar spectrum in the French National EPIDEP Study: Overview of the phenomenology and relative prevalence of its clinical prototypes. *J Affect Disord* 96:197-205.

Akiskal HS, Bourgeois ML, 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. *J Affect Disord* 59 Suppl 1:S5-S30.:S5-S30.

Akiskal HS, Pinto O (1999): The evolving bipolar spectrum. Prototypes I, II, III, and IV. *Psychiatr Clin North Am* 22:517-34, vii.

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 Psychiatr Scand* 94:87-93.

Altshuler LL, 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. *Biol Psychiatry* 48:147-162.

Altshuler LL, Curran JG, Hauser P, Mintz J, Denicoff K, Post R (1995): T2 hyperintensities in bipolar disorder: magnetic resonance imaging comparison and literature meta-analysis. *Am J Psychiatry* 152:1139-1144.

Altshuler LL, Ventura J, van Gorp WG, Green MF, Theberge DC, Mintz J (2004): Neurocognitive function in clinically stable men with bipolar I disorder or schizophrenia and normal control subjects. *Biol Psychiatry* 56:560-569.

Altus WD (1948): The validity of an abbreviated information test used in the army. *J Consult Psychol* 12:270.

American Psychiatric Association (1994): *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition*. Washington DC: American Psychiatric Association.

Amur SG, Shanker G, Cochran JM, Ved HS, Pieringer RA (1986): Correlation between inhibition of myelin basic protein (arginine) methyltransferase by sinefungin and lack of compact myelin formation in cultures of cerebral cells from embryonic mice. *J Neurosci Res* 16:367-376.

Angst J (1980): Verlauf unipolar depressiver, bipolar manisch-depressiver, und schizoaffektiver Erkrankungen und Psychosen. Ergebnisse einer prospektiven Studie. *Fortschr Neurol Psychiatr* 48:3-30.

Angst J (1992): How recurrent and predictable is depressive illness? In Montgomery SA, Rouillon F, eds. *Long-term treatment of depression*. Chichester, New York: Wiley & Sons, 1-13.

Angst J (1998): The emerging epidemiology of hypomania and bipolar II disorder. *J Affect Disord* 50:143-151.

Angst J, Gamma A, Benazzi F, Ajdacic V, Eich D, Rössler W (2003): Toward a re-definition of subthreshold bipolarity: epidemiology and proposed criteria for bipolar-II, minor bipolar disorders and hypomania. *J Affect Disord* 73:133-146.

Applebaum J, Shimon H, Sela BA, Belmaker RH, Levine J (2004): Homocysteine levels in newly admitted schizophrenic patients. *J Psychiatr Res* 38:413-416.

Asarnow RF, Granholm E, Sherman T (1991): Span of apprehension in schizophrenia. In Steinhauer SR, Gruzelier J, Zubin J, eds. *Handbook of*

*schizophrenia, Vol.5: Neuropsychology, Psychophysiology and Information processing*. Amsterdam: Elsevier, 335-370.

Asarnow RF, MacCrimmon DJ (1981): Span of apprehension deficits during the postpsychotic stages of schizophrenia. A replication and extension. *Arch Gen Psychiatry* 38:1006-1011.

Aschenbrenner S, Tucha O, Lange KW (2000): *Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT)*. Göttingen: Hogrefe.

Aster Mv, Neubauer A, Horn R (2006): *Wechsler Intelligenztest für Erwachsene WIE*. Frankfurt/Main: The Psychological Corporation.

Atre-Vaidya N, Taylor MA, Seidenberg M, Reed R, Perrine A, Glick-Oberwise F (1998): Cognitive deficits, psychopathology, and psychosocial functioning in bipolar mood disorder. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 11:120-126.

Baddeley A (1997): *Human memory: Theory and practice*, revised edition ed. Hove: Psychology Press.

Baddeley A, Hitch G (1974): Working memory. In Bower GA, ed. *Recent advances in motivation and learning*, Vol. 8 ed. New York: Academic Press, 47-90.

Balanza-Martinez V, Tabares-Seisdedos R, Selva-Vera G, Martinez-Aran A, Torrent C, Salazar-Fraile J et al (2005): Persistent cognitive dysfunctions in bipolar I disorder and schizophrenic patients: a 3-year follow-up study. *Psychother Psychosom* 74:113-119.

Baldessarini RJ, Tondo L, Hennen J (1999): Treatment delays in bipolar disorders. *Am J Psychiatry* 156:811-812.

Bearden CE, Glahn DC, Monkul ES, Barrett J, Najt P, Kaur S et al (2006a): Sources of declarative memory impairment in bipolar disorder: mnemonic processes and clinical features. *J Psychiatr Res* 40:47-58.

Bearden CE, Glahn DC, Monkul ES, Barrett J, Najt P, Villarreal V et al (2006b): Patterns of memory impairment in bipolar disorder and unipolar major depression. *Psychiatry Res* 142:139-150.

Bearden CE, Hoffman KM, Cannon TD (2001): The neuropsychology and neuroanatomy of bipolar affective disorder: a critical review. *Bipolar Disord* 3:106-150.

Beblo T (2004): Neuropsychologie affektiver Störungen. In Lautenbacher S, Gauggel S, eds. *Neuropsychologie psychischer Störungen*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 177-198.

Beck LH, Bransome ED, Mirsky AF, Rosvold HE, Sarason I (1956): A continuous performance test of brain damage. *J Consult Psychol* 20:343-350.

Benes FM, Matzilevich D, Burke RE, Walsh J (2006): The expression of proapoptosis genes is increased in bipolar disorder, but not in schizophrenia. *Mol Psychiatry* 11:241-251.

Berger M (2004): *Psychische Erkrankungen. Klinik und Therapie*. München: Elsevier Urban & Fischer Verlag.

Bertsch T, Mielke O, Holy S, Zimmer W, Casarin W, Aufenanger J et al (2001): Homocysteine in cerebrovascular disease: an independent risk factor for subcortical vascular encephalopathy. *Clin Chem Lab Med* 39:721-724.

Bianchi R, Calzi F, Savaresi S, Sciarretta-Birolò R, Bellasio R, Tsankova V et al (1999): Biochemical analysis of myelin lipids and proteins in a model of methyl donor pathway deficit: effect of S-adenosylmethionine. *Exp Neurol* 159:258-266.

Blumberg HP, Charney DS, Krystal JH (2002): Frontotemporal neural systems in bipolar disorder. *Semin Clin Neuropsychiatry* 7:243-254.

Blumberg HP, Fredericks C, Wang F, Kalmar JH, Spencer L, Papademetris X et al (2005): Preliminary evidence for persistent abnormalities in amygdala volumes in adolescents and young adults with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 7:570-576.

Blumberg HP, Kaufman J, Martin A, Whiteman R, Zhang JH, Gore JC et al (2003a): Amygdala and hippocampal volumes in adolescents and adults with bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 60:1201-1208.

Blumberg HP, Leung HC, Skudlarski P, Lacadie CM, Fredericks CA, Harris BC et al (2003b): A functional magnetic resonance imaging study of bipolar

disorder: state- and trait-related dysfunction in ventral prefrontal cortices. *Arch Gen Psychiatry* 60:601-609.

Bora E, Vahip S, Gonul AS, Akdeniz F, Alkan M, Ogut M et al (2005): Evidence for theory of mind deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand* 112:110-116.

Botteron KN, Vannier MW, Geller B, Todd RD, Lee BC (1995): Preliminary study of magnetic resonance imaging characteristics in 8- to 16-year-olds with mania. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 34:742-749.

Bottiglieri T (2005): Homocysteine and folate metabolism in depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 29:1103-1112.

Brambilla P, Harenski K, Nicoletti M, Mallinger AG, Frank E, Kupfer DJ et al (2001): Differential effects of age on brain gray matter in bipolar patients and healthy individuals. *Neuropsychobiology* 43:242-247.

Brambilla P, Harenski K, Nicoletti M, Sassi RB, Mallinger AG, Frank E et al (2003): MRI investigation of temporal lobe structures in bipolar patients. *J Psychiatr Res* 37:287-295.

Brand N, Jolles J (1987): Information processing in depression and anxiety. *Psychol Med* 17:145-153.

Bräunig P, Krüger S (2002): Diagnostik. In Deutsche Gesellschaft für Bipolare Störungen e.V., ed. *Weißbuch Bipolare Störungen in Deutschland*. Norderstedt: Deutsche Gesellschaft für Bipolare Störungen e.V., 47-56.

Budge MM, de Jager C, Hogervorst E, Smith AD (2002): Total plasma homocysteine, age, systolic blood pressure, and cognitive performance in older people. *J Am Geriatr Soc* 50:2014-2018.

Bulbena A, Berrios GE (1993): Cognitive function in the affective disorders: a prospective study. *Psychopathology* 26:6-12.

Burgess GC, Shallice T (1996): Bizarre responses, rule detection and frontal lobe lesions. *Cortex* 32:241-259.

Burgess GC, Shallice T (1997): *The Hayling and Brixton Tests* . Bury St. Edmunds: Thames Valley Test Company.

Cannon M, Caspi A, Moffitt TE, Harrington H, Taylor A, Murray RM et al (2002): Evidence for early-childhood, pan-developmental impairment specific to schizophreniform disorder: results from a longitudinal birth cohort. *Arch Gen Psychiatry* 59:449-456.

Caplan PJ, Crawford M, Hyde JS, Richardson JTE (1997): *Gender differences in human cognition* . New York: Oxford University Press.

Cavanagh JT, Van Beck M, Muir W, Blackwood DH (2002): Case-control study of neurocognitive function in euthymic patients with bipolar disorder: an association with mania. *Br J Psychiatry* 180:320-6.:320-326.

Chang K, Karchemskiy A, Barnea-Goraly N, Garrett A, Simeonova DI, Reiss A (2005): Reduced amygdalar gray matter volume in familial pediatric bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 44:565-573.

Clark L, Iversen SD, Goodwin GM (2002): Sustained attention deficit in bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 180:313-319.

Clark L, Kempton MJ, Scarna A, Grasby PM, Goodwin GM (2005): Sustained attention-deficit confirmed in euthymic bipolar disorder but not in first-degree relatives of bipolar patients or euthymic unipolar depression. *Biol Psychiatry* 57:183-187.

Clarke R, Smith AD, Jobst KA, Refsum H, Sutton L, Ueland PM (1998): Folate, vitamin B12, and serum total homocysteine levels in confirmed Alzheimer disease. *Arch Neurol* 55:1449-1455.

Clinton SM, Meador-Woodruff JH (2004): Abnormalities of the NMDA Receptor and Associated Intracellular Molecules in the Thalamus in Schizophrenia and Bipolar Disorder. *Neuropsychopharmacology* 29:1353-1362.

Coffman JA, Bornstein RA, Olson SC, Schwarzkopf SB, Nasrallah HA (1990): Cognitive impairment and cerebral structure by MRI in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 27:1188-1196.

Cohen J (1988): *Statistical power analysis for the behavioral sciences* . Hillsdale, Nj: Lawrence Erlbaum Associates.



- Coppen A, Bailey J (2000): Enhancement of the antidepressant action of fluoxetine by folic acid: a randomised, placebo controlled trial. *J Affect Disord* 60:121-130.
- Craddock N, Jones I (1999): Genetics of bipolar disorder. *J Med Genet* 36:585-594.
- Dalby JT, Williams R (1986): Preserved reading and spelling ability in psychotic disorders. *Psychol Med* 16:171-175.
- Davachi L, Wagner AD (2002): Hippocampal contributions to episodic encoding: insights from relational and item-based learning. *J Neurophysiol* 88:982-990.
- Davis KA, Kwon A, Cardenas VA, Deicken RF (2004): Decreased cortical gray and cerebral white matter in male patients with familial bipolar I disorder. *J Affect Disord* 82:475-485.
- Deckersbach T, Dougherty DD, Savage C, McMurrich S, Fischman AJ, Nierenberg A et al (2006): Impaired recruitment of the dorsolateral prefrontal cortex and hippocampus during encoding in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 59:138-146.
- Deckersbach T, McMurrich S, Ogutha J, Savage CR, Sachs G, Rauch SL (2004a): Characteristics of non-verbal memory impairment in bipolar disorder: the role of encoding strategies. *Psychol Med* 34:823-832.
- Deckersbach T, Savage CR, Reilly-Harrington N, Clark L, Sachs G, Rauch SL (2004b): Episodic memory impairment in bipolar disorder and obsessive-compulsive disorder: the role of memory strategies. *Bipolar Disord* 6:233-244.
- Deckersbach T, Savage CR, Dougherty DD, 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 Disord* 7:166-175.
- Delis D, Kramer JH, Kaplan E, Ober BA (1987): *The California Verbal Learning Test*. New York: Psychological Corporation.
- Denicoff KD, Ali SO, Mirsky AF, Smith-Jackson EE, Leverich GS, Duncan CC et al (1999): Relationship between prior course of illness and neuropsychological functioning in patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 56:67-73.

Deschl S. Differenzierbarkeit primärer und sekundärer Negativsymptomatik anhand neuropsychologischer Testleistungen bei schizophrenen und depressiven Probanden. 2001. Zulassungsarbeit an der Ludwig-Maximilians-Universität München, Institut für Pädagogische Psychologie und Empirische Pädagogik.

Dickerson F, Boronow JJ, Stallings C, Origoni AE, Cole SK, Yolken RH (2004a): Cognitive functioning in schizophrenia and bipolar disorder: comparison of performance on the Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status. *Psychiatry Res* 129:45-53.

Dickerson FB, Boronow JJ, Stallings C, Origoni AE, Cole S, Krivogorsky B et al (2004b): Infection with herpes simplex virus type 1 is associated with cognitive deficits in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 55:588-593.

Dickerson FB, Boronow JJ, Stallings CR, Origoni AE, Cole S, Yolken RH (2004c): Association between cognitive functioning and employment status of persons with bipolar disorder. *Psychiatr Serv* 55:54-58.

Dickerson FB, Sommerville J, Origoni AE, Ringel NB, Parente F (2001): Outpatients with schizophrenia and bipolar I disorder: Do they differ in their cognitive and social functioning? *Psychiatry Res* 102:21-27.

Dixon T, Kravariti E, Frith C, Murray RM, McGuire PK (2004): Effect of symptoms on executive function in bipolar illness. *Psychol Med* 34:811-821.

Docherty NM, Hawkins KA, Hoffman RE, Quinlan DM, Rakfeldt J, Sledge WH (1996): Working memory, attention, and communication disturbances in schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 105:212-219.

Donaldson S, Goldstein LH, Landau S, Raymond 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. *J Clin Psychiatry* 64:86-93.

Dufouil C, Alperovitch A, Ducros V, Tzourio C (2003): Homocysteine, white matter hyperintensities, and cognition in healthy elderly people. *Ann Neurol* 53:214-221.

Dupont RM, Jernigan TL, Gillin JC, Butters N, Delis DC, Hesselink JR (1987): Subcortical signal hyperintensities in bipolar patients detected by MRI. *Psychiatry Res* 21:357-358.

Dupont RM, Jernigan TL, 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. *Arch Gen Psychiatry* 52:747-755.

Durga J, Van Boxtel MP, Schouten EG, Kok FJ, Jolles J, Katan MB et al (2007): Effect of 3-year folic acid supplementation on cognitive function in older adults in the FACIT trial: a randomised, double blind, controlled trial. *Lancet* 369:208-216.

Duthie SJ, Whalley LJ, Collins AR, Leaper S, Berger K, Deary IJ (2002): Homocysteine, B vitamin status, and cognitive function in the elderly. *Am J Clin Nutr* 75:908-913.

Eichenbaum H (2000): A cortical-hippocampal system for declarative memory. *Nat Rev Neurosci* 1:41-50.

El Badri SM, Ashton CH, Moore PB, Marsh VR, Ferrier IN (2001): Electrophysiological and cognitive function in young euthymic patients with bipolar affective disorder. *Bipolar Disord* 3:79-87.

Elias MF, Robbins MA, Budge MM, Elias PK, Brennan SL, Johnston C et al (2006): Homocysteine, folate, and vitamins B6 and B12 blood levels in relation to cognitive performance: the Maine-Syracuse study. *Psychosom Med* 68:547-554.

Elliott R, Sahakian BJ, McKay AP, Herrod JJ, Robbins TW, Paykel ES (1996): Neuropsychological impairments in unipolar depression: the influence of perceived failure on subsequent performance. *Psychol Med* 26:975-989.

Fassbender K, Mielke O, Bertsch T, Nafe B, Froschen S, Hennerici M (1999): Homocysteine in cerebral macroangiography and microangiopathy. *Lancet* 353:1586-1587.

Ferrier IN, Stanton BR, Kelly TP, Scott J (1999): Neuropsychological function in euthymic patients with bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 175:246-51.:246-251.

Feussner A, Rolinski B, Weiss N, Deufel T, Wolfram G, Roscher AA (1997): Determination of total homocysteine in human plasma by isocratic high-performance liquid chromatography. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 35:687-691.

Figiel GS, Krishnan KR, Rao VP, Doraiswamy M, Ellinwood EH, Jr., Nemeroff CB et al (1991): Subcortical hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: a comparison of normal and bipolar subjects. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 3:18-22.

Fischer P, Zehetmayer S, Bauer K, Huber K, Jungwirth S, Tragl KH (2006): Relation between vascular risk factors and cognition at age 75. *Acta Neurol Scand* 114:84-90.

Fleming K, Green MF (1995): Backward masking performance during and after manic episodes. *J Abnorm Psychol* 104:63-68.

Frangou S (2005): The Maudsley Bipolar Disorder Project. *Epilepsia* 46 Suppl 4:19-25.:19-25.

Frangou S, Dakhil N, Landau S, Kumari V (2006): Fronto-temporal function may distinguish bipolar disorder from schizophrenia. *Bipolar Disord* 8:47-55.

Frangou S, Donaldson S, Hadjulis M, Landau S, Goldstein LH (2005): The Maudsley Bipolar Disorder Project: executive dysfunction in bipolar disorder I and its clinical correlates. *Biol Psychiatry* 58:859-864.

Frey BN, Andreatza AC, Kunz M, Gomes FA, Quevedo J, Salvador M et al (2007): Increased oxidative stress and DNA damage in bipolar disorder: a twin-case report. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 31:283-285.

Frick B, Schrocksnadel K, Neurauder G, Wirleitner B, Artner-Dworzak E, Fuchs D (2003): Rapid measurement of total plasma homocysteine by HPLC. *Clin Chim Acta* 331:19-23.

Gilvarry CM, Russell A, Jones P, Sham P, Hemsley D, Murray RM (2001): Verbal fluency in patients with schizophrenia and affective psychoses and their first-degree relatives. *Psychol Med* 31:695-704.

Glahn DC, Bearden CE, Cakir S, Barrett JA, Najt P, Serap ME et al (2006): Differential working memory impairment in bipolar disorder and schizophrenia: effects of lifetime history of psychosis. *Bipolar Disord* 8:117-123.

Glahn DC, Bearden CE, Niendam TA, Escamilla MA (2004): The feasibility of neuropsychological endophenotypes in the search for genes associated with bipolar affective disorder. *Bipolar Disord* 6:171-182.

Goodwin F, Jamison KR (1990): *Manic-depressive illness*. New York: Oxford University Press.

Gourovitch ML, Torrey EF, Gold JM, Randolph C, Weinberger DR, Goldberg TE (1999): Neuropsychological performance of monozygotic twins discordant for bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 45:639-646.

Green MF (2006): Cognitive impairment and functional outcome in schizophrenia and bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 67 Suppl 9:3-8.

Greicius MD, Krasnow B, Boyett-Anderson JM, Eliez S, Schatzberg AF, Reiss AL et al (2003): Regional analysis of hippocampal activation during memory encoding and retrieval: fMRI study. *Hippocampus* 13:164-174.

Grunze H, Walden J, Dittmann S, Berger M, Bergmann A, Braunig P et al (2002): Psychopharmakotherapie bipolarer Störungen. *Nervenarzt* 73:4-17.

Gruzelier J, Seymour K, Wilson L, Jolley A, Hirsch S (1988): Impairments on neuropsychologic tests of temporohippocampal and frontohippocampal functions and word fluency in remitting schizophrenia and affective disorders. *Arch Gen Psychiatry* 45:623-629.

Hajek T, Carrey N, Alda M (2005): Neuroanatomical abnormalities as risk factors for bipolar disorder. *Bipolar Disord* 7:393-403.

Haldane M, Frangou S (2004): New insights help define the pathophysiology of bipolar affective disorder: neuroimaging and neuropathology findings. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 28:943-960.

Halpern DS (1992): *Sex differences in cognitive abilities*, 2. ed. Hillsdale, N.J.: Erlbaum.

Hamilton M (1967): Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol* 6:278-296.

Harmer CJ, Clark L, Grayson L, Goodwin GM (2002): Sustained attention deficit in bipolar disorder is not a working memory impairment in disguise. *Neuropsychologia* 40:1586-1590.

Hawkins KA, Hoffman RE, Quinlan DM, Rakfeldt J, Docherty NM, Sledge WH (1997): Cognition, negative symptoms, and diagnosis: a comparison of schizophrenic, bipolar, and control samples. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 9:81-89.

Heaton RK (1981): *Wisconsin Card Sorting Test Manual*. Odessa, Fl.: Psychological Assessment Resources.

Heinrichs RW, Zakzanis KK (1998): Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology* 12:426-445.

Hickie I, Scott E, Mitchell P, Wilhelm K, Austin MP, Bennett B (1995): Subcortical hyperintensities on magnetic resonance imaging: clinical correlates and prognostic significance in patients with severe depression. *Biol Psychiatry* 37:151-160.

Hoff AL, Shukla S, Aronson T, Cook B, Ollo C, Baruch S et al (1990): Failure to differentiate bipolar disorder from schizophrenia on measures of neuropsychological function. *Schizophr Res* 3:253-260.

Hogervorst E, Ribeiro HM, Molyneux A, Budge M, Smith AD (2002): Plasma homocysteine levels, cerebrovascular risk factors, and cerebral white matter changes (leukoaraiosis) in patients with Alzheimer disease. *Arch Neurol* 59:787-793.

Honig A, Arts BM, Ponds RW, Riedel WJ (1999): Lithium induced cognitive side-effects in bipolar disorder: a qualitative analysis and implications for daily practice. *Int Clin Psychopharmacol* 14:167-171.

Innis SM, Davidson AG, Chen A, Dyer R, Melnyk S, James SJ (2003): Increased plasma homocysteine and S-adenosylhomocysteine and decreased methionine is associated with altered phosphatidylcholine and phosphatidylethanolamine in cystic fibrosis. *J Pediatr* 143:351-356.

Jensen E, Dehlin O, Erfurth EM, Hagberg B, Samuelsson G, Svensson T et al (1998): Plasma homocysteine in 80-year-olds: Relationships to medical, psychological and social variables. *Arch Gerontol Geriatr* 26:215-226.

Judd LL, Akiskal HS (2003): The prevalence and disability of bipolar spectrum disorders in the US population: re-analysis of the ECA database taking into account subthreshold cases. *J Affect Disord* 73:123-131.

Kado DM, Karlamangla AS, Huang MH, Troen A, Rowe JW, Selhub J et al (2005): Homocysteine versus the vitamins folate, B6, and B12 as predictors of cognitive function and decline in older high-functioning adults: MacArthur Studies of Successful Aging. *Am J Med* 118:161-167.

Kennedy BP, Bottiglieri T, Arning E, Ziegler MG, Hansen LA, Masliah E (2004): Elevated S-adenosylhomocysteine in Alzheimer brain: influence on methyltransferases and cognitive function. *J Neural Transm* 111:547-567.

Kessler H, Bleich S, Falkai P, Supprian T (2003): Homozystein und Demenzerkrankungen. *Fortschr Neurol Psychiatr* 71:150-156.

Kieseppä T, Tuulio-Henriksson A, Haukka J, Van Erp T, Glahn D, Cannon TD et al (2005): Memory and verbal learning functions in twins with bipolar-I disorder, and the role of information-processing speed. *Psychol Med* 35:205-215.

Kleindienst N. Zur Prädiktion des Erfolgs einer Lithiumprophylaxe bei bipolar affektiven Störungen. Der Einfluss klinischer, demographischer und psychosozialer Faktoren auf das Risiko eines stationären Rezidivs. 2003. Psychiatrische Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität.

Krabbendam L, Honig A, Wiersma J, Vuurman EF, Hofman PA, Derix MM et al (2000): Cognitive dysfunctions and white matter lesions in patients with bipolar disorder in remission. *Acta Psychiatr Scand* 101:274-280.

Kraepelin E (1913): *Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte. 8. Ausgabe*. Leipzig: Barth, J.A.

Kravariti E, Dixon T, Frith C, Murray R, McGuire P (2005): Association of symptoms and executive function in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res* 74:221-231.

Kristiansen LV, Meador-Woodruff JH (2005): Abnormal striatal expression of transcripts encoding NMDA interacting PSD proteins in schizophrenia, bipolar disorder and major depression. *Schizophr Res* 78:87-93.

Kruman II, Culmsee C, Chan SL, Kruman Y, Guo Z, Penix L et al (2000): Homocysteine elicits a DNA damage response in neurons that promotes apoptosis and hypersensitivity to excitotoxicity. *J Neurosci* 20:6920-6926.

Kruman II, Kumaravel TS, Lohani A, Pedersen WA, Cutler RG, Kruman Y et al (2002): Folic acid deficiency and homocysteine impair DNA repair in hippocampal neurons and sensitize them to amyloid toxicity in experimental models of Alzheimer's disease. *J Neurosci* 22:1752-1762.

Larson ER, Shear PK, Krikorian R, Welge J, Strakowski SM (2005): Working memory and inhibitory control among manic and euthymic patients with bipolar disorder. *J Int Neuropsychol Soc* 11:163-172.

Leboyer M, Henry C, Paillere-Martinot ML, Bellivier F (2005): Age at onset in bipolar affective disorders: a review. *Bipolar Disord* 7:111-118.

Lehmann M, Gottfries CG, Regland B (1999): Identification of cognitive impairment in the elderly: homocysteine is an early marker. *Dement Geriatr Cogn Disord* 10:12-20.

Lepage M, Habib R, Tulving E (1998): Hippocampal PET activations of memory encoding and retrieval: the HIPER model. *Hippocampus* 8:313-322.

Levine J, Sela BA, Osher Y, Belmaker RH (2005): High homocysteine serum levels in young male schizophrenia and bipolar patients and in an animal model. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 29:1181-1191.

Levine J, Stahl Z, Sela BA, Gavendo S, Ruderman V, Belmaker RH (2002): Elevated homocysteine levels in young male patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 159:1790-1792.

Levine J, Stahl Z, Sela BA, Ruderman V, Shumaico O, Babushkin I et al (2006): Homocysteine-reducing strategies improve symptoms in chronic schizophrenic patients with hyperhomocysteinemia. *Biol Psychiatry* 60:265-269.

Lewerin C, Matousek M, Steen G, Johansson B, Steen B, Nilsson-Ehle H (2005): Significant correlations of plasma homocysteine and serum methylmalonic acid with movement and cognitive performance in elderly subjects but no improvement from short-term vitamin therapy: a placebo-controlled randomized study. *Am J Clin Nutr* 81:1155-1162.



Lezak MD, Howieson DB, Loring DW (2004): *Neuropsychological Assessment*, 4th ed. Oxford, New York: Oxford University Press.

Lin D, Mok H, Yatham LN (2006): Polytherapy in bipolar disorder. *CNS Drugs* 20:29-42.

Lipton SA, Kim WK, Choi YB, Kumar S, D'Emilia DM, Rayudu PV et al (1997): Neurotoxicity associated with dual actions of homocysteine at the N-methyl-D-aspartate receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 94:5923-5928.

Liu SK, Chiu CH, Chang CJ, Hwang TJ, Hwu HG, Chen WJ (2002): Deficits in sustained attention in schizophrenia and affective disorders: stable versus state-dependent markers. *Am J Psychiatry* 159:975-982.

Lyo IK, Lee HK, Jung JH, Noam GG, Renshaw PF (2002): White matter hyperintensities on magnetic resonance imaging of the brain in children with psychiatric disorders. *Compr Psychiatry* 43:361-368.

MacQueen GM, Grof P, Alda M, Marriott M, Young LT, Duffy A (2004): A pilot study of visual backward masking performance among affected versus unaffected offspring of parents with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 6:374-378.

MacQueen GM, Young LT, Galway TM, Joffe RT (2001): Backward masking task performance in stable, euthymic out-patients with bipolar disorder. *Psychol Med* 31:1269-1277.

Marneros A (2004): *Das neue Handbuch der bipolaren und depressiven Erkrankungen*. Stuttgart: Thieme.

Martinez-Aran A, Vieta E, Colom F, Reinares M, Benabarre A, Gasto C et al (2000): Cognitive dysfunctions in bipolar disorder: evidence of neuropsychological disturbances. *Psychother Psychosom* 69:2-18.

Martinez-Aran A, Vieta E, Colom F, Reinares M, Benabarre A, Torrent C et al (2002): Neuropsychological performance in depressed and euthymic bipolar patients. *Neuropsychobiology* 46 Suppl 1:16-21.:16-21.

Martinez-Aran A, Vieta E, Colom F, Torrent C, Reinares M, Goikolea JM et al (2005): Do cognitive complaints in euthymic bipolar patients reflect objective cognitive impairment? *Psychother Psychosom* 74:295-302.

Martinez-Aran A, Vieta E, Colom F, Torrent C, Sanchez-Moreno J, Reinares M et al (2004a): Cognitive impairment in euthymic bipolar patients: implications for clinical and functional outcome. *Bipolar Disord* 6:224-232.

Martinez-Aran A, Vieta E, Reinares M, Colom F, Torrent C, Sanchez-Moreno J et al (2004b): Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 161:262-270.

Martinez-Aran A, Vieta E, Torrent C, Sanchez-Moreno J, Goikolea JM, Salamero M et al (2007): Functional outcome in bipolar disorder: the role of clinical and cognitive factors. *Bipolar Disord* 9:103-113.

Matarazzo JD (1982): *Die Messung und Bewertung der Intelligenz Erwachsener nach Wechsler*. Bern, Stuttgart, Wien: Hans Huber.

Matsui T, Nemoto M, Maruyama M, Yuzuriha T, Yao H, Tanji H et al (2005): Plasma homocysteine and risk of coexisting silent brain infarction in Alzheimer's disease. *Neurodegener Dis* 2:299-304.

Matthes-von Cramon G, von Cramon DY (2000): Störungen exekutiver Funktionen. In Sturm W, Herrmann M, Wallesch C-W, eds. *Lehrbuch klinischer Neuropsychologie*. Lisse, NL: Swets & Zeitlinger Publishers, 392-410.

McCaddon A, Davies G, Hudson P, Tandy S, Cattell H (1998): Total serum homocysteine in senile dementia of Alzheimer type. *Int J Geriatr Psychiatry* 13:235-239.

McCaddon A, Hudson P, Davies G, Hughes A, Williams JH, Wilkinson C (2001): Homocysteine and cognitive decline in healthy elderly. *Dement Geriatr Cogn Disord* 12:309-313.

McCaddon A, Regland B (2006): Homocysteine and cognition - No longer a hypothesis? *Med Hypotheses* 66:682-683.

McDonald WM, Tupler LA, Marsteller FA, Figiel GS, DiSouza S, Nemeroff CB et al (1999): Hyperintense lesions on magnetic resonance images in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 45:965-971.

McGrath J, Scheldt S, Welham J, Clair A (1997): Performance on tests sensitive to impaired executive ability in schizophrenia, mania and well controls: acute and subacute phases. *Schizophr Res* 26:127-137.

McIntosh AM, Harrison LK, Forrester K, Lawrie SM, Johnstone EC (2005): Neuropsychological impairments in people with schizophrenia or bipolar disorder and their unaffected relatives. *Br J Psychiatry* 186:378-85.:378-385.

Meyer C, Rumpf H-J, Hapke U, Dilling H, John U (2000): Lebenszeitprävalenz psychischer Störungen in der erwachsenen Allgemeinbevölkerung: Ergebnisse der TACOS-Studie. *Nervenarzt* 71:535-542.

Miller JW, Green R, Mungas DM, Reed BR, Jagust WJ (2002): Homocysteine, vitamin B6, and vascular disease in AD patients. *Neurology* 58:1471-1475.

Moore PB, Shepherd DJ, Eccleston D, Macmillan IC, Goswami U, McAllister VL et al (2001): Cerebral white matter lesions in bipolar affective disorder: relationship to outcome. *Br J Psychiatry* 178:172-176.

Morice R (1990): Cognitive inflexibility and prefrontal dysfunction in schizophrenia and mania. *Br J Psychiatry* 157:50-54.

Morris MS, Jacques PF, Rosenberg IH, Selhub J (2001): Hyperhomocysteinemia associated with poor recall in the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Clin Nutr* 73:927-933.

Murphy FC, Sahakian BJ (2001): Neuropsychology of bipolar disorder. *Br J Psychiatry Suppl* 41:s120-7.:s120-s127.

Murphy FC, Sahakian BJ, Rubinsztein JS, Michael A, Rogers RD, Robbins TW et al (1999): Emotional bias and inhibitory control processes in mania and depression. *Psychol Med* 29:1307-1321.

Naismith S, Hickie I, Ward PB, Turner K, Scott E, Little C et al (2002): Caudate nucleus volumes and genetic determinants of homocysteine metabolism in the prediction of psychomotor speed in older persons with depression. *Am J Psychiatry* 159:2096-2098.

Nehra R, Chakrabarti S, Pradhan BK, Khehra N (2006): Comparison of cognitive functions between first- and multi-episode bipolar affective disorders. *J Affect Disord* 93:185-192.

Nelson HE (1982): *National Adult Reading Test (NART): Test Manual*. Windsor: NFER-Nelson.

Nettlebeck T (1987): Inspection time and intelligence. In Vernon PA, ed. *Speed of Information Processing and Intelligence*. Norwood, NJ: Ablex, 295-346.

Nilsson K, Gustafson L, Hultberg B (2006a): Plasma homocysteine and vascular disease in psychogeriatric patients. *Dement Geriatr Cogn Disord* 21:148-154.

Nilsson K, Gustafson L, Hultberg B (2006b): Plasma homocysteine, cobalamin/folate status, and vascular disease in a large population of psychogeriatric patients. *Dement Geriatr Cogn Disord* 22:358-366.

Nurnberger J, Jr., Berrettini W, Mendelson W, Sack D, Gershon ES (1989): Measuring cholinergic sensitivity: I. Arecoline effects in bipolar patients. *Biol Psychiatry* 25:610-617.

Olney JW (1989): Excitatory amino acids and neuropsychiatric disorders. *Biol Psychiatry* 26:505-525.

Osher Y, Sela BA, Levine J, Belmaker RH (2004): Elevated homocysteine levels in euthymic bipolar disorder patients showing functional deterioration. *Bipolar Disord* 6:82-86.

Osterrieth PA (1944): Le test de copie d'une figure complex: Contribution á l'étude de la perception et de la mémoire. *Arch Psychol* 30:286-356.

Papakostas GI, Petersen T, Mischoulon D, Green CH, Nierenberg AA, Bottiglieri T et al (2004a): Serum folate, vitamin B12, and homocysteine in major depressive disorder, Part 2: predictors of relapse during the continuation phase of pharmacotherapy. *J Clin Psychiatry* 65:1096-1098.

Papakostas GI, Petersen T, Mischoulon D, Ryan JL, Nierenberg AA, Bottiglieri T et al (2004b): Serum folate, vitamin B12, and homocysteine in major depressive disorder, Part 1: predictors of clinical response in fluoxetine-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 65:1090-1095.

Paradiso S, Lamberty GJ, Garvey MJ, Robinson RG (1997): Cognitive impairment in the euthymic phase of chronic unipolar depression. *J Nerv Ment Dis* 185:748-754.

Pillai JJ, Friedman L, Stuve TA, Trinidad S, Jesberger JA, Lewin JS et al (2002): Increased presence of white matter hyperintensities in adolescent patients with bipolar disorder. *Psychiatry Res* 114:51-56.

Post RM, Ketter TA, Pazzaglia PJ, Denicoff K, George MS, Callahan A et al (1996): Rational polypharmacy in the bipolar affective disorders. *Epilepsy Res Suppl* 11:153-180.

Prins ND, Den Heijer T, Hofman A, Koudstaal PJ, Jolles J, Clarke R et al (2002): 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. *J Affect Disord* 72:209-226.

Raeder S, Landaas S, Laake K, Lyberg T, Engedal K (2006): Homocysteine measurements in geriatric patients. *Scand J Clin Lab Invest* 66:309-315.

Rajkowska G, Halaris A, Selemon LD (2001): Reductions in neuronal and glial density characterize the dorsolateral prefrontal cortex in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 49:741-752.

Randolph C, Tierney MC, Mohr E, Chase TN (1998): The Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS): preliminary clinical validity. *J Clin Exp Neuropsychol* 20:310-319.

Rathgeber K, Gauggel S (2006): Neuropsychologie bipolarer Störungen. *Psychiatr Prax* 33 Suppl 1:S60-S70.

Ravaglia G, Forti P, Maioli F, Martelli M, Servadei L, Brunetti N et al (2005): Homocysteine and folate as risk factors for dementia and Alzheimer disease. *Am J Clin Nutr* 82:636-643.

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. *Am J Clin Nutr* 77:668-673.

Ravaglia G, Forti P, Maioli F, Scali RC, Sacchetti L, Talerico T et al (2004): Homocysteine and cognitive performance in healthy elderly subjects. *Arch Gerontol Geriatr Suppl* :349-357.

Ravaglia G, Forti P, Maioli F, Vettori C, Grossi G, Bargossi AM et al (2000): Elevated plasma homocysteine levels in centenarians are not associated with cognitive impairment. *Mech Ageing Dev* 121:251-261.

Refsum H, Smith AD, Ueland PM, Nexø E, Clarke R, McPartlin J et al (2004): Facts and recommendations about total homocysteine determinations: an expert opinion. *Clin Chem* 50:3-32.

Reichenberg A, Weiser M, Rabinowitz J, Caspi A, Schmeidler J, Mark M et al (2002): A population-based cohort study of premorbid intellectual, language, and behavioral functioning in patients with schizophrenia, schizoaffective disorder, and nonpsychotic bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 159:2027-2035.

Reif A, Pfuhlmann B, Lesch KP (2005): Homocysteinemia as well as methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism are associated with affective psychoses. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 29:1162-1168.

Reitan RM (1958): Validity of the trailmaking test as an indication of organic brain damage. *Percept Mot Skills* 8:271-276.

Rey A (1941): L'examen psychologique dans les cas d'encéphalopathie traumatique. *Arch Psychol* 28:286-340.

Rey A (1958): *L'examen clinique en psychologie*. Paris: Press Universitaire de France.

Riggs KM, Spiro A, III, Tucker K, Rush D (1996): Relations of vitamin B-12, vitamin B-6, folate, and homocysteine to cognitive performance in the Normative Aging Study. *Am J Clin Nutr* 63:306-314.

Robbins TW, James M, Owen AM, Sahakian BJ, Lawrence AD, McInnes L et al (1998): A study of performance on tests from the CANTAB battery sensitive to frontal lobe dysfunction in a large sample of normal volunteers: implications for theories of executive functioning and cognitive aging. Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery. *J Int Neuropsychol Soc* 4:474-490.

Robbins TW, James M, Owen AM, Sahakian BJ, 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 LJ, Ferrier IN (2006): Evolution of cognitive impairment in bipolar disorder: a systematic review of cross-sectional evidence. *Bipolar Disord* 8:103-116.

Robinson LJ, Thompson JM, Gallagher P, Goswami U, Young AH, Ferrier IN et al (2006): A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 93:105-115.

Rossi A, Arduini L, Daneluzzo E, Bustini M, Prosperini P, Stratta P (2000): Cognitive function in euthymic bipolar patients, stabilized schizophrenic patients, and healthy controls. *J Psychiatr Res* 34:333-339.

Rubinsztein JS, Michael A, Paykel ES, Sahakian BJ (2000): Cognitive impairment in remission in bipolar affective disorder. *Psychol Med* 30:1025-1036.

Rybakowski JK, Borkowska A, Czerski PM, Skibinska M, Hauser J (2003): Polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene and performance on a cognitive prefrontal test in bipolar patients. *Bipolar Disord* 5:468-472.

Rybakowski JK, Borkowska A, Skibinska M, Szczepankiewicz A, Kapelski P, Leszczynska-Rodziewicz A et al (2006): Prefrontal cognition in schizophrenia and bipolar illness in relation to Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene. *Psychiatry Clin Neurosci* 60:70-76.

Sachdev P (2004): Homocysteine, cerebrovascular disease and brain atrophy. *J Neurol Sci* 226:25-29.

Sachdev P, Parslow R, Salonikas C, Lux O, Wen W, Kumar R et al (2004): Homocysteine and the brain in midadult life: evidence for an increased risk of leukoaraiosis in men. *Arch Neurol* 61:1369-1376.

Sachdev PS, Valenzuela M, Wang XL, Looi JC, Brodaty H (2002): Relationship between plasma homocysteine levels and brain atrophy in healthy elderly individuals. *Neurology* 58:1539-1541.

Sapin LR, Berrettini WH, Nurnberger JI, Jr., Rothblat LA (1987): Mediation factors underlying cognitive changes and laterality in affective illness. *Biol Psychiatry* 22:979-986.

Saß H, Wittchen H-U, Zaudig M (1996): *Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen DSM-IV*. Göttingen, Bern, Toronto, Seattle: Hogrefe.

Schacter DL, Wagner AD (1999): Medial temporal lobe activations in fMRI and PET studies of episodic encoding and retrieval. *Hippocampus* 9:7-24.

Schaefer A, Braver TS, Reynolds JR, Burgess GC, Yarkoni T, Gray JR (2006): Individual differences in amygdala activity predict response speed during working memory. *J Neurosci* 26:10120-10128.

Schafer JH, Glass TA, Bolla KI, Mintz M, Jedlicka AE, Schwartz BS (2005): Homocysteine and cognitive function in a population-based study of older adults. *J Am Geriatr Soc* 53:381-388.

Scherk H, Reith W, Falkai P (2004): Hirnstrukturelle Veränderungen bei bipolaren affektiven Störungen. *Nervenarzt* 75:861-872.

Schlaepfer TE, Harris GJ, Tien AY, Peng LW, Lee S, Federman EB et al (1994): Decreased regional cortical gray matter volume in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 151:842-848.

Schuri U (2000): Gedächtnisstörungen. In Sturm W, Herrmann FH, Wallesch C-W, eds. *Lehrbuch der klinischen Neuropsychologie*. Lisse: Swets & Zeitlinger Publishers, 375-391.

Schwaninger M, Ringleb P, Winter R, Kohl B, Fiehn W, Rieser PA et al (1999): Elevated plasma concentrations of homocysteine in antiepileptic drug treatment. *Epilepsia* 40:345-350.

Seshadri S, Beiser A, Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, D'Agostino RB et al (2002): Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 346:476-483.

Shallice T (1982): Specific impairments of planning. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 298:199-209.

Sharma A, Waly M, Deth RC (2001): Protein kinase C regulates dopamine D4 receptor-mediated phospholipid methylation. *Eur J Pharmacol* 427:83-90.



Smith EE, Jonides J (1999): Storage and executive processes in the frontal lobes. *Science* 283:1657-1661.

Soares JC, Mann JJ (1997a): The anatomy of mood disorders--review of structural neuroimaging studies. *Biol Psychiatry* 41:86-106.

Soares JC, Mann JJ (1997b): The functional neuroanatomy of mood disorders. *J Psychiatr Res* 31:393-432.

Spreen O, Strauss E (1998): *A Compendium of Neuropsychological Tests*, 2. ed. New York, Oxfors: Oxford University Press.

Stahl Z, Belmaker RH, Friger M, Levine J (2005): Nutritional and life style determinants of plasma homocysteine in schizophrenia patients. *Eur Neuropsychopharmacol* 15:291-295.

Stanger O, Herrmann W, Pietrzik K, Fowler B, Geisel J, Dierkes J et al (2003): DACH-LIGA homocystein (german, austrian and swiss homocysteine society): consensus paper on the rational clinical use of homocysteine, folic acid and B-vitamins in cardiovascular and thrombotic diseases: guidelines and recommendations. *Clin Chem Lab Med* 41:1392-1403.

Strakowski SM, DelBello MP, Sax KW, Zimmerman ME, Shear PK, Hawkins JM et al (1999): Brain magnetic resonance imaging of structural abnormalities in bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 56:254-260.

Strauss ME, Bohannon WE, Stephens JH, Pauker NE (1984): Perceptual span in schizophrenia and affective disorders. *J Nerv Ment Dis* 172:431-435.

Stroop JR (1935): Studies of interference in serial verbal reactions. *J Exp Psychol* 18:643-661.

Sturm W, Herrmann M, Wallesch C-W (2000): *Lehrbuch der klinischen Neuropsychologie*. Lisse: Swets & Zeitlinger Publishers.

Swayze VW, Andreasen NC, Alliger RJ, Ehrhardt JC, Yuh WT (1990): Structural brain abnormalities in bipolar affective disorder. Ventricular enlargement and focal signal hyperintensities. *Arch Gen Psychiatry* 47:1054-1059.

Sweeney JA, Kmiec JA, Kupfer DJ (2000): Neuropsychologic impairments in bipolar and unipolar mood disorders on the CANTAB neurocognitive battery. *Biol Psychiatry* 48:674-684.

Taylor-Tavares JV, Drevets WC, Sahakian BJ (2003): Cognition in mania and depression. *Psychol Med* 33:959-967.

Tewes U (1994): *HAWIE-R, Hamburg-Wechsler Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991*. Bern: Verlag Hans Huber.

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

Thompson JM, Gallagher P, Hughes JH, Watson S, Gray JM, Ferrier IN et al (2005): Neurocognitive impairment in euthymic patients with bipolar affective disorder. *Br J Psychiatry* 186:32-40.

Tiihonen J, Haukka J, Henriksson M, Cannon M, Kieseppa T, Laaksonen I et al (2005): Premorbid intellectual functioning in bipolar disorder and schizophrenia: results from a cohort study of male conscripts. *Am J Psychiatry* 162:1904-1910.

Tohen M, Hennen J, Zarate C.M., Baldessarini RJ, Strakowski SM, Stoll AL et al (2000): Two-year syndromal and functional recovery in 219 cases of first-episode major affective disorder with psychotic features. *Am J Psychiatry* 157:220-228.

Toulopoulou T, Quraishi S, McDonald C, Murray RM (2006): The Maudsley Family Study: premorbid and current general intellectual function levels in familial bipolar I disorder and schizophrenia. *J Clin Exp Neuropsychol* 28:243-259.

Tsuang MT, Woolson RF, Fleming JA (1979): Long-term outcome of major psychoses. I. Schizophrenia and affective disorders compared with psychiatrically symptom-free surgical conditions. *Arch Gen Psychiatry* 36:1295-1301.

van Gorp WG, Altshuler L, Theberge DC, Mintz J (1999): Declarative and procedural memory in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 46:525-531.

van Gorp WG, Altshuler L, Theberge DC, Wilkins J, Dixon W (1998): Cognitive impairment in euthymic bipolar patients with and without prior alcohol dependence. A preliminary study. *Arch Gen Psychiatry* 55:41-46.

Vermeer SE, van Dijk EJ, Koudstaal PJ, Oudkerk M, Hofman A, Clarke R et al (2002): Homocysteine, silent brain infarcts, and white matter lesions: The Rotterdam Scan Study. *Ann Neurol* 51:285-289.

Vilella E, Virgos C, Murphy M, Martorell L, Valero J, Simo JM et al (2005): Further evidence that hyperhomocysteinemia and methylenetetrahydrofolate reductase C677T and A1289C polymorphisms are not risk factors for schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 29:1169-1174.

Walden J, Grunze H (2000): *Bipolare affektive Störungen. Ursachen und Behandlung*, 2. überarbeitete und erweiterte Auflage ed. Stuttgart, New York: Thieme.

Watson S, Thompson JM, Ritchie JC, Nicol F, I, Young AH (2006): Neuropsychological impairment in bipolar disorder: the relationship with glucocorticoid receptor function. *Bipolar Disord* 8:85-90.

Wechsler D (1945): A standardized memory scale for clinical use. *J Psychol* 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.

Wechsler D (1991): *Wechsler Adult Intelligence Scale-III*. New York: Psychological Corporation.

Welch GN, Loscalzo J (1998): Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med* 338:1042-1050.

White AR, Huang X, Jobling MF, Barrow CJ, Beyreuther K, Masters CL et al (2001): Homocysteine potentiates copper- and amyloid beta peptide-mediated toxicity in primary neuronal cultures: possible risk factors in the Alzheimer's-type neurodegenerative pathways. *J Neurochem* 76:1509-1520.

WHO (2000): *Internationale Klassifikation psychischer Störungen: ICD-10, Kapitel V, Klinisch-diagnostische Leitlinien*, 4. durchgesehene und ergänzte Auflage ed. Bern, Göttingen, Toronto: Hans Huber.

Wittchen HU, Wunderlich U, Gruschwitz S, Zaudig M (1997): *Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV*. Göttingen: Hogrefe.

Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA (1978): A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry* 133:429-435.

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 Res* 121:207-217.

Zammit S, Allebeck P, David AS, Dalman C, Hemmingsson T, Lundberg I et al (2004): A longitudinal study of premorbid IQ Score and risk of developing schizophrenia, bipolar disorder, severe depression, and other nonaffective psychoses. *Arch Gen Psychiatry* 61:354-360.

Zarate CA, Tohen M, Land M, Cavanagh S (2000): Functional impairment and cognition in bipolar disorder. *Psychiatr Q* 71:309-329.

Zipursky RB, Seeman MV, Bury A, Langevin R, Wortzman G, Katz R (1997): Deficits in gray matter volume are present in schizophrenia but not bipolar disorder. *Schizophr Res* 26:85-92.

Zubieta JK, Huguelet P, O'Neil RL, Giordani BJ (2001): Cognitive function in euthymic bipolar I disorder. *Psychiatry Res* 102:9-20.

## **Danksagung**

Die hier vorgelegte Arbeit hat sehr durch die Zusammenarbeit mit einer Reihe von Personen profitiert. Besonders hervorheben möchte ich die Unterstützung von Herrn Dr. med. Heinz Grunze, Prof. Rolf Engel und Dr. Kristina Fast.

Mein Dank gilt im Speziellen:

Herrn Dr. med. Heinz Grunze. Er hat nicht nur die Spezialambulanz für bipolare Störungen geleitet und damit die grundlegenden Strukturen geschaffen, die es mir ermöglichten, diese Arbeit durchzuführen. Darüberhinaus hat er mich jederzeit unterstützt und mir vollstes Vertrauen geschenkt.

Prof. Dr. Rolf Engel hat mich während der Arbeit wohlwollend begleitet. Ich konnte mich jederzeit mit Fragen an ihn wenden und er hat mir sehr wertvolle Hinweise und Anregungen gegeben, durch die diese Arbeit sehr profitiert hat.

Frau Dr. Kristina Fast danke ich dafür, dass sie mir die komplexen Zusammenhänge der Neurowissenschaften immer und jederzeit anschaulich erklärte. Die Diskussionen und Gespräche mit ihr waren für mich sehr fruchtbar und haben mich fachlich und persönlich weitergebracht. Auch für die kritische Korrektur der Arbeit möchte ich mich sehr herzlich bedanken.

Meinen Kollegen Dr med. Emanuel Severus, der die Idee zu dieser Arbeit hatte, und Dr. med. Florian Seemüller, die mich in den Jahren dieser Studie tatkräftig und mit vielen guten Ideen unterstützt haben, möchte ich ebenfalls besonders danken.

Frau Prof. Dr. Sophia Frangou, die mir viele neue Anregungen gab und mich motivierte, auch in schwierigen Phasen, den Mut nicht zu verlieren.

Dr. med. Markus Schwarz und Frau Johanna Zach aus der neurochemischen Abteilung. Für die äußerst konstruktive, unkomplizierte und nette Zusammenarbeit möchte ich mich bedanken.

Herrn Dr. med. Michael Riedel danke ich für seine stetige Unterstützung.

Unserer Bibliothekarin Frau Langner danke ich für die Hilfe bei der Literaturbeschaffung. Sie hat bei schwer zugänglicher Literatur vieles möglich gemacht, was bei weitem nicht selbstverständlich ist.

Frau Claudia Bahmann möchte ich dafür danken, dass sie ihre geringe Freizeit damit verbrachte, die Arbeit Korrektur zu lesen.

Dem Direktor der Psychiatrischen Klinik der LMU, Prof. Hans-Jürgen Möller danke ich für die Bereitstellung der Infrastruktur.

Ich danke dem Stanley Medical Research Institute für die langjährige finanzielle Unterstützung, ohne die diese Forschungsarbeit nicht hätte entstehen können.

Natürlich möchte ich auch allen Patienten und Probanden ganz herzlich danken, ohne die diese Studie gar nicht erst hätte durchgeführt werden können.

Ein ganz besonderer Dank gilt meinem Mann Oliver und meinem Sohn Moritz, die während der Erstellung dieser Arbeit viel zu häufig auf mich verzichten mussten. Ich danke Euch für Eure Liebe und Unterstützung.

Schließlich möchte ich meinen Eltern danken, die stets an mich glaubten und mir ermöglichten, meinen Weg zu gehen.

## **Lebenslauf**

<b>NAME</b>	Sandra Dittmann, geborene Schlösser
<b>GEBURTSDATUM</b>	17.11.1969
<b>NATIONALITÄT</b>	Deutsch
<b>FAMILIENSTAND</b>	Verheiratet, 1 Kind
<b>AUSBILDUNG</b>	
1976- 1980	Grundschule in Weilerswist
1980- 1987	Emil-Fischer-Gymnasium, Euskirchen
1987-1988	Schüleraustausch in den USA
1988-1990	St. Irmengard Gymnasium, Garmisch Partenkirchen
1990-1991	Studium der Anglistik und Romanistik an der LMU, München
1991-1998	Psychologiestudium an der Ludwigs-Maximilians-Universität, München
Seit Januar 2005	Ausbildung zum psychologischen Psychotherapeuten am VFKV, München (Verhaltenstherapie)
<b>BERUFSERFAHRUNG</b>	
1994- Februar 1998	Studentische Hilfskraft in der Studienzentrale der MAP-Studie (Leiter: Prof. W. Greil ), Psychiatrische Klinik der LMU, München
Februar 1998- August 1998	Wissenschaftliche Mitarbeiterin in der Studienzentrale der MAP-Studie (Leiter: Prof. W. Greil ), Psychiatrische Klinik der LMU, München
Juni 1998-	Wissenschaftliche Mitarbeiterin in der Stanley Foundation Spezialambulanz für bipolare Störungen (Leiter: Dr. H. Grunze) , Psychiatrische Klinik der LMU, München
<b>EHRUNGEN UND PREISE</b>	
1999	Stipendium der Stanley Foundation
2001	Glaxo Wellcome Research Award for Bipolar Disorder
2003	Forschungsstipendium des Stanley Medical Research Instituts
2004	Forschungsstipendium des Stanley Medical Research Instituts

## Publikationen:

Greil W, Kleindienst N & Schlösser S. (1999) Medikamentöse Rezidivprophylaxe affektiver Störungen. in: Therapie psychiatrischer Erkrankungen (Möller, H.-J. Hrsg.). Enke, Stuttgart, pp. 424-449.

Grunze, H., Schlösser, S., Amann, B. & Walden, J. (1999) Mechanisms of action and indications of anticonvulsants in the treatment of bipolar disorder. Dial Clin Neurosc 1, 24-40.

Grunze, H., Schlösser, S. & Walden, J. (1999) Neue Perspektiven in der Akutbehandlung bipolarer Depressionen. PPT 6, 53-59.

Walden J, Grunze H, Schlösser, S., Berger, M., Bergmann, A., Bräunig, P., Dose, M., Emrich, H., Gastpar, M., Greil, W., Möller, H.-J. & Übelhack, R. (1999) Empfehlungen für die Behandlung bipolarer Störungen. PPT 6, 115-123.

Grunze, H., Schlösser, S. & Walden, J. (2000) Neue Perspektiven in der Akutbehandlung der Manie. PPT 7, 50-56.

Grunze H, Schlösser S, Walden J. (2000) New perspectives in the acute treatment of bipolar depression. World J Biol Psychiatry 3, 129-36.

Schäfer M, Schmidt F, Amann B, Schlösser S, Loeschke K, Grunze H. (2000) Adding low-dose antidepressants to interferon alpha treatment for chronic hepatitis C improved psychiatric tolerability in a patient with schizoaffective psychosis. Neuropsychobiology. 42 Suppl 1, 43-45.

Walden J, Schärer L, Schlösser S, Grunze H. (2000) An open longitudinal study of patients with bipolar rapid cycling treated with lithium or lamotrigine for mood stabilization. Bipolar Disord. 2000 2, 336-339.

Grunze H, Normann C, Langosch J, Schaefer M, Amann B, Sterr A, Schlösser S, Kleindienst N, Walden J. (2001) Antimanic efficacy of topiramate in 11 patients in an open trial with an on-off-on design. J Clin Psychiatry. 62, 464-468.

Dittmann S, Forsthoff A, Hummel B, Leverich GS. (2001) Die Life Chart Methodik zur Erfassung des Langzeitverlaufes bipolarer Störungen. Nervenheilkunde 20 (Suppl.2), S25-S29.

Grunze H, Amann B, Dittmann S, Walden J. (2002) Clinical relevance and treatment possibilities of bipolar rapid cycling. Neuropsychobiology. 45 Suppl 1, 20-26.

Hummel B, Dittmann S, Forsthoff A, Matzner N, Amann B, Grunze H. (2002) Clozapine as add-on medication in the maintenance treatment of bipolar and schizoaffective disorders. A case series. Neuropsychobiology. 45 Suppl 1, 37-42.

Grunze H, Walden J, Dittmann S, Berger M, Bergmann A, Bräunig P, Dose M, Emrich HM, Gastpar M, Greil W, Kruger S, Moller HJ, Uebelhack R. (2002) Psychopharmakotherapie bipolar affektiver Erkrankungen. Nervenarzt. 73, 4-17.

Schärer LO, Hartweg V, Valerius G, Graf M, Hoern M, Biedermann C, Walser S, Boensch A, Dittmann S, Forsthoff A, Hummel B, Grunze H, Walden J. (2002) Life



charts on a palmtop computer: first results of a feasibility study with an electronic diary for bipolar patients. *Bipolar Disord.* 4 Suppl 1, 107-108.

Hummel B, Walden J, Stampfer R, Dittmann S, Amann B, Sterr A, Schaefer M, Frye MA, Grunze H. (2002) Acute antimanic efficacy and safety of oxcarbazepine in an open trial with an on-off-on design. *Bipolar Disord.* 4, 412-417.

Dittmann S, Biedermann NC, Grunze H, Hummel B, Scharer LO, Kleindienst N, Forsthoff A, Matzner N, Walser S, Walden J. (2002) The Stanley Foundation Bipolar Network: results of the naturalistic follow-up study after 2.5 years of follow-up in the German centres. *Neuropsychobiology.* 46 Suppl 1:2-9.

Grunze H, Dittmann S. (2003) Akutbehandlung bipolarer Störungen. *MMW* 145 Suppl. 2:27-30.

Born C, Dittmann S, Post RM, Grunze H (2005) Newer prophylactic agents for bipolar disorder and their influence on suicidality. *Arch Suicide Res.* 9:301-6.

Amann B, Sterr A, Mergl R, Dittmann S, Seemüller F, Dobmeier M, Orth M, Schaefer M, Grunze H (2005) Zotepine loading in acute and severely manic patients: a pilot study. *Bipolar Disord.* 7:471-6.

Seemüller F, Forsthoff A, Dittmann S, Born C, Bernhard B, Severus WE, Grunze H (2005) The safety and tolerability of atypical antipsychotics in bipolar disorder. *Expert Opin Drug Saf.* 4:849-68.

Bernhard B, Schaub A, Kümmler P, Dittmann S, Severus E, Seemüller F, Born C, Forsthoff A, Licht R, Grunze H (2006) Impact of cognitive-psychoeducational Interventions in bipolar patients and their relatives, *European Psychiatry* 21, 81-86.

Dittmann S, Seemüller F, Kleindienst N, Schwarz M, Stampfer R, Zach J, Born C, Bernhard B, Grunze H, Engel RR, Severus E. (2007) Association of cognitive deficits with elevated homocysteine plasma levels in euthymic bipolar patients and its impact on psychosocial functioning: Preliminary results. *Bipolar Disord* 9, 63-70.

Amann B, Mergl R, Vieta E, Born C, Hermisson I, Seemueller F, Dittmann S, Grunze H. (2007) A 2-year, open-label pilot study of adjunctive chromium in patients with treatment-resistant rapid-cycling bipolar disorder. *J.Clin.Psychopharmacol.* 27, 104-106.