

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie

Direktor: Herr Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Michael Bauer

Einfluss der Lithium-Langzeittherapie bei bipolaren Patienten auf frühe visuelle Informationsverarbeitung

untersucht mit Visual Backward Masking

D i s s e r t a t i o n s s c h r i f t

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor rerum medicinalium (Dr. rer. medic.)
vorgelegt
der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus
der Technischen Universität Dresden

von

Jana Karoline Ploch, M.Sc.

aus Stuttgart

Dresden 2016

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der mündlichen Prüfung:

gez: -----

Vorsitzender der Promotionskommission

Inhaltsverzeichnis

<i>Liste der Abkürzungen</i>	6
1. EINLEITUNG	8
1.1 DIE BIPOLAR AFFEKTIVE STÖRUNG	8
1.1.1 <i>Diagnostik und Klassifikation</i>	9
1.1.2.1 Depression	9
1.1.2.2 Manie	10
1.1.2.3 Klassifikation nach ICD-10 und DSM-IV	11
1.1.2 <i>Epidemiologie</i>	12
1.1.3 <i>Verlauf und Behandlung</i>	13
1.1.3.1 Verlauf	13
1.1.3.2 Behandlung	14
1.1.4 <i>Hirnphysiologische Veränderungen bei bipolaren Patienten</i>	17
1.1.4.1 Volumetrische Veränderungen	17
1.1.4.2 Funktionale Veränderungen	21
1.1.4.3 Biochemische Veränderungen	23
1.1.5 <i>Beeinträchtigung kognitiver Funktionen</i>	23
1.2 VISUAL BACKWARD MASKING (VBM)	24
1.2.1 <i>Theoretischer Hintergrund zum VBM</i>	24
1.2.2 <i>Studienergebnisse durch VBM bei psychiatrischen Erkrankungen</i>	28
Vulnerabilitätsfaktor oder Krankheitssymptom	28
Defizite in euthymen und bipolaren Phasen	29
1.3 EFFEKTE DER LITHIUMTHERAPIE	30
1.5.1 <i>Die Lithiumtherapie</i>	30

1.5.2 Potentielle Wirkmechanismen.....	31
1.5.3 Neuroprotektive Effekte der Lithiumtherapie	33
Bcl-2.....	33
GSK-3	33
PKC.....	33
BDNF	34
Weitere neuroprotektive Effekte	34
1.5.4 Effekte von Lithium auf frühe visuelle Informationsverarbeitung	34
1.5.5 Effekte von Lithium auf die kognitive Leistung.....	35
1.5.6 Effekte von Lithium auf die Neuroanatomie.....	36
1.5.7 Effekte von Lithium auf Funktion und Biochemie.....	36
2. HYPOTHESEN	37
2.1 PRIMÄRE HYPOTHESE.....	37
2.2 SEKUNDÄRE HYPOTHESEN	37
3. METHODEN UND MATERIALIEN.....	38
3.1 STUDIENDESIGN.....	38
3.2 TEILNEHMER.....	38
3.3 STUDIENABLAUF	41
3.4 METHODEN ZUR TESTUNG DER HYPOTHESEN.....	42
<i>Visual Backward Masking Task (VBMT)</i>	42
3.5 FALLZAHLBERECHNUNG UND STATISTISCHE ANALYSE.....	43
3.5.1 Fallzahlberechnung.....	43
3.5.2 Statistische Analyse.....	44

4. ERGEBNISSE	45
4.1 SOZIODEMOGRAFISCHE DATEN.....	45
4.2 KLINISCHE DATEN.....	46
4.3 VBMT	48
5. DISKUSSION	52
VERWERFUNG DER HYPOTHESEN	52
GLOBALERE UNTERSCHIEDE ZWISCHEN LITHIUM UND NICHT-LITHIUM PATIENTEN	54
ZUSAMMENHANG ZWISCHEN ZELLERHALT UND KOGNITIVER LEISTUNG	57
LIMITATIONEN	59
ZUKÜNFTIGE STUDIEN:.....	61
6. SCHLUSSFOLGERUNG	61
ZUSAMMENFASSUNG	62
SUMMARY	64
LITERATURVERZEICHNIS	66
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	86

Liste der Abkürzungen

5-HT	Serotonin bzw. 5-Hydroxytryptamin
ACC	Anteriores Cingulum
ADP	Adenosindiphosphat
Bcl-2	B-cell lymphoma-2
BDI	Beck-Depressionsinventar
BDNF	Wachstumsfaktor BDNF (Brain-derived neurotrophic factor)
cAMP	Cyclisches Adenosinmonophosphat
CBF	Zerebraler Blutfluss (Cerebral Blood Flow)
CGI-BD	Clinical Global Impression Scale für bipolare Störung
CLOCK	Circadian Locomotor Output Cycles Kaput
cm	Zentimeter
CSI	Kritisches Stimulusintervall (critical stimulus interval)
CVLT	California Verbal Learning Test
DLPFC	Dorsolateraler Präfrontaler Kortex
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EEG	Elektroenzephalografie
fMRT	Funktionale Magnetresonanztomographie
G-Protein	Guanosintriphosphat-bindendes Protein
GSK-3	Glycogensynthase-Kinase-3
HAM-D	Hamilton Depressions-Skala
HAWIE	Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene
HC	Gesunder Kontrollproband (healthy control)
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
IMPase	Inositol Monophosphatase
Ino	Myo-Inositol
IPPase	Inositol Polyphosphat 1-phosphatase
ISI	Interstimulusintervall
Li	Lithium
M-Zellen/-System	Magnozelluläre Zellen /magnozelluläres System
MCI	Leichte kognitive Beeinträchtigung (Mild Cognitive Impairment)
MMSE	Mini Mental State Examination
MRT	Magnetresonanztomographie
MRS	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunden
NAA	N-Acetyl-Aspartat
NGF	Nervenwachstumsfaktor (nerve-growth factor)
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NMR	Kernspinresonanz (Nuclear Magnetic Resonance)

Neuroprotektive Eigenschaften der Lithium-Langzeittherapie bei Visual Backward Masking

OFC	Orbitofrontaler Kortex
P-Zellen/-System	Parvozelluläre Zellen/parvozelluläres System
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFC	Präfrontaler Kortex
PKC	Protein Kinase C
PLC	Phospholipase C
SA	Standardabweichung
SC	Anhaltend feuernde Nervenbahn (sustained channel)
SE	Standardfehler
SF-36	Short Form Gesundheitsfragebogen 36 Fragen
SKID	Strukturierte Klinische Interview für DSM-IV
SOA	Stimulus Onset Asynchrony
SPECT	Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie (Single-photon emission computed tomography)
TC	Schubweise feuernde Nervenbahn (transient channel)
TrkB	Tyrosin kinase Rezeptor für BDNF
VBM	Visual Backward Masking
VBMT	Visual Backward Masking Task
WHO	Weltgesundheitsorganisation
YMRS	Young Mania Rating Scale
ZNS	Zentrales Nervensystem

1. Einleitung

Patienten mit einer bipolaren Störung weisen spezifische chronische kognitive Defizite auf, welche möglicherweise durch Schädigung neuronaler Strukturen entstehen (Bearden, et al., 2001; Torres, et al., 2007). In verschiedenen Studien wurden Hinweise auf potentielle neuroprotektive Eigenschaften von Lithium gefunden, welches nach wie vor als Goldstandard in der Behandlung der bipolaren Erkrankung gilt (Baldessarini and Tondo, 2000; Vestergaard and Licht, 2001; Bauer, et al., 2003a; Pfennig, et al., 2012a). Es gibt Hinweise darauf, dass diese neuroprotektiven Eigenschaften einen wichtigen Beitrag zur therapeutischen Wirkung von Lithium leisten.

In einer multizentrischen Querschnittsstudie wurden Patienten mit einer bipolaren Störung mit Hilfe verschiedener Verfahren untersucht: Um Reaktionsgeschwindigkeit und Aspekte der visuellen Informationsverarbeitung zu untersuchen, absolvierten die Studienteilnehmer einen behavioralen Test zum visuellen Backward Masking (VBMT). Des Weiteren wurden Gedächtnisleistung mit der California Verbal Learning Task (CVLT) und das allgemeine Intelligenzniveau mit Hilfe der Hamburg Wechsler Intelligenz-Testbatterie (HAWIE) erhoben. Gleichzeitig wurden die Gehirne der Probanden in vivo im Magnetresonanztomographen untersucht. Hierbei wurde zum einen das Volumen des Hippokampus untersucht und zum anderen der Hirnstoffwechsel mit dem Verfahren der Magnetresonanztomographie (MRS) beleuchtet. Eine positive Korrelation zwischen diesen Untersuchungen und der Einnahme von Lithium soll die Hypothese unterstützen, dass die Gabe von Lithium, aufgrund seiner neuroprotektiven Eigenschaften, eine heilende Wirksamkeit bei bipolaren Patienten hat. Im Rahmen dieser Dissertation werden die Ergebnisse des VBM-Tests diskutiert.

1.1 Die Bipolar affektive Störung

Bei der bipolaren Erkrankung handelt es sich um eine chronische psychische Erkrankung mit einer Lebenszeitprävalenz in der Bevölkerung von 1-3% (Angst, 1998; Wittchen, 2000; Goldstein, 2002; Hafeman, et al., 2012). Die Hauptmerkmale dieser Erkrankung sind schwerwiegende abwechselnde Episoden von manischer bzw. hypomanischer und depressiver Stimmung zwischen symptomfreien Phasen (Bauer, 2005). Des Weiteren leiden die Patienten an psychosozialen und kognitiven Beeinträchtigungen sowie einem erhöhten Suizidrisiko (Bauer, et al., 2003a).

1.1.1 Diagnostik und Klassifikation

Bei der bipolaren Störung handelt es sich um eine psychische Erkrankung, die geprägt ist von außergewöhnlich intensiven Stimmungsepisoden entgegengesetzter Valenzen, weshalb die Erkrankung auch als manisch-depressive Störung bekannt ist.

In dem Diagnoseklassifikationssystem „Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision“ der Weltgesundheitsorganisation (ICD-10 der WHO) wird die bipolare Störung im Rahmen der affektiven Störungen (F30-39) wie folgt beschrieben:

„Hierbei handelt es sich um eine Störung, die durch mindestens zwei Episoden charakterisiert ist, in denen Stimmung und Aktivitätsniveau des Betroffenen deutlich gestört sind. Diese Störung besteht einmal in gehobener Stimmung, vermehrtem Antrieb und Aktivität (Hypomanie oder Manie), dann wieder in einer Stimmungssenkung und verminderten Antrieb und Aktivität (Depression). Patienten, die ausschließlich einen wiederholten hypomanischen oder manischen Episoden leiden, sind ebenfalls als bipolar zu klassifizieren (F 31.8)“ (WHO, 2010).

Zwischen euthymen Episoden, in welchen die Stimmungslage unauffällig ist, erleben Patienten depressive und manische bzw. hypomanische Episoden, welche wie folgt charakterisiert sind:

1.1.2.1 Depression

Nach ICD-10 ist eine depressive Episode durch folgende Symptome gekennzeichnet, welche mindestens über einen Zeitraum von 2 Wochen vorhanden sind (WHO, 2010):

Hauptsymptome:

- Gedrückte depressive Stimmung
- Interessenverlust, Freudlosigkeit
- Antriebsmangel, erhöhte Ermüdbarkeit

Nebensymptome:

- Verminderte Konzentration und Aufmerksamkeit
- Mangelndes Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen
- Gefühle von Schuld und Wertlosigkeit
- Negative und pessimistische Zukunftsperspektive
- Suizidgedanken oder Suizidhandlungen

- Schlafstörungen
- Verminderter Appetit

Man unterscheidet verschiedene Schweregrade einer depressiven Episode. Bei einer leichten Episode (F32.0) treten 2 oder mehr der oben genannten Symptome auf, wobei der Betroffene noch in der Lage ist seinen Alltag weitestgehend zu bewältigen. Bei einer mittelgradigen Episode (F32.1) treten vier oder mehr der oben genannten Symptome auf, wobei der Alltag nur unter großen Schwierigkeiten zu bewältigen ist. Bei einer schweren depressiven Episode (F32.2) leidet der Patient an mehr als vier äußerst quälenden Symptomen, häufig einschließlich eines Selbstwertverlustes, Schuldgefühlen sowie Suizidgedanken, bzw. Suizidhandlungen.

Zusätzlich kodiert das ICD-10 das Einhergehen der Depression mit einem sogenannten somatischen Syndrom, welches mindestens vier der folgenden Symptome umfasst (F32.*1):

- Interessenverlust oder Verlust der Freude
- Früherwachen
- Morgentief
- Psychomotorische Hemmung oder Agitiertheit
- Appetitverlust
- Gewichtsverlust
- Libidoverlust

In schweren Fällen leiden die Patienten unter einem Wahn (Schuldwahn, hypochondrischer Wahn, nihilistischer Wahn), an Halluzinationen oder einem depressiven Stupor (F32.3) (WHO, 2010). 15% der bipolar depressiven Patienten nehmen sich im Laufe der Erkrankung das Leben (Bauer, 2005).

1.1.2.2 Manie

Das manische Syndrom ist durch gehobene Stimmung und Steigerung der körperlichen und psychischen Aktivität gekennzeichnet (Hautzinger and Thies, 2009). Es veranlasst Patienten zu spontanen und unüberlegten Handlungen, welche schwerwiegende Konsequenzen wie Verschuldung, Abbruch der Berufstätigkeit, Kriminalität, bzw. strafrechtliche Verfolgung und Beziehungsabbrüche, bzw. Promiskuität nach sich ziehen (Bauer, 2005). Man unterscheidet drei Schweregrade (WHO, 2010):

Die Manie ohne psychotische Symptome (F30.1) ist durch folgende Merkmale über mindestens eine Woche andauernd charakterisiert:

- Situationsinadäquate gehobene Stimmung und Heiterkeit

- Nahezu unkontrollierbare Erregung
- Gesteigerter Antrieb, Überaktivität
- Rededrang
- Reduziertes Schlafbedürfnis
- Unkonzentriertheit, Ablenkbarkeit
- Größenideen, Selbstüberschätzung
- Enthemmung, Promiskuität
- Leichtsinn, Rücksichtslosigkeit

Bei der aggravierten Form der Manie (F30.2) kommt es zusätzlich zu psychotischen Symptomen mit Wahnvorstellungen (häufig Größenwahn und Verfolgungswahn) sowie Halluzinationen.

Bei der Hypomanie (F30.0) findet man die Symptome der Manie in milderer Ausprägung und nur über Tage anhaltend vor, so dass das soziale und berufliche Leben nicht nachhaltig beeinträchtigt werden. Anstelle der gehobenen Stimmung findet man bei der Hypomanie auch Reizbarkeit.

1.1.2.3 Klassifikation nach ICD-10 und DSM-IV

- Die bipolare Erkrankung mit ihren unterschiedlichen Ausprägungen wird in den beiden Diagnostikklassifikationssystemen, der ICD-10 (WHO, 2010) und dem Diagnostischen und Statistischen Handbuch Psychischer Störungen (DSM-IV) der Amerikanischen Psychiatrischen Vereinigung (APA, 2000) auf verschiedene Weise klassifiziert und kodiert. Die bedeutendsten Unterschiede lassen sich wie folgt zusammenfassen:
- Im ICD-10 müssen mindestens 2 Episoden im Krankheitsverlauf vorliegen, wovon mindestens eine Episode manisch, hypomanisch oder gemischt sein muss, um die Diagnose zu stellen. Im DSM-IV reicht das Vorhandensein einer manischen, hypomanischen oder gemischten Episode aus um die Diagnose zu stellen. Auch Verläufe von ausschließlich manischen Episoden zählen zur bipolaren Erkrankung in beiden Handbüchern.
- Das DSM-IV unterscheidet zwischen der Bipolar I Störung, bei der die Patienten neben depressiven oder gemischten Episoden auch manische Episoden erleben, und der Bipolar II Störung, bei der die Patienten statt manischen hypomanische Episoden erleben. Die Bipolar II Störung wird im ICD-10 wiederum als sonstige bipolare affektive Störung (F31.8) codiert.
- Die zylothyme Störung wird im ICD-10, wie die Dysthymie, unter „anhaltenden affektiven Störungen“ (F 34) kodiert. Sie ist definiert als eine über mindestens zwei Jahre anhaltende Störung, die von einem steten Wechsel leicht depressiver und hypomanischer Phasen

geprägt ist. Die Kriterien für eine mittelgradige und schwere Depression sowie eine manische Phase dürfen in dieser Zeit nicht erfüllt werden. Im DSM-IV wird die Zylothymie als eine Unterform der bipolaren Erkrankung definiert.

Eine Gegenüberstellung der Diagnosen des bipolaren Spektrums beider Diagnostikhandbücher zeigt Tabelle 1:

Tabelle 1: Diagnosen des bipolaren Spektrums

	ICD-10		DSM-IV
F31	Bipolare affektive Störung	296.x	Bipolare Störung
F31.0	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig hypomanische Episode	296.40	Bipolar I Störung, jüngste Episode hypoman
F31.1	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig manische Episode ohne psychotische Symptome	296.41	Bipolar I Störung, jüngste Episode leicht manisch
		296.42	Bipolar I Störung, jüngste Episode mittelgradig manisch
		296.43	Bipolar I Störung, jüngste Episode schwer manisch ohne psychotische Symptome
F31.2	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig manische Episode mit psychotischen Symptomen	296.44	Bipolar I Störung, jüngste Episode schwer manisch mit psychotischen Symptomen
F31.3	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig leichte oder mittelgradige depressive Episode	296.61	Bipolar I Störung, jüngste Episode leicht depressiv
		296.62	Bipolar I Störung, jüngste Episode mittelgradig depressiv
F31.4	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	296.63	Bipolar I Störung, jüngste Episode Schwer ohne psychotische Symptome
F31.5	Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen	296.64	Bipolar I Störung, jüngste Episode Schwer mit psychotischen Symptomen
F31.6	Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig gemischte Episode	296.6	Bipolar I Störung, jüngste Episode gemischt
F31.7	Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig remittiert	296.x6	Bipolar I Störung, gegenwärtig remittiert
		296.7x	Bipolar I Störung, jüngste Episode unspezifisch
F31.8	Sonstige bipolare affektive Störungen: Bipolar-II-Störung, Rezidivierende manische Episoden o. n. A.	296.89	Bipolar II Störung
F31.9	Bipolare affektive Störung, nicht näher bezeichnet	296.80	Bipolare Störung, nicht näher bezeichnet
F30.x	Einzelne manische/hypomanische Episode	296.0	Einzelne manische Episode
F34.0	Zylothymie	301.13	Zylothymie
F34.1	Dysthymie	300.4	Dysthymie

1.1.2 Epidemiologie

Aufgrund des breitgefächerten Spektrums der bipolar affektiven Störung ist die Angabe einer Prävalenz nicht eindeutig. Laut einer amerikanischen Studie beträgt die Lebenszeitprävalenz der Bipolar I Störung 1,0%, die der Bipolar II Störung 1,1 % und die der unterschwelligeren Störungen des bipolaren Spektrums 2,4 %, so dass von einer Gesamtprävalenz bipolar affektiver Erkrankungen von 4,4% ausgegangen wird (Merikangas, et al., 2007). Wahrscheinlich ist diese Angabe noch immer zu gering, da eine Anzahl bipolarer Patienten erst nach 8-10 Jahren als solche erkannt werden. In vielen dieser Fälle

werden manische oder hypomanische Episoden erst im Verlauf der Erkrankung erkennbar, so dass jährlich 1,25% aller Patienten mit einer unipolaren affektiven Störung die Diagnosekriterien einer bipolaren Störung erfüllen und somit Depressionspatienten neu diagnostiziert werden müssen (Angst, 2007).

Im Gegensatz zur unipolaren Depression, erkranken durchschnittlich ebenso viele Männer wie Frauen an der bipolaren Störung, häufig mit Beginn zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr (Bauer, 2005). Aufgrund der hohen Komorbidität mit anderen Achse-I-Störungen, besonders mit Angst- und Substanzstörungen (Hautzinger and Meyer, 2011), sowie einem erhöhten Suizidrisiko ist die Sterblichkeit bipolar erkrankter Patienten im Vergleich mit der Allgemeinbevölkerung deutlich erhöht (Bauer, 2005). Auch im Vergleich mit anderen Achse-I-Störungen ist die Suizidalität deutlich stärker ausgeprägt. So verüben, laut einer Studie von Chen, 29,2% von Patienten mit einer bipolaren Störung einen Suizidversuch in ihrem Leben, während von Patienten mit einer unipolaren Störung 15,9% einen Suizidversuch in ihrem Leben unternehmen (Chen and Dilsaver, 1996). Im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ist die Mortalitätsrate bei Patienten mit einer bipolaren Störung 2 bis 3 Mal höher (Mueller-Oerlinghausen, et al., 2003).

Familien- und Zwillingsstudien weisen deutlich auf eine genetische Komponente bei der bipolar affektiven Störung hin. So haben Familienmitglieder von Patienten mit einer bipolaren Störung ein Lebenszeitrisiko von 24% auch an einer affektiven Störung zu erkranken, was für Angehörige gesunder Personen nur zu 7% zutrifft. Allgemein wird die Lebenszeitprävalenz bipolarer Störungen auf 3% geschätzt (Levav, et al., 1993; Kessler, et al., 1994; Weissman, et al., 1996; Meyer, et al., 2000; Kessler, et al., 2005; Merikangas, et al., 2007). Auch gelten unterschiedliche Konkordanzraten bei Zwillingen: 10% der zweieiigen Zwillingsgeschwister von Patienten mit einer bipolaren Störung sind selbst bipolar erkrankt, wobei 50-80% der eineiigen Zwillingsgeschwister an einer bipolaren Störung leiden. Auch Adoptivkinder mit bipolar erkrankten biologischen Eltern weisen ein 15-fach höheres Risiko für eine bipolare Störung auf als Adoptivkinder gesunder biologischer Eltern (Hautzinger and Meyer, 2011).

1.1.3 Verlauf und Behandlung

1.1.3.1 Verlauf

Das Ersterkrankungsalter liegt bei der bipolaren Störung im Durchschnitt bei 22 Jahren, wobei die Unterscheidung zwischen Auftreten erster Symptome und

Diagnosestellung zu beachten ist. Retrospektive Untersuchungen haben ergeben, dass Patienten mit einer bipolaren Störung erste Erkrankungssymptome häufig bereits in der Adoleszenz und im frühen Erwachsenenalter zeigen. Erste Anzeichen sind subklinische depressive und manische Symptome, aber auch krankheitsunspezifische Einschränkungen, wie Stimmungsschwankungen, sozialer Rückzug oder Leistungsabfall (Pfennig, et al., 2012b). Dies führt dazu, dass die Diagnose bipolare Störung erst 6 bis 8 Jahre nach Auftreten der ersten Symptome gestellt wird und nicht selten gehen dieser Diagnose Fehldiagnosen voraus (Hautzinger and Meyer, 2011).

So heterogen wie die Symptomatik der bipolaren Störung ist auch ihr Verlauf und kann bei jedem Patienten anders aussehen. Häufig ist die erste klinisch relevante Episode depressiver Natur, so dass zunächst von einer unipolaren Depression ausgegangen wird. Im Verlauf der nächsten 5 Jahre tritt in der Regel die erste maniforme Episode auf (Hautzinger and Meyer, 2011; Pfennig, et al., 2012b). Unbehandelt dauern die jeweiligen Episoden zwischen 4 und 12 Monate an. Hierbei kann es sich um depressive, manische, hypomanische und gemischte Episoden handeln. Die symptomfreien Phasen zwischen den Episoden können Tage bis Jahre anhalten, in Durchschnitt 2-3 Jahre (DGBS, 2014).

1.1.3.2 Behandlung

Die Behandlung der bipolaren Störung gliedert sich in 2 Stadien. Während der Akuttherapie werden die phasenspezifischen Symptome behandelt bis es zu einer Remission des Syndroms kommt. Im nächsten Stadium, der Phasenprophylaxe, ist das Ziel das erneute Auftreten von Stimmungsepisoden zu verhindern. Die Phasenprophylaxe sollte entsprechend dem chronischen Verlauf der Erkrankung dauerhaft implementiert werden. In beiden Behandlungsstadien gibt es eine Vielzahl von Möglichkeiten den Patienten zu behandeln und kein Standardprozedere, das bei jedem Patienten die gleiche Wirkung zeigt.

Bei der Akutbehandlung liegt der Schwerpunkt in der medikamentösen Therapie. Je nach Valenz und Qualität der Episode müssen antimanisch, antidepressiv oder antipsychotisch wirkende Medikamente sowie Stimmungsstabilisatoren eingesetzt werden.

Laut der S3-Leitlinie zur Diagnostik und Behandlung bipolarer Störungen werden folgende Behandlungsalgorithmen empfohlen (Pfennig, et al., 2012a):

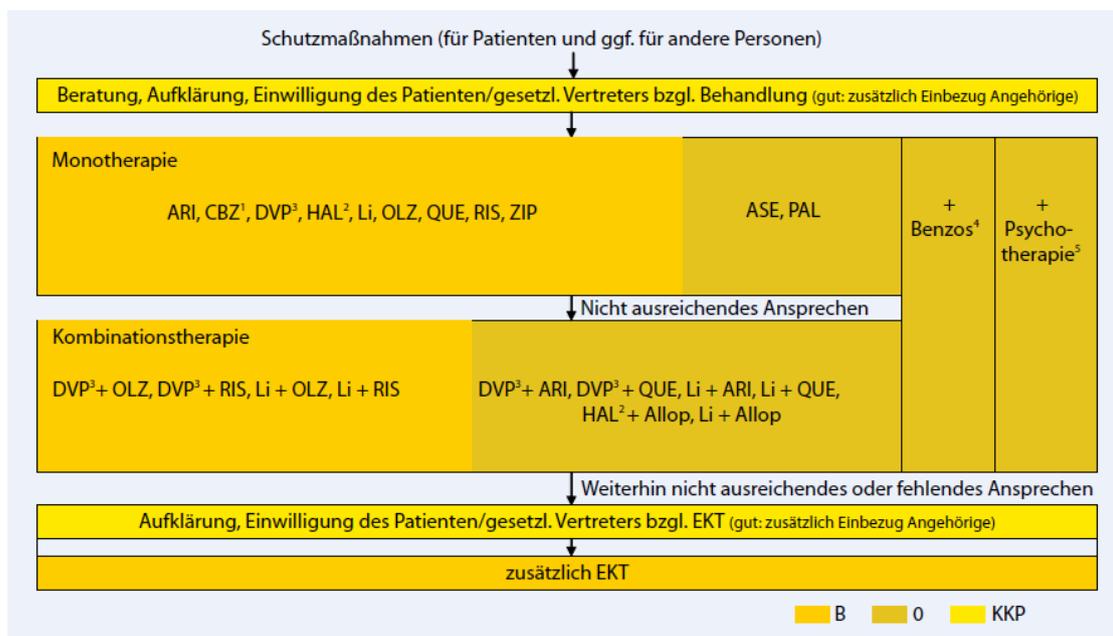


Abb. 3 ▲ Phasenspezifische Therapie der Manie. ¹Beachte hohes Interaktionsrisiko, ²im Rahmen einer Notfallsituation oder zur Kurzzeittherapie, ³Vorsicht: gilt nicht für Frauen im gebärfähigen Alter, ⁴zeitlich eng begrenzt, ⁵Kontakt halten, bei leichteren Phasen verhaltensnahe Maßnahmen. *Empfehlungsgrade:* B, O, KKP (klinischer Konsenspunkt). *Allop* Allopurinol, *ASE* Ase-napin, *ARI* Aripiprazol, *Benzos* Benzodiazepin, *CBZ* Carbamazepin, *EKT* Elektrokonvulsionstherapie, *HAL* Haloperidol, *Li* Lithium, *OLZ* Olanzapin, *PAL* Paliperidon, *QUE* Quetiapin, *RIS* Risperidon, *DVP* Valproat, *ZIP* Ziprasidon

Abbildung 1 – Akutbehandlung einer manischen Episode

aus S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie bipolarer Störungen (Bauer and Pfennig, 2012)

Während bei der Akutbehandlung der manischen Episode eine ganze Reihe von Psychopharmaka und Kombinationen dieser empfohlen werden, wird bei der Akutbehandlung der depressiven Episode vor allem die Gabe von Quetiapin empfohlen. Eine Behandlung mit Antidepressiva ist bei der bipolaren Störung nicht immer sinnvoll, da dies, insbesondere bei trizyklischen Antidepressiva, zu einem „Switch“ in eine manische Phase führen kann. Bei der depressiven Episode ist auch eine zusätzliche psychotherapeutische Behandlung sinnvoll, wie auch Wachttherapie.

Bei der Phasenprophylaxe ist die Wirksamkeit von Lithium am evidentesten. Auch die Gabe von Lamotrigin ist sinnvoll wie auch Psychotherapie, insbesondere Psychoedukation (Pfennig, et al., 2012b).

Im Rahmen der Psychotherapie ist neben der Psychoedukation auch das Erreichen und Aufrechterhalten einer ausgeglichenen Lebensführung zentral. Im Gegensatz zur unipolaren Depression, können bei der bipolaren Störung auch positive Lebensereignisse

eine Belastung darstellen und eine Stimmungsepisode auslösen (Hautzinger and Meyer, 2011).

Im Kapitel 1.3 wird die Lithiumtherapie genauer beleuchtet.

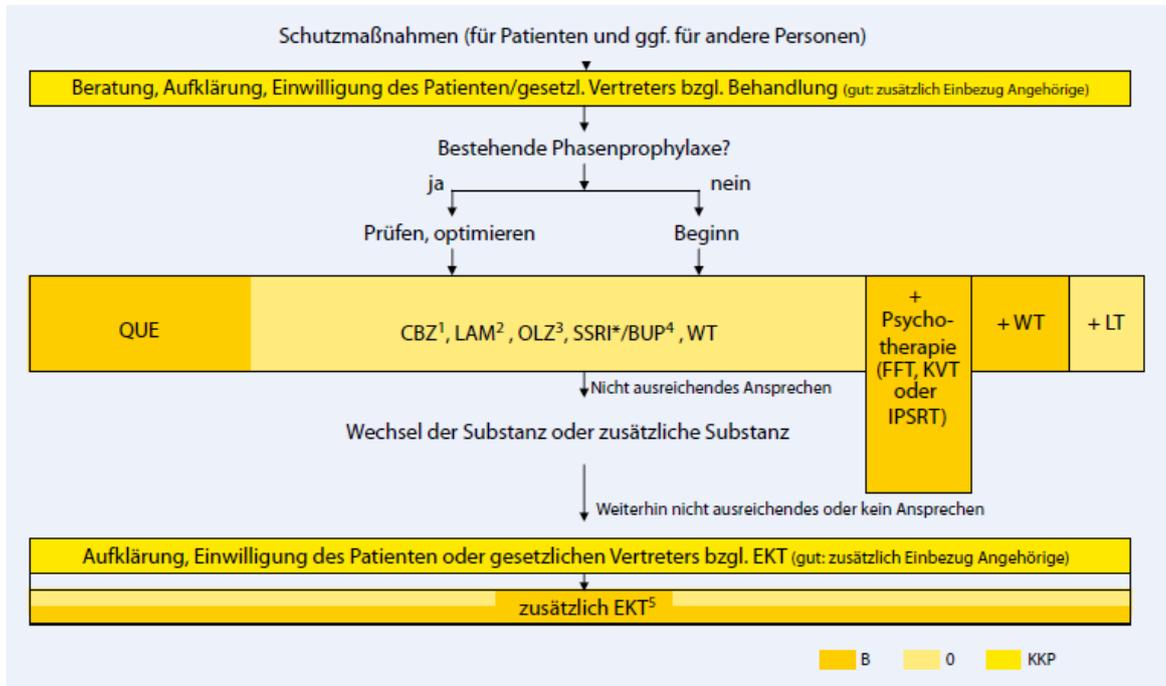


Abb. 4 ▲ Phasenspezifische Therapie der bipolaren Depression. ¹Beachte hohes Interaktionsrisiko, ²Beachte Erfordernis langsame Aufdosierung, ³Evidenz für Überlegenheit der Kombination mit Fluoxetin ist spärlich, ⁴nicht zur alleinigen Phasenprophylaxe geeignet, ⁵Grad B in lebensbedrohlichen Situationen, *Fluoxetin, Paroxetin, Sertralin. *Empfehlungsgrade:* B, O, KKP (klinischer Konsenspunkt). *BUP* Bupropion, *CBZ* Carbamazepin, *EKT* Elektrokonvulsionstherapie, *FFT* familienfokussierte Therapie, *IPSRT* interpersonelle und soziale Rhythmustherapie, *KVT* kognitive Verhaltenstherapie, *LAM* Lamotrigin, *LT* Lichttherapie, *OLZ* Olanzapin, *QUE* Quetiapin, *SSRI* selektiver Serotoninwiederaufnahmehemmer, *WT* Wachtherapie

Abbildung 2 – Behandlung einer depressiven Episode

aus S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie bipolarer Störungen (Bauer and Pfennig, 2012)

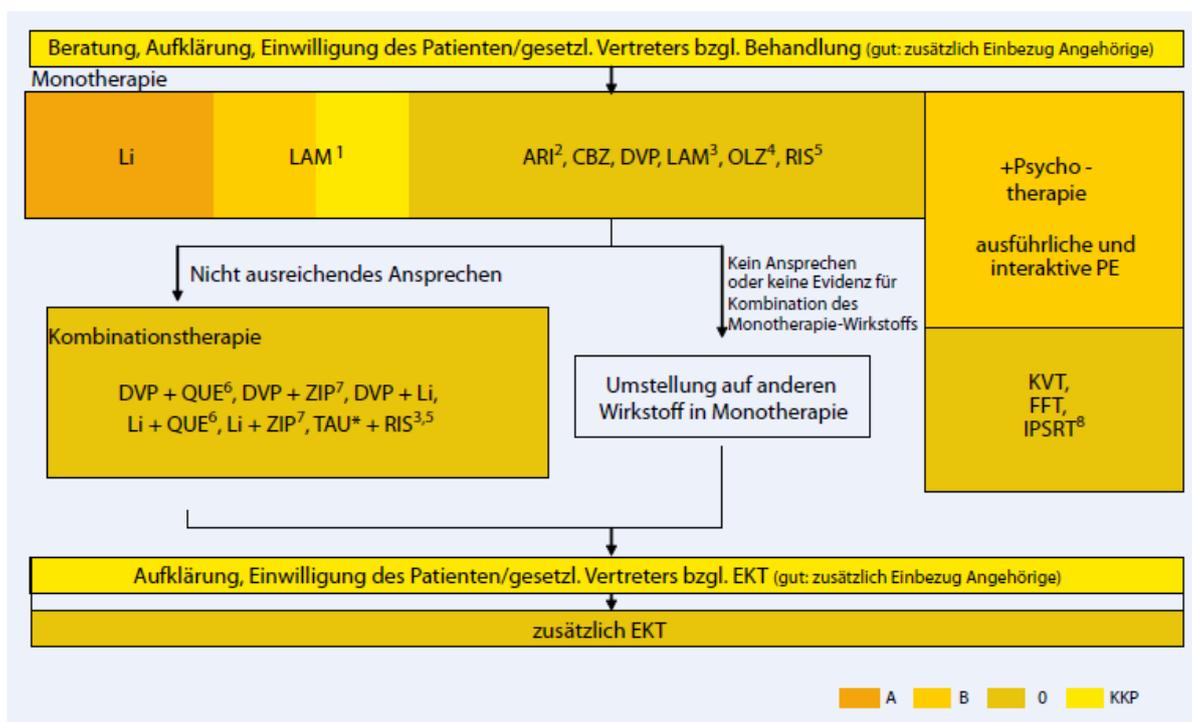


Abb. 5 ▲ Phasenprophylaxe der bipolaren Störungen. ¹Gegen depressive Episoden bei Ansprechen in Akutphase, KKP für Einsatz gegen depressive Episoden auch ohne Ansprechen in Akutphase, ²gegen manische Episoden bei Ansprechen in Manie, ³bei Rapid Cycling, ⁴bei Ansprechen in Manie, ⁵Depotpräparat, bei Ansprechen in Akutphase, ⁶bei Ansprechen auf diese Kombination in Akutbehandlung, ⁷bei Ansprechen auf ZIP in Manie, ⁸bei Beginn in akuter Phase und längerfristiger Planung, *Behandlung wie üblich: jede Monotherapie und Kombination von Antidepressiva Stimmungsstabilisierer und Anxiolytika erlaubt. *Empfehlungsgrade:* A, B, O, KKP (klinischer Konsenspunkt). *ARI* Aripiprazol, *CBZ* Carbamazepin, *DVP* Valproat, *EKT* Elektrokonvulsionstherapie, *FFT* familienfokussierte Therapie, *IPSRT* interpersonelle und soziale Rhythmustherapie, *KVT* kognitive Verhaltenstherapie, *LAM* Lamotrigin, *Li* Lithium, *OLZ* Olanzapin, *PE* Psychoedukation, *QUE* Quetiapin, *RIS* Risperidon, *ZIP* Ziprasidon

Abbildung 3 – Phasenprophylaxe

aus S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie bipolarer Störungen (Bauer and Pfennig, 2012)

1.1.4 Hirnphysiologische Veränderungen bei bipolaren Patienten

Mit Hilfe von post mortem-Studien und bildgebenden Verfahren konnten verschiedene Veränderungen in den Hirnstrukturen von Patienten mit einer bipolaren Störung festgestellt werden.

1.1.4.1 Volumetrische Veränderungen

In hirnstrukturellen Untersuchungen von Patienten mit einer bipolaren Störung in den vergangenen Jahrzehnten wurden volumetrische Veränderungen bei einer Vielzahl verschiedener Hirnregionen gefunden. Dennoch ist es nahezu unmöglich eine Spezifität der bipolaren Hirnphysiologie auszumachen, da sich viele Studienergebnisse widersprechen,

nicht repliziert wurden und auch eine hohe methodische Variabilität zwischen den Studien besteht (Kempton, et al., 2008).

Eine Reduktion grauer und weißer Masse konnte post mortem und in vivo (volumetrische Messung mit Magnetresonanztomographie (MRT)) in einer Vielzahl verschiedener Hirnregionen nachgewiesen werden. Die bedeutendsten Regionen sind die Amygdala, der Hippokampus, der dorsolaterale präfrontale Kortex (DLPFC), der präfrontale Kortex (PFC) mit dem anterioren Cingulum (ACC), dem Striatum (Putamen und Caudate), Cerebellum und dem Thalamus. Des Weiteren zeigte sich eine Vergrößerung der dritten und lateralen Ventrikel (Soares and Mann, 1997; Drevets, et al., 1998; Strakowski, et al., 2002b; Anand and Shekhar, 2003; DelBello, et al., 2004; Haldane and Frangou, 2004; Bonelli, et al., 2006; Hallahan, et al., 2011).

Hierbei scheinen manche Hirnregionen direkt mit der Entstehung der bipolar affektiven Störung verknüpft zu sein. Strukturelle Abweichungen des ACC, der Amygdala und des Striatums können bereits zu Beginn der Erkrankung sowie bei Kindern mit einer bipolar affektiven Störung festgestellt werden (Caetano, et al., 2005; Strakowski, et al., 2005).

Andere Strukturen wie die zerebrale Vermis, die lateralen Ventrikel und verschiedene Bereiche des PFC verändern sich erst im Lauf der Erkrankung. Die Abweichungen in der Volumetrie zeigen eine positive Korrelation mit der Dauer der Erkrankung und Anzahl manischer und depressiver Episoden (Strakowski, et al., 2002b; Strakowski, et al., 2005). Dies lässt darauf schließen, dass diese Regionen erst durch das Auftreten wiederholter Episoden und Dauer der Erkrankung geschädigt werden.

Amygdala

Die sogenannten Mandelkerne sind Teil des limbischen Systems beidseitig im Temporalkortex. Sie spielen eine wesentliche Rolle bei der Verarbeitung emotionaler Stimuli und emotionalem Lernen. Eine Beeinträchtigung emotional gesteuerter Verhaltensweisen sind bei Menschen und auch bei Tieren mit geschädigten Mandelkernen zu beobachten (Gazzaniga, 2002). Es scheint also naheliegend, dass diese Hirnstruktur bei der Pathogenese der bipolaren Störung beteiligt ist. Dennoch ergeben Volumetriestudien keine eindeutigen Ergebnisse. Eine Gruppe von Forschern fand verkleinerte Mandelkerne bei adoleszenten Patienten mit einer bipolaren Störung (Blumberg, et al., 2003; Chen, et al., 2004; DelBello, et al., 2004; Chang, et al., 2005). Im Gegensatz hierzu konnten andere Forschungsgruppen eine vergrößerte Amygdala bei erwachsenen Patienten mit einer

bipolaren Störung erkennen (Strakowski, et al., 1999; Altshuler, et al., 2000; Brambilla, et al., 2003; Chen, et al., 2004). Andere Forscher fanden wiederum gegenteilige Ergebnisse (Blumberg, et al., 2003; Blumberg, et al., 2005b). Eine Meta-Analyse von 15 Studien ergab eine signifikante Volumenreduktion der linken und rechten Amygdala bei jugendlichen Patienten mit einer bipolaren Störung im Vergleich zu gesunden Probanden, aber keine signifikanten Unterschiede der Amygdalavolumi bei erwachsenen Patienten mit einer bipolaren Störung im Vergleich zu gesunden Probanden. Des Weiteren fanden die Wissenschaftler eine positive Korrelation zwischen dem Amygdalavolumen beiderseits und dem Alter der Patienten (Usher, et al., 2010). Ebenfalls keine signifikanten Ergebnisse fand McDonald in einer Metaanalyse von 26 MRT-Studien von Patienten mit einer bipolaren Störung (McDonald, et al., 2004).

Laterale und dritter Ventrikel

Eine weitere Meta-Analyse von 98 hirnstrukturellen Studien ergab eine Vergrößerung der lateralen Ventrikel bei Patienten mit einer bipolaren Störung um 17% und eine Vergrößerung des dritten Ventrikels verglichen mit gesunden Probanden. Kempton et al. konnten keinen Zusammenhang zwischen Alter, Erkrankungsalter oder Erkrankungsdauer und Größe der lateralen Ventrikel nachweisen, was die Schlussfolgerung zulässt, dass die Ventrikelvergrößerung schon zu Erkrankungsbeginn besteht und nicht im Verlauf der Erkrankung zunimmt (Kempton, et al., 2008). Auch McDonald fand eine signifikante Vergrößerung der rechten lateralen, jedoch nicht der dritten Ventrikel (McDonald, et al., 2004). Die Vergrößerung der lateralen Ventrikel ist eine der wenigen robusten Funde in MRT Studien bei Patienten mit einer bipolaren Störung (Emsell and McDonald, 2009).

Hallahan et al. (2011) sammelten hirnstrukturelle Rohdaten von Patienten mit einer Bipolar I Störung und gesunden Kontrollprobanden aus publizierten wie unpublizierten Studien von 22 internationalen Forschergruppen und analysierten die Volumina verschiedener Hirnregionen. Hierbei verglichen sie Unterschiede zwischen Gesunden und bipolaren, sowie zwischen Patienten mit und ohne Lithiumbehandlung und Gesunden. Auch in dieser Meta-Analyse wurden vergrößerte rechte laterale Ventrikel bei bipolaren Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden gefunden (Hallahan, et al., 2011).

Hyperintensitäten der weißen Masse und Corpus Callosum

Die Meta-Analyse von Studien zu hirnübergreifende strukturellen Veränderungen von Kempton et al. (2008) ergab, dass tiefliegende Hyperintensitäten der weißen Masse bei Patienten mit einer bipolaren Störung 2,5 Mal häufiger auftreten als bei gesunden Kontrollen. Dies galt nicht für periventrikuläre Hyperintensitäten (Kempton, et al., 2008). Beyer untersuchte in einer Meta-Analyse größtenteils dieselben Studien zu Hyperintensitäten und fand ebenfalls eine deutliche größere Menge tiefliegender Hyperintensitäten der weißen Masse sowie subkortikale Hyperintensitäten Patienten mit einer bipolaren Störung im Vergleich mit gesunden Kontrollen. Besonders ausgeprägt schien dieser Unterschied bei jungen Patienten und Kontrollen zu sein. Andererseits unterschieden sich bipolare von unipolaren oder schizophrenen Patienten bezüglich der Hyperintensitäten nicht signifikant (Beyer, et al., 2009). Tiefliegende Hyperintensitäten der weißen Masse finden sich bei vielen Erkrankungen die das Hirn betreffen wie z.B.: Depression, Demenz, kardiovaskuläre Erkrankungen und bei normalem Altern (Kempton, et al., 2008). Die Hyperintensitäten repräsentieren Läsionen, welche aus verschiedenen Ursachen resultieren, wie erweitertem periventrikulärem Raum, Myelinverlust durch Minderdurchblutung, Verlust von Axonen und Oligodendrozyten oder durch ischämischem Myelinverlust (Thomas, et al., 2002). Des Weiteren konnten 4 Studien dieser Metaanalyse einen reduzierten Querschnittumfang des Corpus Callosum demonstrieren (Kempton, et al., 2008).

Anteriores Cingulum (ACC)

Das anteriore Cingulum ist eine bedeutsame Schaltstelle zwischen PFC, limbischem System und Stammhirn. Es spielt eine wichtige Rolle bei exekutiven Funktionen und der Emotionsregulation (Gazzaniga, 2002; Emsell and McDonald, 2009). Fountoulakis et al. (2008) berichten in ihrem Review über 25 Studien, die qualitative und quantitative strukturelle Veränderungen im Cingulum von Patienten mit einer bipolaren Störung gefunden haben, insbesondere im anterioren Cingulum, auch wenn diese Ergebnisse teilweise widersprüchlich sind (Fountoulakis, et al., 2008). Patienten mit einer bipolaren Störung weisen eine Reduktion grauer Masse in einigen Hirnregionen auf, die auch bei Patienten mit einer Schizophrenie reduziert sind, jedoch ist das Ausmaß des Verlustes von grauer Masse bei an Schizophrenie leidenden Patienten ausgeprägter. Eine Ausnahme stellt der prägenuale Teil des anterioren Cingulums (Brodmann Areal 24) dar. Hier wurde in einer Meta-Analyse von 56 Studien voxelbasierter Morphometrie verschiedener Hirnregionen bei bipolaren und schizophrenen Patienten eine signifikante Reduktion der grauen Masse gefunden, die bei schizophrenen Patienten nicht zu finden war. Im Vergleich mit gesunden

Probanden zeigte sich in dieser Metaanalyse bei bipolaren Patienten eine Reduktion der grauen Masse in der rechten und linken Inselrinde und im perigenualen sowie subgenualen anterioren Cingulum (Ellison-Wright and Bullmore, 2010).

Gesamthirnvolumen und graue Masse

Obwohl einige Hirnstrukturen eine deutliche Reduktion der Masse bei bipolaren Patienten aufweisen, scheint das Gesamthirnvolumen nicht reduziert zu sein. Viele Studien fanden Veränderungen der grauen Masse bei Patienten mit einer bipolaren Störung, welche jedoch zu widersprüchlich ausfallen um konkrete Schlüsse ziehen zu können (Emsell and McDonald, 2009).

Frontalkortex, Basalganglien, Thalamus und Hippokampus

Strukturelle Ergebnisse zu Veränderungen im frontalen Kortex von Patienten mit einer bipolaren Störung sind zu widersprüchlich, um ein Aussage über die Bedeutung frontalen Volumens für die bipolare Erkrankung zu machen (Emsell and McDonald, 2009). Gleiches gilt für Untersuchungen der Basalganglien und des Thalamus (Soares and Mann, 1997), obwohl diesen Strukturen eine bedeutende Rolle bei der Modulation von Emotionen zugeschrieben wird. Auch volumetrische Veränderungen des Hippokampus (Swayze, et al., 1992; McDonald, et al., 2004) konnten in anderen Studien nicht repliziert werden (Soares and Mann, 1997; Beyer and Krishnan, 2002; Strakowski, et al., 2002a). McDonald fand in seiner Metastudie keine signifikante Volumenreduktion im Hippokampus (McDonald, et al., 2004).

1.1.4.2 Funktionale Veränderungen

Bipolare Pathologie kennzeichnet sich durch Stimmungslabilität, Reizbarkeit, Angst, gestörte Informationsverarbeitung und gestörte Stimmungsregulation. Des Weiteren zeigen Patienten mit einer bipolaren Störung Störungen des Arbeitsgedächtnisses, der Aufmerksamkeit, der Planung, der Hemmung und anderer Aspekte kognitiver Kontrolle. Folglich wird angenommen, dass Patienten mit einer bipolaren Störung Defizite in zwei unterschiedlichen neuropsychologischen Domänen aufweisen: exekutive Kontrolle und Emotionsverarbeitung, und damit auch Emotionsregulation (Pan, 2009). Diese Funktionen werden bei gesunden Menschen mit folgenden neuronalen Systemen in Verbindung gebracht:

Emotionsverarbeitung beteiligt das limbische System mit der Amygdala, dem ventralen Striatum, dem subgenualen cingulaten Gyrus und dem ventromedialen PFC. Exekutive Kontrolle andererseits wird über Regionen wie den DLPFC, ventrolateralen PFC, ACC, orbitofrontaler Kortex (OFC) und dorsomedialen PFC und deren Verbindungen zu subcortikalen Strukturen wie dem Striatum, Hippokampus etc. ausgeübt (Pan, 2009).

Ergebnisse aus Studien der funktionalen Neuro-Bildgebung machen die Beteiligung dysfunktionaler fronto-limbischer Netzwerke plausibel. Eine Metastudie von 55 funktionalen Bildgebungsstudien konnte eine Hypoaktivität verschiedener frontaler und eine Hyperaktivität limbischer Regionen nachweisen (Kupferschmidt and Zakzanis, 2011).

Dorsolateraler Präfrontaler Kortex (DLPFC)

FMRT, PET und SPECT Studien fanden reduzierten Glukosemetabolismus und reduzierten frontalen Blutfluss (frontaler Hypometabolismus) bei affektiven Erkrankungen, insbesondere während depressiver Episoden (Buchsbaum, et al., 1986; Baxter, et al., 1989; Ito, et al., 1996; Strakowski, et al., 2000). Abnormale Reaktionen wurden auch im subgenualen PFC gemessen (Drevets, et al., 1997; Ongur, et al., 1998). Brambilla et al. konnte keine Veränderungen im DLPFC finden (Brambilla, et al., 2002).

Anteriores Cingulum (ACC)

Im ACC zeigt sich reduzierter zerebraler Metabolismus und Durchblutung sowohl während depressiven Episoden als auch nach erfolgreicher Behandlung der selben (Buchsbaum, et al., 1997; Drevets, et al., 1997; Mayberg, et al., 1999; Kegeles, et al., 2003). Andererseits zeigen manische Patienten einen gesteigerten Metabolismus im ACC (Drevets, 2000b).

Amygdala

Die zerebrale Durchblutung der Amygdala ist bei bipolaren Patienten erhöht (Drevets, et al., 1992; Drevets, 2000a; Drevets, et al., 2002). Konfrontiert mit emotionalen Gesichtsausdrücken, reagiert die Amygdala bipolarer Patienten intensiver wie fMRT-Studien zeigen konnten. Dieser Effekt normalisiert sich jedoch bei erfolgreicher Behandlung mit Lithium (Blumberg, et al., 2005a; Yurgelun-Todd, et al., 2000; Lawrence, et al., 2004).

1.1.4.3 Biochemische Veränderungen

Zerebrale Veränderungen, bedingt durch Krankheit oder Medikation, sind nicht nur auf der funktionalen oder volumetrischen Ebene erkennbar, sondern schlagen sich auch auf die Biochemie des Hirns nieder.

Die Magnetresonanzspektroskopie (MRS) ist die einzige nicht-invasive Methode, mit der sich biochemische Metabolitenkonzentrationen im lebenden Gehirn messen lassen.

Die MRS folgt den Prinzipien der Kernspinresonanzspektroskopie (NMR) und nutzt ein magnetisches Feld und resonante elektrische Radiowellen mit verschiedenen Frequenzen um Signale verschiedener Kerne (z.B.: von Wasserstoff bei der 1H-MRS oder von Phosphor bei der P-MRS) zu registrieren (Stanley, 2002).

N-Acetyl Aspartat (NAA) ist eine Aminosäure, deren Konzentration im Spektrum der H-MRS-Messung am deutlichsten erkennbar ist. Auch wenn die Funktion dieses Metaboliten noch nicht umfassend erklärbar ist, dient er als mutmaßlicher Marker für neuronale Integrität. NAA findet sich vor allem in Neuronen, Axonen und Dendriten des ZNS (Deicken, et al., 2003). Bei vielen Neuropathologien und psychiatrischen Erkrankungen findet man eine reduzierte Konzentration von NAA (Stanley, 2002). Auch im Rahmen dieser Multicenterstudie wurde die NAA-Konzentration im DLPFC untersucht und eine geringere NAA-Menge bei bipolaren Patienten ohne Lithiumbehandlung im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden gefunden. Des Weiteren korrelierte die Erkrankungsdauer in dieser Gruppe negativ mit dem NAA-Spiegel. Genauere Informationen finden sich in der Publikation von Hajek mit Ergebnissen aus dieser Studie (Hajek, et al., 2012).

In vielen Studien wurde eine signifikant reduzierte NAA-Konzentration in verschiedenen Hirnregionen (DLPFC, Hippokampus, etc.) von Patienten mit einer bipolaren Störung gefunden (Winsberg, et al., 2000; Bertolino, et al., 2003b; Chang, et al., 2003; Deicken, et al., 2003; Sassi, et al., 2005a).

1.1.5 Beeinträchtigung kognitiver Funktionen

Die kognitiven Fähigkeiten von Patienten mit einer bipolaren Störung verschlechtern sich im Verlauf der Erkrankung. Besonders die Anzahl von Episoden in der Vorgeschichte korrelieren mit einer reduzierten kognitiven Leistung (van Gorp, et al., 1998b; Kessing, 1998; Denicoff, et al., 1999). Dies gilt sowohl für manische als auch depressive Episoden (van Gorp, et al., 1998a; Clark, et al., 2002; Martinez-Aran, et al., 2004a; Martinez-Aran, et al., 2004b; Bora, et al., 2007). Dafür spricht auch, dass sich signifikante kognitive

Einschränkungen besonders bei chronischen, älteren Patienten mit mehreren Episoden im Krankheitsverlauf finden (Bearden, et al., 2001). Beeinträchtigungen finden sich z.B. bei globalen kognitiven Funktionen (Kessing, 1998), exekutiven Funktionen und logischem Denken (Swann, et al., 1997), wie auch beim visuell-räumlichen und verbalen Gedächtnis (van Gorp, et al., 1998b; Rubinsztein, et al., 2000).

Eine Reihe von Studien weist auf stabile Episoden-unabhängige Defizite im Bereich der Aufmerksamkeit, der Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung, des episodischen Gedächtnisses und exekutiver Funktionen bei euthymen Patienten hin (Tham, et al., 1997; van Gorp, et al., 1998b; Kessing, 1998; Ferrier, et al., 1999; Rubinsztein, et al., 2000; Torres, et al., 2007). Das bedeutet, dass einige kognitive Funktionen trotz vollständiger Remission der manischen oder depressiven Symptomatik eingeschränkt bleiben.

Bei Patienten mit einer bipolaren Störung können verschiedene Aspekte der Gedächtnisleitung beeinträchtigt sein. Studien haben gezeigt, dass bei Patienten mit einer bipolaren Störung besonders die Fähigkeit der Enkodierung, im Vergleich zu anderen Gedächtnisprozessen und im Vergleich zu nicht-bipolaren Personen, gestört ist (Robinson, et al., 2006). Testergebnisse des verbalen Gedächtnisses scheinen von verschiedenen neuropsychologischen Testverfahren am höchsten mit dem tatsächlichen psychosozialen Funktionieren bipolarer Patienten zu korrelieren, wie eine Studie von Martinez-Aran ergab (Martinez-Aran, 2006). Auch das deklarative und prozedurale Gedächtnis scheint bei euthymen bipolaren Patienten eingeschränkt zu sein (van Gorp, et al., 1999). Defizite im räumlichen Arbeitsgedächtnis scheinen bei bipolaren Patienten mit psychotischen Symptomen in der Vorgeschichte signifikant stärker ausgeprägt zu sein, als bei Patienten ohne Psychoseerfahrung (Glahn, et al., 2006).

In dieser Studie haben wir verschiedene Bereiche der kognitiven Leistungsfähigkeit untersucht: allgemeine Intelligenz (HAWIE), verbales Gedächtnis (CVLT) sowie visuelle Informationsverarbeitung und Reaktionsgeschwindigkeit (VBMT).

1.2 Visual Backward Masking (VBM)

1.2.1 Theoretischer Hintergrund zum VBM

Als Visual Backward Masking (VBM) bezeichnet man den Effekt, wenn die visuelle Informationsverarbeitung eines informativen Stimulus (Zielstimulus) durch die direkt nachfolgende Präsentation eines nicht-informativen Stimulus, einer sogenannten Maske,

gestört wird (McClure, 1999). Dies führt dazu, dass die bewusste Wahrnehmung des Zielstimulus eingeschränkt ist oder gar nicht erst entsteht (Lamme and Roelfsema, 2000). Die Visual Backward Masking Task (VBMT) ist ein computergestütztes Verfahren zur Untersuchung dieses Effektes und damit zur Untersuchung früher visueller Informationsverarbeitung.

Die potentiellen Mechanismen hinter diesem Effekt liegen in dem komplexen Ablauf visueller Informationsverarbeitung begründet:

Das visuelle System

Die visuelle Informationsverarbeitung beginnt mit der Aufnahme von Licht durch die Photorezeptoren in der Retina des Auges. Hier wird das biochemische Signal (Licht) in ein elektrisches Signal umgewandelt, welches dann von den nächsten Nervenzellen weiterverarbeitet wird. Bereits in den Nervenzellen der Retina, werden Informationen verschiedener Rezeptoren gebündelt weitergegeben, die Information von 126 Millionen Photorezeptoren wird in 1 Millionen Ganglienzellen gespeist, wobei die topografische Anordnung der Signale unverändert bleibt. Schon in der Netzhaut teil sich die visuelle Informationsverarbeitung in zwei getrennte, jedoch parallel verlaufende Systeme, das sogenannte M- und P-System. Sie sind benannt nach den zugehörigen Ganglienzellen:

Das magnozelluläre System, welches Informationen von einem breiten rezeptiven Feld (große Zellkörper) in der Retina, über die Schirmzellen (M-Zellen) der retinalen Ganglienschicht, zu den magnozellulären Schichten der thalamischen Nuclei und weiter zu den Schichten 4C alpha und 4B alpha des visuellen Kortex (V1) leitet, und das parvozelluläre System, welches Informationen von einem kleinen rezeptiven Feld (kleine bis mittelgroße Zellkörper) in der Retina über die Zwergzellen (P-Zellen) der retinalen Ganglienschicht und die seitlichen Kniehöcker des Thalamus (lateral geniculate nuclei) zu den Schichten 4C beta, 2 und 3 des visuellen Kortex leitet (Goldstein, 2002).

Beide Nervenbahnen verarbeiten unterschiedliche Eigenschaften eines visuellen Objektes. Die P-Zellen sind für die Verarbeitung von feineren Objektdetails wie Farbe, Textur oder Muster verantwortlich. Diese Informationen werden durch anhaltendes (engl.: sustained) Feuern der Neuronen übertragen, diese Nervenbahnen werden darum auch „sustained channels (SC)“ genannt (Green, et al., 1994b).

Die M-Zellen verarbeiten vor allem spatiole Objektinformationen, wie Erscheinungsbeginn und –ende eines Stimulus und seine Position sowie seine Bewegung

und deren Richtung. Diese Informationen werden durch schubweises (bzw. vorübergehendes, engl.: transient) Feuern der Neuronen übertragen. Diese Nervenbahnen werden darum auch „transient channels (TC)“ genannt (Green, et al., 1994b).

Vom primären visuellen Kortex (V1) wird die visuelle Information zu höher gelegenen Hirnarealen geleitet und mit Informationen aus nicht-primär-visuellen Hirnregionen verknüpft, um letztendlich die bewusste Wahrnehmung eines komplexen visuellen Stimulus herzustellen (Goldstein, 2002).

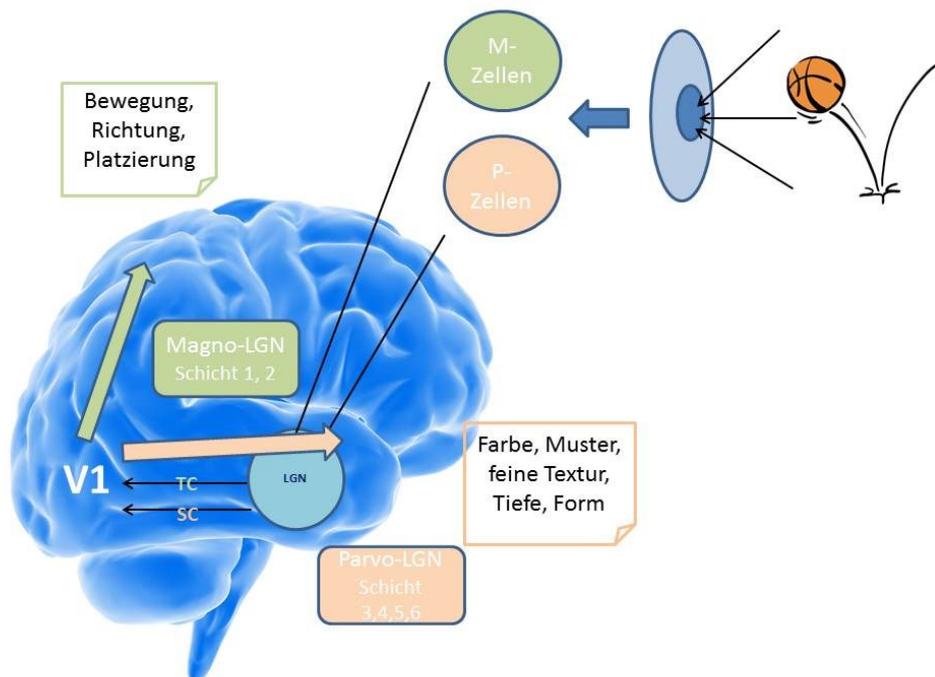


Abbildung 4 - Visuelles System

selbst entwickelt

Unterschiedliche visuelle Stimuli, wie z.B. Farbe und Bewegung, werden also von anatomisch getrennten Nervenkanälen, mit unterschiedlichen Formen der Signalübertragung (transient oder sustained) verarbeitet. Diese unterschiedlichen Kanäle werden für den Effekt des Visual Backward Masking verantwortlich gemacht.

Interferenz der Informationsverarbeitung

Es besteht keine einheitliche Meinung über die Ursache des Phänomens des visuellen Backward Maskings. Die am weitesten verbreitete Theorie geht von einer

Interferenz zwischen den TC und SC der frühen visuellen Informationsverarbeitung aus, welche für die Verarbeitung unterschiedlicher Objektmerkmale verantwortlich sind.

Die Wahrnehmung eines Stimulus kann durch einen darauffolgenden Stimulus gestört werden. Je nachdem, wie kurz der zeitliche Abstand zwischen den beiden Stimuli ist, wird nur der zweite, aber nicht der erste Stimulus bewusst wahrgenommen

Ein Grund hierfür kann Interruption sein: Hierbei wird die Aktivität der SC bei der Verarbeitung feiner visueller Objektmerkmale des ersten Stimulus, durch die Aktivität der TC bei der Verarbeitung räumlicher Objektinformationen des zweiten Stimulus gestört.

Eine andere Möglichkeit für die Wahrnehmungsstörung ist Integration: hierbei wird die Aktivität der SC bei der Verarbeitung feiner visueller Objektmerkmale des ersten Stimulus (Zielstimulus), durch die Aktivität der SC bei der Verarbeitung feiner visueller Objektmerkmale zweiten Stimulus (Maske) gestört.

Verschiedene Faktoren beeinflussen den maskierenden Effekt: Der Effekt der Integration ist am stärksten wenn die Maske zeitlich und räumlich sehr nah am Zielstimulus liegt und eine hohe Intensität (z.B. Leuchtkraft) aufweist. Die visuelle Information beider Stimuli verschmilzt und wird als ein wirres Verbundbild verarbeitet. Integration wird reduziert, wenn die räumliche Nähe zum Zielstimulus reduziert wird und die Maske eine geringere Intensität hat. Interruption entsteht, wenn die Integration gering ist, das verschmolzene Verbundbild wird weniger wirr.

Visuelle Performanz unter Integration lässt sich als experimentelle Funktion der Zeit darstellen. Die Leistung, das Erkennen des Zielstimulus trotz Maske, ist am meisten herabgesetzt, wenn die Maske das Ziel räumlich und zeitlich überlappt und steigert sich, wenn das Interstimulus Intervall (ISI), das Zeitintervall zwischen dem Präsentationsende des Zielstimulus und dem Präsentationsbeginn der Maske, zunimmt.

Das Zeitintervall zwischen dem Präsentationsbeginn des Zielstimulus und dem Präsentationsbeginn der Maske heißt Stimulus Onset Asynchrony (SOA). Man wählt die Art des Zeitintervalls entsprechend des zu untersuchenden maskierenden Mechanismus (Integration oder Interruption). Das Zeitintervall ab dem der maskierende Effekt der Maske nicht mehr auftritt wird Critical Stimulus Interval (CSI) genannt (Green, et al., 1994a; Green, et al., 1994b).

Visuelle Performanz unter Interruption ist eine Glockenförmige Funktion von ISI. Wenn ISI kürzer als 20 ms ist, wird die visuelle Performanz nicht durch Interruption gestört. Die visuelle Performanz reduziert sich bei einem ISI im Zeitfenster von 20-70 ms zunehmend. Die visuelle Performanz verbessert sich wieder ab einem ISI von 70 ms und größer.

Integration lässt sich als U-Form relativ zu ISI darstellen. Von dem ISI-Wert, ab dem keine Integration mehr auftritt an, nimmt die Leistung mit Zunahme von ISI (durch Störung durch Interruption) ab, und nimmt ab einem bestimmten Punkt mit weiterer Zunahme von ISI wieder zu (Turvey, 1973; Breitmeyer and Ganz, 1976; McClure, 1999; Breitmeyer and Ogmen, 2000;).

Gestörte Gamma Oszillation

In EEG-Untersuchungen konnten während früher visuelle Informationsverarbeitung Gamma-Oszillationen bei 40-70 Hz gemessen werden. Einige Forscher entwickelten hieraus die Theorie, dass Gamma-Wellen notwendig für die Integration rudimentärer visueller Elemente seien, um diese zu einer kohärenten Objektrepräsentation zusammenfügen zu können (Purushothaman, et al., 2000). Es wird vermutet, dass Gamma-Wellen eine Lösung für das Binding-Problem darstellen und eine wichtige Rolle bei der bewussten Wahrnehmung spielen. (Crick and Koch, 1995; Engel and Singer, 2001). Wynn et al. konnten nachweisen, dass schizophrene Patienten während der maskierten Testdurchläufe eine reduzierte Gammaaktivität im Gegensatz zu gesunden Probanden aufweisen. In unmaskierten Testdurchläufen ergab sich kein Gruppenunterschied (Wynn, et al., 2005). Diese Studie unterstützt die Vermutung, dass eine dysfunktionale Gammaaktivität die Wahrnehmung des Zielstimulus beeinträchtigt. Auch Green konnte in seiner Studie zeigen, dass Leistungseinbußen bei der VBMT bei schizophrenen Patienten mit einer veränderten Gammaaktivität einhergehen (Green, et al., 2003).

1.2.2 Studienergebnisse durch VBM bei psychiatrischen Erkrankungen

Vulnerabilitätsfaktor oder Krankheitssymptom

Studien mit gesunden und affektiv erkrankten Nachkommen bipolarer Patienten ergaben Hinweise darauf, dass Defizite in der frühen visuellen Informationsverarbeitung schon im Anfangsstadium einer bipolaren Erkrankung erkennbar sind, jedoch nicht vor einer

Erstmanifestation von Symptomen. Dies kann bedeuten, dass Defizite in der frühen visuellen Informationsverarbeitung keinen Vulnerabilitätsfaktor der bipolaren Störung darstellen, aber schon bei ersten Anzeichen der Erkrankung entstehen und sind somit wahrscheinlich eher eine frühe Folge oder ein Symptom der Erkrankung selbst sind. (Keri, et al., 2001; MacQueen, et al., 2004; Duffy, et al., 2009). Im Gegensatz hierzu, wurden Defizite der frühen visuellen Informationsverarbeitung (mittels Forward und Backward Masking) jedoch bei Geschwistern von an Schizophrenie erkrankten Patienten gefunden. Im Falle der Schizophrenie scheinen die gefundenen Defizite keine Folge der Erkrankung, sondern einen Vulnerabilitätsfaktor darzustellen (Keri, et al., 2001; Green, et al., 2006).

Defizite in euthymen und bipolaren Phasen

Yeap et al. untersuchten die frühe visuelle Informationsverarbeitung bei bipolaren Patienten mittels EEG. Eine reduzierte Amplitude der P1-Komponente eines visuell evozierten Potentials gilt als endophänotypisch bei schizophrenen Patienten und wurde in dieser kleinen Stichprobe auch bei euthymen Patienten mit einer bipolaren Störung gefunden (Yeap, et al., 2009).

Fleming und Green konnten zeigen, dass Patienten mit einer bipolaren Störung sowohl in manischen Phasen wie auch danach eine geringere Leistung (höherer CSI) in der VBMT erbrachten als gesunde Kontrollprobanden (Fleming and Green, 1995). Auch hypomanische Patienten ohne psychotische Symptomatik und manische Patienten mit psychotischer Symptomatik hatten einen nachweisbar höheren CSI (Saccuzzo and Braff, 1981; Schubert, et al., 1985).

Im Gegensatz zu den typischen manischen und depressiven Symptomen einer bipolaren Episode, sind die durch VBMT messbaren Defizite der visuellen Informationsverarbeitung auch in euthymen Phasen nachweisbar (MacQueen, et al., 1998). Ein wichtiger Prädiktor für die defizitäre Leistung bei der VBMT scheint die vorausgehende Belastung der Erkrankung durch die Anzahl depressiver Episoden zu sein (MacQueen, et al., 2001).

Keri versuchte mit Hilfe der Verniertask Beeinträchtigungen der parvo- und magnozellulären Strukturen bei bipolaren Patienten zu unterscheiden. Die Patientengruppe zeigte signifikante Leistungsminderung während einer depressiven Episode im Gegensatz zu gesunden Kontrollen in beiden Strukturen. Diese Leistungsminderung zeigte sich in einer Follow-up-Untersuchung nach 2 Monaten und deutlichem Abklingen der depressiven

Symptomatik nicht mehr. Unterschiede zwischen den verschiedenen Zellbahnen konnten nicht nachgewiesen werden (Keri, et al., 2007).

1.3 Effekte der Lithiumtherapie

1.5.1 Die Lithiumtherapie

1949 beschrieb der australische Arzt John Cade zum ersten Mal die antimaniische Wirkung des Leichtmetalls Lithium (Cade, 1949). Als Stimmungsstabilisator gilt Lithium nun seit über 50 Jahren als Goldstandard in der Behandlung von Patienten mit einer bipolaren Störung (Baldessarini and Tondo, 2000; Vestergaard and Licht, 2001). Dennoch wird es als Therapeutikum immer wieder in Frage gestellt (Davis, et al., 1999; Baldessarini and Tondo, 2000;). Problematisch ist z. B. das verhältnismäßig kleine therapeutische Fenster: 0,8 bis 1,2 mmol/L Serumspiegel bei Akutbehandlung und 0,6 bis 0,8 mmol/L in der prophylaktischen Behandlung. Höhere Serumkonzentrationen können sich toxisch auswirken, so dass der Serumspiegel regelmäßig kontrolliert werden muss. Typische Anzeichen einer Überdosierung sind grobschlägiger Tremor, Erbrechen, Durchfälle, Krampfanfälle und Bewusstseinsstörungen bis zum Koma. Da Lithium nur in Tablettenform eingenommen werden kann ist es auch von großer Bedeutung, dass die Patienten ein hohes Maß an Zuverlässigkeit und Compliance für eine wirksame, aber risikoarme Lithiumbehandlung mitbringen. Des Weiteren leiden Patienten nicht selten unter unterschiedlichen Nebenwirkungen wie feinschlägigem Tremor, Irritationen des Magen-Darm-Traktes, Polyurie, Polydipsie, Hypothyreose, Struma, Akne, Psoriasis und Gewichtszunahme (Bauer, 2005).

Trotz dieser Einschränkungen ist Lithium nach wie vor das wirksamste Therapeutikum in der Behandlung bipolarer Erkrankungen (Bauer and Pfennig, 2012):

In der Akuttherapie ist Lithium als Monotherapie gegen manische Symptome wirksam, und in Kombination mit einem Antidepressivum auch gegen depressive Symptome. Als Phasenprophylaktikum zeigt Lithium die beste Wirksamkeit im Vergleich zu anderen Psychopharmaka und Stimmungsstabilisatoren (Bauer and Pfennig, 2012). Lithium reduziert das Wiedererkrankungsrisiko bei Patienten mit einer bipolaren Störung um 48% (Davis, et al., 1999). Da Patienten mit einer bipolaren Störung unter einem deutlich erhöhten Suizidrisiko leiden, ist auch die in vielen Studien nachgewiesene antisuizidale Wirkung von

Lithium besonders bedeutsam für die Pharmakotherapie (Chen and Dilsaver, 1996; Angst, 2002; Mueller-Oerlinghausen, et al., 2003; Bauer and Pfennig, 2012).

1.5.2 Potentielle Wirkmechanismen

Lithium-Ionen haben einen ähnlichen Ionenradius wie Magnesium, ein weitverbreiteter Cofaktor verschiedener Enzyme. So kann sich Lithium kompetitiv an eine Vielzahl von Enzymen binden und sie damit entsprechend inhibieren (Can, et al., 2014). Bei therapeutischer Dosierung inhibiert Lithium allerdings nur eine kleinere Gruppe von Enzymen aus der Familie der Phosphomonoesterasen direkt:

- Inositol Monophosphatase (IMPase) und Inositol Polyphosphate 1-phosphatase (IPPase): involviert im Inositol Recycling und der Phosphoinositol Signalübertragung.
Das Phosphoinositol second messenger System spielt eine wichtige Rolle bei der intrazellulären Signalübertragung, aktiviert durch Guanosintriphosphat-bindendes Protein (G-Protein) gekoppelte Phospholipase C (PLC), welches durch eine Vielzahl von interzellulärer Kommunikation aktiviert wird. Die Inositoldepletions Hypothese besagt, dass die therapeutische Wirkung von Lithium durch eine Reduktion der zerebralen Inositolkonzentration bewirkt wird. Diese Hypothese wird durch zahlreiche präklinische Studien unterstützt. Ergebnisse zu dieser Hypothese aus klinischen und genetischen Humanstudien sind jedoch widersprüchlich (Can, et al., 2014)
- Glycogen synthase kinase-3 (GSK-3): wichtiges Enzym in Zytoskelettprozessen und Regulation der Zellintegrität. Gesteigerte Aktivität dieses Enzyms fördert Apoptose. Es spielt möglicherweise auch eine Rolle bei der Modulation zirkadianer Rhythmen (siehe Absatz Zirkadianer Rhythmus) (Manji, et al., 2000a; Gould, et al., 2004;).
- Ein weiterer Wirkmechanismus von Lithium ist die Veränderung des Cholinstoffwechsels, da es den Membrantransport von Cholin in den Erythrozyten der Hirne von Menschen und Säugern blockiert (Lingsch and Martin, 1976; Uney, et al., 1986).
- Weitere Enzyme, die durch Lithium direkt inhibiert werden sind Biphosphate nucleotidase (BPNase), Fructose 1,6-bisphosphatase (FBPase) und Phosphoclucomutase (PGM): wichtige Enzyme bei der Glyconeogenese und Glycogenolyse.

Des Weiteren bindet Lithium kompetitiv an das Enzym Adenylatzyklase, welches eine bedeutende Rolle bei der durch G-Protein medierten intrazellulären Signalübertragung spielt und somit die Produktion von Second-Messenger Cyclisches Adenosinmonophosphat (cAMP) inhibiert (Can, et al., 2014).

Da Lithium eine Vielzahl von Mechanismen des zellulären Hirnstoffwechsels moduliert, ist es nicht verwunderlich, dass die Gabe von Lithium auch einen breiten indirekten Effekt auf eine Vielzahl von molekularen Prozessen hat (Jope, 1999). Besondere Bedeutung für die bipolare Störung hat der Effekt von Lithium auf Serotonin, Dopamin und den zirkadianen Rhythmus.

- Serotonin (5-HT)
Lithium scheint durch die Modulation von GSK-3 Enzymen einen indirekten Einfluss auf das serotonerge System zu haben. Allein die Gabe von Lithium führt zu einer Anreicherung von 5-HT in Nagerhirnen (Baptista, et al., 1990; Mork, 1998). Außerdem zeigen eine Reihe von Studien eine gute Wirksamkeit von Lithium als Augmentationstherapie bei therapieresistenten Depressionen (Bauer, et al., 2003b). Es ist anzunehmen, dass diese Wirkung durch eine Synergie aus gesteigerter 5-HT-Freisetzung und gleichzeitiger reduzierter Wiederaufnahme des gleichen Stoffes entsteht. Der Modulation des serotonergen Systems durch Lithium wird dessen antidepressive Wirkung zugeschrieben (Can, et al., 2014).
- Dopamin
Die Signalübertragung durch GSK-3 spielt auch eine wichtige Rolle im dopaminergen System. Manieartiges Verhalten kann bei Mäusen durch die Gabe von Amphetamin oder genetische Mutation des Dopamintransporters ausgelöst werden. Dieses Verhalten wird durch Lithium reduziert. Interessanterweise haben auch andere Stoffe, die GSK-3 inhibieren, diesen Effekt, was daraufhin deutet, dass die Modulation von GSK-3 eine wichtige therapeutische Funktion innerhalb der Lithiumbehandlung manischer Patienten hat.
- Zirkadianer Rhythmus
Eine Veränderung des Schlafrythmus gehört zu den typischen Symptomen der bipolaren Erkrankung. Ein Zusammenhang zwischen einem Single Nucleotid Polymorphismus (SNP) des CLOCK Gens (*Circadian Locomotor Output Cycles Kaput*), welches eine bedeutsame Rolle bei der Regulation des

zirkadianen Rhythmus spielt, und einem gehäuftem Auftreten bipolarer Episoden bei bipolaren, jedoch nicht unipolar depressiven Patienten, konnte nachgewiesen werden (McClung, 2007).

Eine Genstudie an Mäusen mit einem mutierten CLOCK-Gen, ergab, dass manieartige Verhaltensweisen der genetisch veränderten Mäuse durch die Gabe von Lithium abgemildert wurden (Roybal, et al., 2007). Diese und weitere Studienergebnisse, die einen Zusammenhang zwischen Schlafrythmus, manischer Depression und Lithium herzustellen scheinen, lassen vermuten, dass die Wirkung von Lithium auch in der Regulation des zirkadianen Rhythmus bestehen könnte.

1.5.3 Neuroprotektive Effekte der Lithiumtherapie

Verschieden Studien, besonders aus der Forschung an Zellen von Nage- und Säugetieren, weisen darauf hin, dass Lithium neurotrophe Effekte auch im menschlichen Hirn fördert (Chen, et al., 1999; Chen and Chuang, 1999; Jope, 1999; Manji, et al., 2000b; Chuang, et al., 2002; Brambilla, et al., 2004). Dabei wirkt sich die Anwendung von Lithium auf verschiedene Prozesse aus, von denen die am besten untersuchten im Folgenden beschrieben werden:

Bcl-2

Das Bcl-2-Protein (engl.: B-cell lymphoma-2) ist bekannt dafür, durch Einwirkung auf eine Vielzahl von Prozessen, Apoptose zu verhindern, Zellen gegen neurotoxische Prozesse zu schützen und die Regeneration von Axonen zu unterstützen. In Nagerhirnen und menschlichen Neuronen in vitro reicherte sich durch Lithium das zytoprotektive bcl-2 Protein an. (Chen, et al., 1999; Manji, et al., 2000a).

GSK-3

Wie oben beschrieben inhibiert Lithium das Enzym Glykogen Synthase Kinase-3 (GSK-3), welches Zytoskelettprozesse und Zellintegrität reguliert. Gesteigerte Aktivität dieses Enzyms fördert Apoptose, also wirkt die Inhibition von GSK-3 dem programmierten Zelltod entgegen (Manji, et al., 2000a).

PKC

Lithium inhibiert auch das Protein Kinase C (PKC) (Manji and Lenox, 1999; Zarate, et al., 2006). PKC ist unabdingbar für Neurotransmission und neuronale Erregbarkeit. Stress

kann zu einer exzessiven Aktivierung von PKC führen, was die Funktion des Arbeitsgedächtnisses unter Einbeziehung des PFC erheblich stört. Im Gegensatz dazu scheint die Inhibition von PKC kognitives Funktionieren zu schützen (Manji and Lenox, 1999; Birnbaum, et al., 2004; Carlson, et al., 2006).

BDNF

BDNF (brain derived neurotrophic factor) und der entsprechende Rezeptor TrkB (Tyrosin kinase Rezeptor für BDNF) wurden beide durch Lithium aktiviert, was einen positiven Effekt auf die Neuroplastizität ausübt (Carlson, et al., 2006).

Weitere neuroprotektive Effekte

In therapeutischer Dosierung scheint Lithium auch andere schädliche Prozesse, wie die exzessive Aktivierung von Glutamat oder des N-methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptors, die Deprivation des Nervenwachstumsfaktors (NGF), etc. zu unterdrücken (Zarate, et al., 2006).

1.5.4 Effekte von Lithium auf frühe visuelle Informationsverarbeitung

Nur eine begrenzte Anzahl von kleinen Studien gibt Hinweise auf den Einfluss einer Pharmakobehandlung mit Lithium auf die Leistung bipolarer Patienten in der VBMT:

Ein Vergleich schizophrener (n=43) und bipolarer (n=15) Patienten mit gesunden Kontrollprobanden (n=12), ergab in einer post-hoc-Analyse einen Hinweis auf eine Beeinträchtigung der Leistung in der VBMT durch die Behandlung mit Lithium (n=4). Aufgrund der sehr kleinen Fallzahl war dieses Ergebnis jedoch nicht signifikant (Green and Walker, 1986).

Während und nach manischen Phasen zeigte sich, ebenfalls in einer post-hoc-Analyse, ein leicht negativer Effekt auf die Leistung in der VBMT bei 10 mit Lithium behandelten bipolaren Patienten im Vergleich zu 6 bipolaren Patienten ohne Lithiumbehandlung (Fleming and Green, 1995).

MacQueen 2001 konnte in einer VBMT-Studie keinen negativen Einfluss durch Lithiumbehandlung (n=14) auf die Leistung der insgesamt 28 untersuchten euthymen bipolaren Patienten messen (MacQueen, et al., 2001).

Aufgrund dieser Studienlage lässt sich ein Effekt der Lithiumbehandlung auf visuelle Informationsverarbeitung nur erahnen. Ob ein kausaler Zusammenhang mit

Lithiumbehandlung oder eher mit der aktuellen Krankheitsepisode bzw. Erkrankungsdauer besteht kann zum aktuellen Zeitpunkt nicht gesagt werden.

1.5.5 Effekte von Lithium auf die kognitive Leistung

Bezüglich des Einflusses von Lithium auf die kognitive Leistungsfähigkeit von Patienten mit einer bipolaren Störung zeigten Studienergebnisse widersprüchliche Ergebnisse. Engelsmann konnte beispielsweise keinen signifikanten Unterschied zwischen dem Erinnerungsvermögen von bipolaren Patienten mit einer Kurzzeittherapie (n=9, Ø=5,2 Jahre) und einer Langzeittherapie (n=9, Ø=12,9 Jahre) mit Lithium finden (Engelsmann, et al., 1988). Smigan und Perris untersuchten die Gedächtnisleistung von 53 affektiv erkrankten Patienten vor der Medikation mit Lithium und erneut nach 4 und 12 Monaten Lithiumbehandlung und konnten keine signifikante Verschlechterung durch Lithium erkennen (Smigan and Perris, 1983). Auch Calev et al. fanden keine Einschränkung der Gedächtnisleistung durch prophylaktische Gabe von Lithium an depressive Patienten (Calev, et al., 1986). Rubinsztein et al. konnten keine Leistungseinbußen in Gedächtnisleistung und bei exekutiven Funktionen bei euthymen bipolaren Patienten mit Lithiumbehandlung (n=11) gegenüber euthymen bipolaren Patienten ohne Lithiumbehandlung (n=7) nachweisen (Rubinsztein, et al., 2000).

Im Gegensatz hierzu konnten andere Wissenschaftler sehr wohl eine negative Korrelation zwischen kognitiver Funktionen und der Gabe von Lithium nachweisen (Kessing, 1998; Honig, et al., 1999). Zum Beispiel führte eine 2-wöchige Unterbrechung der Lithiumeinnahme bei 46 euthymen bipolaren Patienten zu signifikanten Verbesserungen der Gedächtnisleistung (Kocsis, et al., 1993). Des Weiteren zeigten 20 euthyme Patienten mit einer bipolaren Störung und einer stabilen Lithiumbehandlung eine Beeinträchtigung psychomotorischer Reaktionsgeschwindigkeit, verglichen mit gesunden Kontrollpersonen (Jauhar, et al., 1993).

Squire et al. fanden heraus, das bereits eine 2-wöchige Gabe von Lithium (n=8), verglichen mit einer Placebogruppe (n=8), sich negativ auf die psychomotorische Geschwindigkeit auswirkt, nicht aber auf die Gedächtnisleistung (Squire, et al., 1980).

In dieser Studie untersuchten wir die neurokognitiven Fähigkeiten der Patienten mit Hilfe des HAWIE-R und des CVLT. Die erhobenen Daten bezüglich allgemeiner Intelligenz und sprachlichem Erinnerungsvermögen wurden im Rahmen anderer Doktorarbeiten und Publikationen ausgewertet.

1.5.6 Effekte von Lithium auf die Neuroanatomie

Eine Meta-Analyse von 98 hirnstrukturellen Studien ergab eine Vergrößerung des Volumens der grauen Masse bei bipolaren Patienten mit einer Lithiumtherapie im Gegensatz zu bipolaren Patienten ohne Lithiumtherapie (Kempton, et al., 2008).

Monkul et al. fanden eine Zunahme an grauer Masse im DLPFC beidseitig sowie im ACC linksseitig nach 4-wöchiger Gabe von Lithium bei gesunden Probanden. Ebenso nahm das Gesamtvolumen der weißen Masse zu (Monkul, et al., 2007).

Im Einklang mit diesen Befunden, führte eine chronische Lithiumbehandlung bei Mäusen zu einer verstärkten Ausbildung des bcl-2-Proteins im Hippokampus und einer Zunahme an Zellteilung im Gyrus dentatus (Chen, et al., 2000).

Hafeman untersuchte in einem Review den Einfluss von Medikation auf strukturelle MRT-Untersuchungen und fand bei 20 von 45 Studien einen positiven Effekt von Lithium auf die Volumina emotionsregulierender Hirnregionen, im Gegensatz zu Patienten mit antipsychotischer oder antikonvulsiver Medikation (Hafeman, et al., 2012).

In ihrem Review fanden Emsell und McDonald mehrere Studien, die ein vergrößertes anteriores Cingulum bei Patienten mit Lithiumbehandlung nachwiesen. Besonders häufig wurden positive Korrelationen zwischen Hippokampusvolumen und Lithiumgabe gefunden. Diese Region scheint besonders gut auf die neuroprotektiven Eigenschaften von Lithium zu reagieren (Emsell and McDonald, 2009). Eine Vergrößerung des Hippokampus bei Lithiumbehandlung konnte auch in der Meta-Analyse von Rohdaten von Hallahan et al. bestätigt werden. Hier wurde auch eine vergrößerte Amygdala unter Lithiumbehandlung im Vergleich mit Patienten ohne Lithiumbehandlung gefunden (Hallahan, et al., 2011).

1.5.7 Effekte von Lithium auf Funktion und Biochemie

In einer Studie von Blumberg, Donegan et al. zur Funktion der Amygdala mittels Präsentation emotionaler Gesichter zeigten 17 Patienten mit einer bipolaren Störung in unterschiedlichen Erkrankungsphasen eine gesteigerte Amygdalareaktion, verglichen mit gesunden Kontrollen in fMRT-Untersuchungen. Bei Patienten mit einer antikonvulsiven Medikation (n=8), war dieser Unterschied signifikant geringer. Auch Lithiumpatienten (n=4) zeigten eine geringere, jedoch nicht signifikant geringere Amygdalareaktion (Blumberg, et al., 2005a).

Hafeman untersuchte in einem Review auch den Einfluss von Medikation auf fMRT-Untersuchungen und fand keine eindeutigen Unterschiede zwischen Lithium Patienten und anders oder nicht medizierten Patienten (Hafeman, et al., 2012).

Einige Forscher haben den Einfluss von Lithium auf die MRS-Signale, insbesondere N-Acetyl-Aspartat (NAA), bipolarer Patienten untersucht. Bei vielen Neuropathologien und psychiatrischen Erkrankungen findet man eine reduzierte Konzentration von NAA (Stanley, 2002). NAA gilt als Marker für Mitochondrienfunktion und als unspezifischer Marker für neuronale Integrität (Bertolino, et al., 2003a; Stork and Renshaw, 2005).

NAA scheint bei euthymen Patienten im DLPFC, ACC, Hippokampus und PFC im Vergleich zu gesunden Kontrollen reduziert zu sein (Ohara, et al., 1998; Winsberg, et al., 2000; Bertolino, et al., 2003a; Deicken, et al., 2003;). Lithium Patienten, verglichen mit HCs, zeigen ähnliche NAA-Spiegel, oder eine Erhöhung des NAA, möglicherweise durch die Gabe von Lithium (Sharma, et al., 1992; Stoll, et al., 1992; Hamakawa, et al., 1999; Amaral, et al., 2002; Silverstone, et al., 2003a; Brambilla, et al., 2005;). Dennoch widersprechen sich die Ergebnisse mit denen anderer Studien (Deicken, et al., 2001; Cecil, et al., 2002; Bertolino, et al., 2003a; Chang, et al., 2003; Deicken, et al., 2003; Silverstone, et al., 2003b; Brambilla, et al., 2004; Friedman, et al., 2004; Sassi, et al., 2005b).

2. Hypothesen

2.1 Primäre Hypothese

Aufgrund der neuroprotektiven Eigenschaften von Lithium, wird erwartet, dass die frühe visuelle Informationsverarbeitung, gemessen mit VBM, bei bipolaren Patienten mit Lithium-Langzeitbehandlung weniger beeinträchtigt ist, als bei bipolaren Patienten ohne Lithiumbehandlung. In diesem Sinne wird die frühe visuelle Informationsverarbeitung von Patienten mit Lithiumbehandlung sich weniger von der gesunder Kontrollpersonen unterscheiden, verglichen mit Patienten ohne Lithiumbehandlung.

2.2 Sekundäre Hypothesen

Es wird erwartet, dass die Erkrankungsdauer mit der Leistung in der VBMT negativ korreliert.

3. Methoden und Materialien

3.1 Studiendesign

Die internationale Gruppe für Forschung an Patienten mit Lithiumbehandlung (IGSLI e.V.) initiierte im Jahr 2005 eine multizentrische Studie, um die potentiellen neuroprotektiven Eigenschaften der Lithium Langzeittherapie bei bipolaren Patienten zu untersuchen. In dieser Querschnittstudie, mit retrospektiver Datenerhebung, werden Patienten mit einer bipolaren Störung mit und ohne Lithium-Langzeitbehandlung und gesunde Kontrollen miteinander verglichen.

3.2 Teilnehmer

Für die Überprüfung der Hypothesen wurden drei Probandengruppen rekrutiert. In Gruppe 1 und 2 wurden Patienten mit einer bipolaren Störung eingeschlossen, die

- nach DSM-IV die Kriterien einer Bipolar I oder II – Störung erfüllen,
- seit mindestens 10 Jahren an dieser Störung erkrankt sind,
- mindestens 5 Episoden manischer, depressiver oder gemischter Stimmung erlebt haben,
- zum Messzeitpunkt seit mindestens 4 Monaten euthym und frei von Symptomen sind,
- auf der Hamilton Depression Rating Skala (HAM-D-17) weniger als 7 Punkte erreichen,
- auf der Young Mania Rating Skala (YMRS) weniger als 5 Punkte erreichen,
- auf der Clinical Global Impression Skala für Bipolare Patienten (CGI-BP) maximal 3 Punkte erreichen,
- mental, physisch und sprachlich in der Lage sind an der Studie Teil zu nehmen,
- und die Einwilligungserklärung unterschrieben haben.

In die **Patientengruppe 1** wurden nur Patienten mit einer bipolaren Störung eingeschlossen, die

- in ihrem Leben weniger als 3 Monate insgesamt mit Lithium behandelt wurden und deren Lithiumbehandlung mindestens 24 Monate zurückliegt.

In die **Patientengruppe 2** wurden nur Patienten mit einer bipolaren Störung eingeschlossen, die

- seit mindestens 24 Monaten und weiterhin mit Lithium behandelt werden.

Ausgeschlossen wurden Patienten, die

- mehr als einmal in ihrem Leben eine Elektrokrampftherapie-Serie (EKT, 12 bilateral) erhalten hatten,
- in den letzten 12 Monaten eine EKT erhalten hatten,
- komorbid an einer anderen psychiatrischen Störung erkrankt sind (Ausgenommen sind komorbide Angststörungen ohne PTBS, Persönlichkeitsstörungen ohne Borderline Persönlichkeitsstörung, solange die bipolare Erkrankung die Primärdiagnose darstellt. Auch Missbrauch von Suchtmitteln in der Vorgeschichte gilt nicht als Ausschlusskriterium, solange aktuell eine mindestens seit 12 Monaten andauernde Abstinenz besteht.),
- Medikamente einnehmen, die in der Studien-spezifischen Ausschlussliste für psychotrope Medikamente gelistet sind. Dazu gehören trizyklische Antidepressiva, Clozapin und typische Neuroleptika.
- aktuell Benzodiazepine (mehr als 2 mg Lorazepam / Clonazepam oder Äquivalentes) täglich einnehmen,
- mehr als 2 psychotrope Medikamente einnehmen (für Gruppe 1),
- mehr als ein psychotropes Medikament neben Lithium einnehmen (Gruppe 2),
- an somatischen Erkrankungen leiden, welche nicht durch Behandlung stabilisiert oder korrigiert sind (z.B.: Diabetes Mellitus, Bluthochdruck, Vitamin B12-Insuffizienz, Hypothyreose),
- akut suizidal sind oder an psychotischen Symptomen leiden,
- eine bedeutsame Veränderung der Medikation in den letzten 3 Monaten vor der Messung unternommen haben,
- an einer schweren körperlichen Erkrankung leiden (z.B.: Krebs, Metastasen, alle neurologischen Erkrankungen, Demenz),
- Metallimplantate oder Metallprodukte im oder am Körper haben (gilt nur für Patienten, die auch an der MRT-Untersuchung teilnehmen).

In die **Gruppe 3** wurden neuropsychiatrisch gesunde Kontrollprobanden eingeschlossen, die

- mental, physisch und sprachlich in der Lage sind an der Studie Teil zu nehmen

- und die Einwilligungserklärung unterschrieben haben.

Ausgeschlossen wurden gesunde Probanden, die

- in der Vergangenheit an einer psychiatrischen Erkrankung litten (SKID I; Missbrauch von Suchtmitteln in der Vorgeschichte gilt nicht als Ausschlusskriterium, solange aktuell eine mindestens seit 12 Monaten andauernde Abstinenz besteht)
- einen Verwandten 1. Grades haben, der an einer bipolaren Störung, rezidivierenden depressiven Störung, Schizophrenie oder schizoaffektiven Störung erkrankt ist,
- einen Verwandten 1. Grades haben, der sich suizidiert hat,
- an somatischen Erkrankungen leiden, welche nicht durch Behandlung stabilisiert oder korrigiert sind (z.B.: Diabetes Mellitus, Bluthochdruck, Vitamin B12-Insuffizienz, Hypothyreose),
- eine bedeutsame Veränderung der Medikation in den letzten 3 Monaten vor der Messung unternommen haben,
- an einer schweren körperlichen Erkrankung leiden (z.B.: Krebs, Metastasen, alle neurologischen Erkrankungen, Demenz),
- Metallimplantate oder Metallprodukte im oder am Körper haben (gilt nur für Patienten, die auch an der MRT-Untersuchung teilnehmen.).
- Medikamente einnehmen, die in der Studien-spezifischen Ausschlussliste für psychotrope Medikamente gelistet sind. Dazu gehören trizyklische Antidepressiva, Clozapin und typische Neuroleptika.
- aktuell Benzodiazepine (mehr als 2 mg Lorazepam/Clonazepam oder Äquivalentes) täglich einnehmen.

Die Probanden wurden in den teilnehmenden Psychiatrischen Kliniken in Halifax (Kanada), Berlin, Dresden, Neunkirchen (Österreich) und Poznan (Polen) über die Spezialambulanzen für Patienten mit einer bipolaren Störung sowie über niedergelassenen Psychiater rekrutiert. In allen teilnehmenden Studienzentren wurde die Studie durch das jeweilige Ethikkomitee geprüft und genehmigt.

Alle Patienten wurden durch die Einschätzung zweier Psychiater und mit Hilfe des Strukturierten Klinischen Interviews für DSM-IV (SKID) diagnostiziert. Sie kamen zu regelmäßigen Kontrolluntersuchungen in die Klinik, wobei mindestens 2-mal jährlich der Lithiumspiegel untersucht wurde. Kontrollprobanden wurden mittels Aushängen rekrutiert.

3.3 Studienablauf

Die Probanden wurden an jeweils 2 Studientagen untersucht. Nachdem die Probanden und Kontrollpersonen über die unter 3.2 beschriebenen Wege rekrutiert worden waren, erfolgte ein Screening-Termin. Hierbei wurden die Ein- und Ausschlusskriterien geprüft sowie eine klinische Anamnese erhoben. Nach einer detaillierten Information der Teilnehmer über Ablauf und Risiken der Studie gaben sie eine schriftliche Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der Studie.

Anschließend wurden alle Probanden einer allgemeinen körperlichen und psychiatrischen Untersuchung unterzogen. Zur Bestimmung des Serumlithiumspiegels wurde den bipolaren Probanden an diesem Tag Blut abgenommen. Zur genauen Abklärung des psychiatrischen Krankheitsbildes erfolgten eine Diagnosevalidierung durch zwei unabhängige Psychiater, mittels SKID I und II (Strukturierte Klinische Interview für DSM-IV), sowie eine Einschätzung der Symptomschwere mit dem Beck-Depressions-Inventar (BDI), Hamilton-Depressions-Skala (HAM-D), Clinical Global Impression Skala für bipolare Störung (CGI-BD) und Young Mania Rating Scale (YMRS). Diese Fragebögen sind international gebräuchliche, standardisierte und validierte Verfahren (Beck, et al., 1961; Hamilton, 1960; Spearing, et al., 1997; Young, et al., 1978). Um eine leichte kognitive Einschränkung („mild cognitive impairment“, MCI) feststellen zu können wurden die Probanden mit der Mini Mental State Examination (MMSE) und dem Dem Tect untersucht (Folstein, et al., 1975; Kalbe, et al., 2004).

Die Teilnehmer füllten bis zum nächsten Untersuchungstag den Patientenfragebogen aus, in dem Fragen zur Soziodemographie und Lebensqualität (SF-36 und Quality of Well-Being Scale) enthalten sind (Kaplan, et al., 1993; Bullinger, 1995).

Am zweiten Untersuchungstag wurden alle Patienten gebeten, die Einnahme ihrer Medikamente auf einen Zeitpunkt nach der Untersuchung zu verschieben und es fand die neurokognitive Testung statt. Zunächst absolvierten alle Teilnehmer die HAWIE-Testbatterie, um das allgemeine Intelligenzniveau der Teilnehmer zu bestimmen. Danach wurde mit Hilfe des CVLT die Gedächtnisleistung der Teilnehmer untersucht. Zwischen den zwei letzten Durchgängen erfolgte eine 20-minütige Pause, die zur Erhebung der Leistungsfähigkeit der visuellen Informationsverarbeitung mittels VBMT genutzt wurde.

Um die hirnpfysiologischen und biochemischen Daten zu erheben, wurden die Teilnehmer anschließend im Kernspintomographen untersucht. Hierzu wurden sie zusätzlich

über Funktion und Risiken der MRT-Untersuchung informiert und eine weitere schriftliche Einwilligungserklärung wurde unterschrieben.

3.4 Methoden zur Testung der Hypothesen

Visual Backward Masking Task (VBMT)

Bei der VBMT handelt es sich um ein Computer-basiertes Testverfahren zur Erhebung visueller Informationsverarbeitung.

In der Mitte eines Laptopbildschirms wird dem Probanden ein Fixationskreuz (1,3 cm x 0,9 cm) präsentiert. Darüber, darunter, rechts und links davon befindet sich in regelmäßigen Abständen jeweils ein Quadrat (2,4 cm x 1,8 cm). Der Abstand zwischen linkem und rechtem Quadrat beträgt 3,5 cm und der Abstand zwischen oberem und unterm Quadrat beträgt 2,5 cm. Nun wird in einem dieser Quadrate der Zielstimulus für 14 ms präsentiert. Der Proband gibt mit Hilfe eines Joysticks an, in welchem Quadrat er den Zielstimulus wahrgenommen hat. Dazu bewegt er den Joystick entsprechend nach oben, nach unten, nach rechts oder nach links. Die Reaktionszeit des Probanden wird gemessen. Um den Effekt des visuellen Backward Maskings zu erheben, wird direkt nach der Präsentation des Zielstimulus (Buchstaben O, S, Q, C) in einem der 4 Quadrate eine sogenannte Maske in allen 4 Quadraten gleichzeitig präsentiert. Der zeitliche Abstand zwischen Zielstimulus und Maske wird Interstimulusinterval (ISI) genannt. Die Präsentation der Maske stört die Informationsverarbeitung des Zielstimulus in Abhängigkeit von ISI. In dieser Studie haben wir ISIs von 14, 29, 43, 57, 86 und 114 Millisekunden (ms) gewählt.

Um den Probanden mit der Aufgabe vertraut zu machen erfolgen zunächst 5 Übungsdurchläufe à 16 Testepisoden. Im ersten Probelauf wird der Zielstimulus ohne darauffolgende Maske in einem der 4 Quadrate präsentiert. Ab dem 2. Übungsdurchgang werden die Zielstimuli jeweils gefolgt von der Maske präsentiert. In Durchgang 2 bei ISI 114 ms, in Durchgang 3 bei ISI 57ms und in Durchgang 4 bei ISI 29 ms. Im 5. Übungsdurchlauf wird die Maske mit alternierenden ISIs von 14 ms bis 114 ms präsentiert.

Im Anschluss erfolgt die Testphase von 6 Durchläufen. Jeder Testdurchlauf umfasst 48 Testepisoden mit zufällig alternierenden ISIs. Nach jeder einzelnen Testepisode gibt der Proband mit einem Tastendruck am Joystick an, wenn er bereit ist mit der nächsten Testepisode fortzufahren. Zwischen den 6 Durchläufen erfolgt jeweils eine 30 Sekunden

dauernde Pause, die der Proband mindestens einhalten muss bevor er den nächsten Durchlauf beginnen kann.

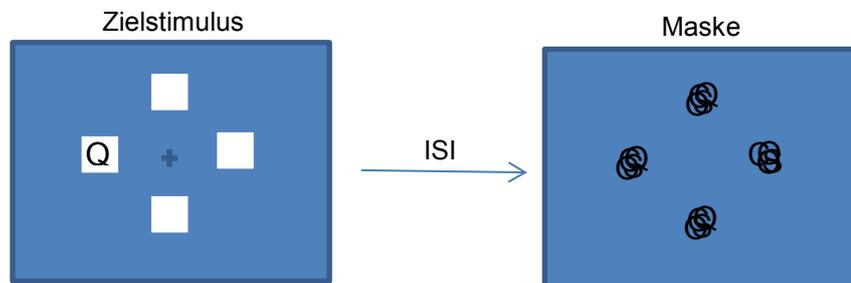


Abbildung 5 - Visual Backward Masking Task
selbst entwickelt

3.5 Fallzahlberechnung und Statistische Analyse

3.5.1 Fallzahlberechnung

Die Berechnung des Stichprobenumfangs für die neurokognitiven Testungen der Gesamtstudie erfolgte für die Leistung im CVLT und das Hippokampusvolumen als primäre Studienendpunkte. Martinez-Aran et al. veröffentlichten eine Studie, wonach euthyme Patienten mit einer bipolaren Störung eine 17% geringere Leistung als gesunde Kontrollprobanden im CVLT erbrachten. Gemittelt erinnerten sie 45,1 Wörter (SA 11,4) im Gegensatz zu 54,4 Wörtern (SA 9,6) in 5 Durchgängen freie Wiedergabe der Wortliste A (Martinez-Aran, et al., 2004b). Weitere Studien, die die verbale Gedächtnisleistung wie auch andere kognitive Fähigkeiten untersuchten (Fleck, et al., 2003), gehen von einer 10% schlechteren kognitiven Leistungsfähigkeit euthymer Patienten gegenüber gesunden Probanden aus. Eine unveröffentlichte Pilotstudie der IGSLI-Gruppe ergab keine signifikanten Unterschiede bezüglich der kognitiven Leistungsfähigkeit von Patienten mit einer Langzeit-Lithiumbehandlung und gesunden Kontrollen.

Hieraus ergab sich bei einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ und einem Beta-Fehler $\beta = 0,2$ eine Gruppengröße von je 27 Testpersonen, um signifikante Unterschiede finden zu können (nQuery Advisor © 4.0).

Für die Untersuchung des Hippokampusvolumens wurde eine separate Berechnung des Stichprobenumfangs durchgeführt. Blumberg et al. fanden bei bipolaren Patienten ein um 5% reduziertes Hippokampusvolumen, verglichen mit gesunden Kontrollen (3039 mm³ (SE 68) und 3209 mm³ (SE 54)) (Blumberg, et al., 2003). Für diese Studie wurde ein Durchschnittsvolumen des Hippokampus von 3209 mm³ mit einem SE von 60 sowohl für gesunde Probanden als auch für Patienten mit einer bipolaren Störung mit einer Lithium-Langzeitbehandlung übernommen.

Hieraus ergab sich bei einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ und einem Beta-Fehler $\beta = 0,2$ eine Gruppengröße von je 70 Testpersonen, um signifikante Unterschiede finden zu können ((nQuery Advisor © 4.0).

Da die Hypothesen dieser Dissertation sekundäre Hypothesen der Gesamtstudie darstellten, erfolgte hierfür keine separate Fallzahlberechnung. Die oben aufgeführten Gruppengrößen sind also nicht für die Untersuchung der visuellen Informationsverarbeitung mit der VBMT ausgelegt.

3.5.2 Statistische Analyse

Zunächst wurden die untersuchten Gruppen anhand ihrer deskriptiven Eigenschaften untersucht. Anschließend wurde mit Hilfe des Kolmogorow-Smirnow-Test die Normalverteilung der Stichprobe und mit dem Levene-Test die Homogenität der Varianzen nachgewiesen, was bei intervallskalierten Daten die Anwendung parametrischer T-Tests zuließ.

Es wurde eine **multivariate Kovarianzanalyse für wiederholte Messungen** durchgeführt, da mehrere Variablen der VBMT als abhängige Variablen eingingen. Hierbei wurden alle drei Studiengruppen miteinander verglichen und Reaktionsgeschwindigkeit sowie Fehlerquote je ISI genutzt. Für die Variablen Alter, Geschlecht, Bildung, Erkrankungsdauer und Studienzentrum wurde adjustiert.

Die post-hoc-Analyse auf Gruppenunterschiede erfolgten je ISI mit Hilfe von **T-Tests**. Aufgrund der wiederholten Testungen wurden nur $p < 0,001$ als signifikant angesehen.

Der Einfluss von Erkrankungsdauer wurde mit **Korrelationsanalysen** untersucht. Signifikante Korrelationen wurden weiter mit **Regressionsanalyse** untersucht.

Die statistische Auswertung erfolgte mit der Statistiksoftware SPSS von IBM.

4. Ergebnisse

4.1 Soziodemografische Daten

Aus den Studienzentren in Berlin, Dresden, Neunkirchen, Poznań und Halifax wurden die Daten von insgesamt 142 Probanden ausgewertet. In allen Studienzentren wurden Probanden für jede der drei Probandengruppen rekrutiert, wobei in allen Zentren anteilig weniger Patienten mit einer bipolaren Störung ohne Lithiumbehandlung rekrutiert wurden, als Patienten mit Lithiumbehandlung und gesunde Kontrollprobanden (Tabelle 2).

Tabelle 2: Fallzahlen je Patientengruppe und Studienzentrum

	Non-Li*	Li**	HC***	Gesamt
Studienzentrum n	31	58	53	142
Berlin	6	18	20	44
Halifax	8	15	11	34
Neunkirchen	7	10	10	27
Dresden	5	5	2	12
Poznan	5	10	10	27

*Patienten mit einer bipolaren Störung ohne Lithiumbehandlung

**Patienten mit einer bipolaren Störung mit Lithium-Langzeitbehandlung

***Gesunde Kontrollprobanden

89 aller Studienteilnehmer waren Patienten mit einer bipolaren Erkrankung, von welchen 58 seit mindestens 2 Jahren mit Lithium behandelt wurden. Insgesamt waren 49 % aller Probanden männlich (Tabelle 3).

Tabelle 2: Alter und Geschlecht

	Non-Li*	Li**	HC***
n			
Alter gemittelt (SA)	45,3 (12,9)	49,4 (11,3)	44,8 (8,9)
Geschlecht männlich (%)	32	38	40

*Patienten mit einer bipolaren Störung ohne Lithiumbehandlung

**Patienten mit einer bipolaren Störung mit Lithium-Langzeitbehandlung

***Gesunde Kontrollprobanden

In allen drei Gruppen ist der Anteil alleinstehender Personen weniger als halb so groß wie der Anteil von Personen, die in Partnerschaften leben. Bezüglich dieser Variable sind die Gruppen gut vergleichbar. Dies gilt nicht für den Bildungsgrad. Zwar hat in allen drei Gruppen der größte Anteil ein Abitur, Collegeabschluss oder eine abgeschlossene Lehre, und der zweithöchste Anteil ein abgeschlossenes Studium und der geringste Anteil keinen Abschluss. Dennoch variieren die Größen der Anteile je Gruppe stärker, so dass Bildungsgrad in der statistischen Analyse als Kovariable aufgenommen wurde. In allen drei

Gruppen ist der Anteil der arbeitenden Personen deutlich höher, als der der Frührentner. Erwartungsgemäß finden sich in beiden Patientengruppen mehr Frührentner, als in der gesunden Kontrollgruppe. In der Lithiumgruppe ist der Anteil der Frührentner etwas kleiner, als in der Nicht-Lithiumgruppe (Tabelle 4).

Tabelle 4: Soziodemografische Variablen

	Non-Li*	Li**	HC***
Familienstand %			
alleinstehend	22	26	27
Partnerschaft	67	68	73
Bildung %			
Kein Abschluss	0	4	2
Highschool/ Hauptschule/Realschule	25	12	21
College/Abitur/Lehre	46	49	39
Abgeschlossenes Studium	29	35	39
Arbeit %			
Berufstätig	58	48	73
Frühpension	15	19	7

*Patienten mit einer bipolaren Störung ohne Lithiumbehandlung

**Patienten mit einer bipolaren Störung mit Lithium-Langzeitbehandlung

***Gesunde Kontrollprobanden

4.2 Klinische Daten

Beide Patientengruppen haben eine ähnlich lange Erkrankungsdauer von durchschnittlich 22,4 Jahren. Die Probanden der Lithiumgruppe wurden im Durchschnitt 11,1 Jahre (SA 8,2) mit Lithium behandelt. In beiden Gruppen liegt der Anteil von Patienten mit einer Bipolar I – Störung zwischen 50 und 60%. Dies bedeutet, dass in beiden Gruppen ein fast gleich großer Anteil an Bipolar I-Patienten ist (Tabelle 5). Am Tag der neurokognitiven Testung lag der Lithiumspiegel der Patienten im therapeutischen Fenster mit einem Durchschnitt von 0,66 mmol/l (SA 0,17).

Tabelle 5: Erkrankung und Lithiumbehandlung

	Non-Li*	Li**
Erkrankungsdauer in Jahren (SA)	20,1 (10,1)	23,8 (9,0)
Dauer der Lithiumbehandlung in Jahren (SA)	-	11,1 (8,2)

Diagnose Bipolar I innerhalb der jeweiligen Patientengruppe in %	56	59
--	----	----

*Patienten mit einer bipolaren Störung ohne Lithiumbehandlung

**Patienten mit einer bipolaren Störung mit Lithium-Langzeitbehandlung

Vergleicht man die Einnahme von Psychopharmaka neben Lithium in beiden Gruppen, zeigt sich erwartungsgemäß, dass der Anteil von Patienten, die andere Psychopharmaka als Lithium einnehmen, in der Nicht-Lithiumgruppe deutlich höher ist, als in der Lithiumgruppe (Tabelle 6).

Tabelle 6: weitere Psychopharmaka

Psychopharmakon	Non-Li*	Li**
atypische Antidepressiva	45	21
Atypische Neuroleptika	41	12
Valproat	35	5
Lamotrigin	21	7
Carbamazepin	17	7
Benzodiazepine	10	2

*Patienten mit einer bipolaren Störung ohne Lithiumbehandlung

**Patienten mit einer bipolaren Störung mit Lithium-Langzeitbehandlung

Um die Stimmungslage der Patienten zum Untersuchungszeitpunkt zu überprüfen, wurden alle Probanden einer Testung mit Hilfe der Depressionsskalen BDI (Beck's Depression Inventory) und HAM-D-17 (Hamilton Depression Rating Scale) sowie der Manieskala YMRS (Young Mania Rating Scale) untersucht (Hamilton, 1960; Beck, et al., 1961; Young, et al., 1978). Die Cutoffs für Euthymie liegen bei der YMRS bei unter 12 Punkten, beim HAM-D-17 bei unter 7 Punkten und beim BDI bei unter 10 Punkten. Alle Probandengruppen liegen bei allen Skalen deutlich unter dem Cutoff-Wert, und unterscheiden sich auch im gemittelten Punktwert nicht auffällig voneinander. Möglicherweise zeigt sich in der Patientengruppe ohne Lithiumbehandlung ein leicht höherer Anteil depressiver Symptomatik als in der Lithiumgruppe (Tabelle 7).

Tabelle 7: Stimmung zum Untersuchungszeitpunkt

Stimmungsskalen gemittelter Punktwert (SA)	Non-Li *	Li**	HC

BDI	7,86 (4,32)	4,72 (3,58)	4,70 (4,31)
HAM-D-17	2,27 (1,67)	1,83 (1,48)	1,21 (1,36)
YMRS	1,05 (1,13)	1,41 (1,21)	0,67 (0,85)

*Patienten mit einer bipolaren Störung ohne Lithiumbehandlung

**Patienten mit einer bipolaren Störung mit Lithium-Langzeitbehandlung

***Gesunde Kontrollprobanden

Vergleicht man das Vorkommen körperlicher Erkrankungen zwischen den Gruppen findet man das Vorkommen von Herz-Kreislaufkrankungen (insbesondere erhöhter Blutdruck) häufiger in der Gruppe der nicht mit Lithium behandelten Patienten. Patienten mit Lithiumbehandlung leiden deutlich häufiger an einer Schilddrüsenerkrankung, als Patienten mit einer bipolaren Störung ohne Lithiumbehandlung, da die Lithiumbehandlung zu einer Schilddrüsenunterfunktion führen kann (Tabelle 8).

Tabelle 8: körperliche Erkrankungen

	Non-Li*	Li**
Gesundheit (%)		
Bluthochdruck und kardiovaskuläre Erkrankungen	28	16
Schilddrüsenerkrankung	8	36
Diabetes mellitus	4	7
Lungenerkrankungen und Asthma	12	5
Rheuma und Arthritis		

*Patienten mit einer bipolaren Störung ohne Lithiumbehandlung

**Patienten mit einer bipolaren Störung mit Lithium-Langzeitbehandlung

***Gesunde Kontrollprobanden

4.3 VBMT

Alle drei Gruppen zeigen den gleichen Effekt von ISI auf Reaktionsgeschwindigkeit und Fehlerquote: Je größer der zeitliche Abstand zwischen Zielstimulus und Maske ist, desto geringer sind sowohl die Reaktionszeit als auch die Fehlerquote.

Die Reaktionszeit ist bei Lithiumpatienten bei allen ISIs signifikant länger als bei Nicht-Lithiumpatienten. Die Fehlerquote der Lithiumpatienten lag bei allen ISIs höher als bei den Nicht-Lithiumpatienten, wobei die Unterschiede bei ISI 14 ms und 114 ms nicht signifikant waren.

Neuroprotektive Eigenschaften der Lithium-Langzeittherapie bei Visual Backward Masking

Verglichen mit gesunden Kontrollen war die Reaktionszeit der Nicht-Lithiumpatienten bei allen ISIs, außer bei 43 ms, länger, wobei dieser Unterschied, neben dem gemessen bei 86 ms, nicht signifikant war. Die Unterschiede bei den Fehlerquoten sind weniger deutlich: bei 14 ms und 43 ms machten Nicht-Lithiumpatienten signifikant mehr Fehler. Bei 57 ms und 86 ms machten sie weniger Fehler und die Unterscheide bei ISI 29 ms und 114 ms waren nicht signifikant.

Lithiumpatienten zeigten bei allen ISIs eine signifikant längere Reaktionszeit als gesunde Kontrollprobanden. Auch die Fehlerquote von Lithiumpatienten war verglichen mit denen der Gesunden signifikant größer. Eine Ausnahme stellt ISI 114 ms dar: hier machten Lithiumpatienten weniger Fehler als Gesunde, allerdings war auch dieser Wert nicht signifikant (Tabelle 9).

Tabelle 3: korrigierte Ergebnisse der VBMT: Reaktionszeit und Fehlerquote

	Non-Li*	Li**	HC***	Non-Li vs. HC	Li vs. HC	Non-Li vs. Li
ISI						
	Reaktionsgeschwindigkeit			p		
ISI 14 ms	664,82 (40,33)	698,92 (36,34)	584,08 (49,71)	<0,001	<0,001	<0,001
ISI 29 ms	588,55 (40,08)	627,52 (36,12)	546,59 (49,40)	<0,001	<0,001	<0,001
ISI 43 ms	535,46 (35,88)	581,81 (32,33)	541,46 (44,23)	0,433	<0,001	<0,001
ISI 57 ms	530,46 (33,75)	576,08 (30,41)	491,53 (41,59)	<0,001	<0,001	<0,001
ISI 86 ms	467,46 (34,13)	523,18 (30,76)	465,89 (42,07)	0,829	<0,001	<0,001
ISI 114 ms	437,03 (32,93)	500,65 (29,68)	415,04 (40,59)	0,002	<0,001	<0,001
	Fehlerquote			p		
ISI 14 ms	29,72 (4,13)	31,13 (3,72)	24,13 (5,09)	<0,001	<0,001	0,042
ISI 29 ms	16,63 (3,81)	21,72 (3,43)	18,30 (4,70)	0,043	<0,001	<0,001
ISI 43 ms	14,44 (3,18)	18,91 (2,86)	10,79 (3,91)	<0,001	<0,001	<0,001
ISI 57 ms	9,10 (3,12)	13,82 (2,81)	11,78 (3,85)	<0,001	<0,001	<0,001
ISI 86 ms	7,63 (2,84)	9,89 (2,56)	9,39 (3,50)	0,005	<0,001	<0,001

Neuroprotektive Eigenschaften der Lithium-Langzeittherapie bei Visual Backward Masking

ISI 114 ms	6,71 (2,94)	7,72 (2,65)	8,22 (3,63)	0,020	0,288	0,041
-------------------	-------------	-------------	-------------	-------	-------	-------

*Patienten mit einer bipolaren Störung ohne Lithiumbehandlung

**Patienten mit einer bipolaren Störung mit Lithium-Langzeitbehandlung

***Gesunde Kontrollprobanden

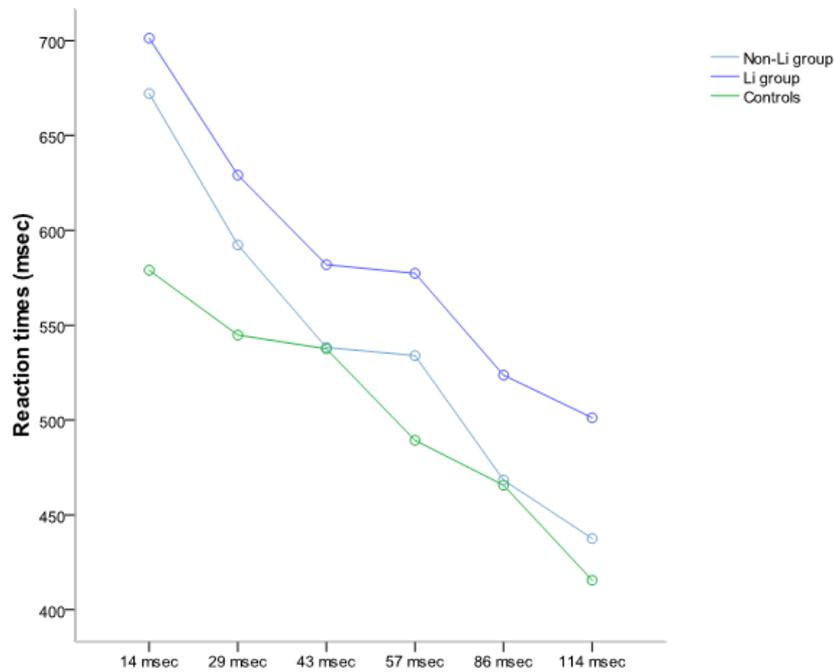


Abbildung 6 - Reaktionsgeschwindigkeiten in ms je ISI

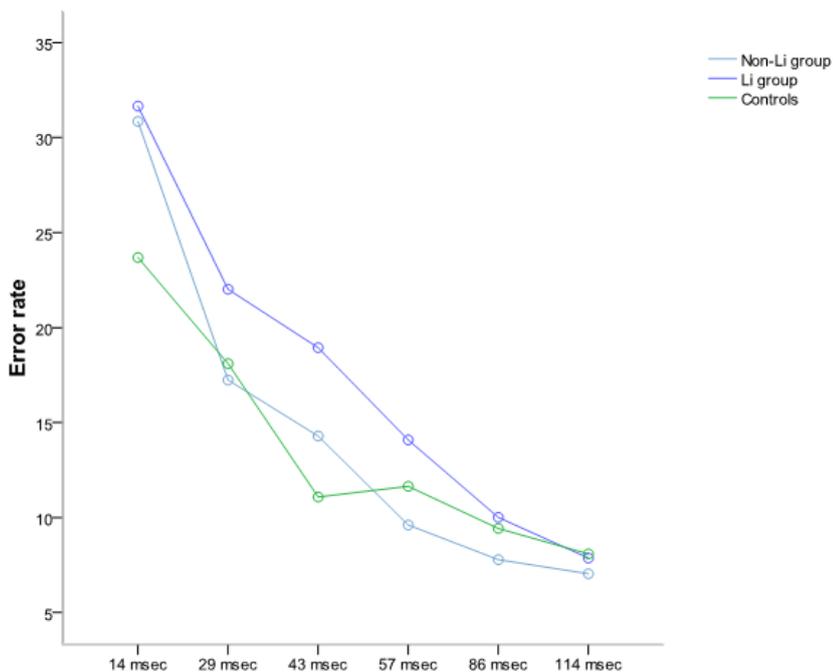


Abbildung 7 - Fehlerraten je ISI

Die Dauer der Erkrankung korreliert nur geringfügig positiv mit der Reaktionszeit (Pearsons $r = 0,279$ bei ISI 29 ms bis $0,357$ bei ISI 43 ms) oder Fehlerquote (Pearsons $r = 0,273$ bei ISI 114 ms bis $0,391$ bei ISI 29 ms) in der VBMT (Tabelle 10).

Tabelle 4: Korrelation zwischen VBMT-Ergebnissen und Erkrankungsdauer

	Reaktions- geschwindigkeit	Dauer der Erkrankung	Fehlerquote	Dauer der Erkrankung
Korrelation nach Pearson	Dauer der Erkrankung	1	Dauer der Erkrankung	1
Signifikanz (2-seitig)				
N		141		141
Korrelation nach Pearson	resp1_014	,280**	err1_014	,369**
Signifikanz (2-seitig)		,001		,000
N		132		136
Korrelation nach Pearson	resp1_029	,279**	err1_029	,391**
Signifikanz (2-seitig)		,001		,000
N		132		136
Korrelation nach Pearson	resp1_43	,357**	err1_043	,385**
Signifikanz (2-seitig)		,000		,000
N		132		136

Korrelation nach Pearson	resp1_057	,315**	err1_057	,374**
Signifikanz (2-seitig)		,000		,000
N		132		136
Korrelation nach Pearson	resp1_086	,328**	err1_086	,334**
Signifikanz (2-seitig)		,000		,000
N		132		136
Korrelation nach Pearson	resp1_114	,308**	err1_114	,273**
Signifikanz (2-seitig)		,000		,001
N		132		136

** . Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,001 (2-seitig) signifikant.

5. Diskussion

Verwerfung der Hypothesen

Im Rahmen dieser Dissertation wurden folgende Hypothesen untersucht:

- Patienten mit einer bipolaren Störung mit Lithium-Langzeitbehandlung zeigen eine geringere Reaktionszeit und eine geringere Fehlerquote beim visuellen Backward Masking als Patienten mit einer bipolaren Störung ohne Lithium-Langzeitbehandlung.
- Die Reaktionszeit und Fehlerquote bipolarer Patienten mit Lithium-Langzeitbehandlung wird sich, im Gegensatz zu bipolaren Patienten ohne Lithium-Langzeitbehandlung, in geringerem Maße von der gesunder Kontrollprobanden unterscheiden.

Diese Hypothesen können durch die Studienergebnisse nicht unterstützt werden. Wir konnten weder zeigen, dass Lithiumpatienten eine bessere Leistung als Nicht-Lithiumpatienten erbrachten, noch, dass Lithiumpatienten sich in ihrer Leistung nicht von gesunden Kontrollen unterscheiden. Im Gegenteil, unsere Resultate zeigen, dass Lithiumpatienten eine signifikant schlechtere Leistung erbrachten als die anderen beiden Untersuchungsgruppen. Sowohl die Reaktionszeit als auch die Fehlerquote waren bei Lithiumpatienten signifikant höher als bei gesunden Kontrollen und Nicht-Lithiumpatienten. Dieses Resultat steht im Einklang mit früheren Studien, die einen negativen Einfluss der Lithiumbehandlung auf die Leistung in Backward Masking Tasks demonstriert haben (Kropf and Mulleroerlinghausen, 1985; Green and Walker, 1986; Fleming and Green, 1995) .

Wie zuvor in anderen Studien beschrieben, zeigten beide Patientengruppen eine geringere Leistung in der VBMT als gesunde Kontrollen, obwohl sie sich in einer euthymen Phase befanden und keine manischen oder depressiven Symptome aufwiesen (Fleming and Green, 1995; MacQueen, et al., 1998; MacQueen, et al., 2001).

Ein anderes Bild ergaben die Ergebnisse der neurokognitiven Testung mit HAWIE (Intelligenztest für Erwachsene) und CVLT (Test für verbales Gedächtnis). Hier konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den 3 Gruppen gefunden werden. Diesen Effekt fand auch Wingo et al. in einer Meta-Studie über 12 Studien: Lithiumpatienten scheinen nur geringfügig kognitiv beeinträchtigt zu sein, jedoch wirkt sich eine Langzeitbehandlung mit Lithium negativ auf die psychomotorische Leistung aus (Wingo, et al., 2009). Eine Beeinträchtigung psychomotorischer Funktionen könnte auch die Leistung der VBMT reduzieren, insbesondere die Reaktionsgeschwindigkeit. Die Fehlerquote lässt sich durch psychomotorische Defizite jedoch nicht erklären. Insgesamt ist festzuhalten, dass Patienten mit einer Langzeit-Lithiumbehandlung eine geringere Leistung in allen drei neurokognitiven Untersuchungen zeigten, auch wenn nur die Leistungsdifferenz in der VBMT signifikant war.

Als sekundäre Hypothese wurde postuliert:

- Die Dauer der Erkrankung wirkt sich negativ auf die Leistung in der VBMT aus.

Unsere Untersuchungen konnten eine positive Korrelation zwischen Erkrankungsdauer und Reaktionsgeschwindigkeit sowie Erkrankungsdauer und Fehlerquote zeigen. Somit kann die Hypothese bestätigt werden, dass die Leistung in der VBMT mit zunehmender Dauer der Erkrankung geringer wird. Allerdings ist die Stärke des Zusammenhangs zwischen Dauer der Erkrankung und der Leistung im VBM nur von geringer Ausprägung.

Neben der frühen visuellen Informationsverarbeitung untersuchten wir auch höher gelegene kognitive Prozesse mit Hilfe des HAWIE und dem CVLT. Auch in diesen Untersuchungen zeigte sich eine geringe bis mittelgradige Korrelation zwischen der Erkrankungsdauer und den Testergebnissen. Im HAWIE reichte der Korrelationswert nach Pearson von $r = -0,512$ bis $r = -0,103$ in den verschiedenen Untertests, wobei der Zusammenhang zwischen Erkrankungsdauer und Leistung im Handlungsteil mit $r = -0,512$ deutlich stärker ist als der Zusammenhang zwischen Erkrankungsdauer und dem Verbalteil des HAWIE mit $r = -0,279$. Im CVLT reicht der Korrelationswert von $r = -0,328$ bis $r = -0,035$.

Möglicherweise hat die Dauer der Erkrankung weniger Einfluss auf verbale kognitive Funktionen, als auf handlungsrelevante Funktionen.

Verglichen mit der Korrelationsstärke in der VBMT (Reaktionszeit 0,375 bis 0,279 und Fehlerquote 0,391 bis 0,273), scheinen die Korrelationswerte bei CVLT und HAWIE stärker zu variieren. Letztendlich sind die Unterschiede zwischen den Korrelationen zu geringfügig um zu postulieren, die Erkrankungsdauer habe einen stärkeren Einfluss auf CVLT und HAWIE als auf visuelles Backward Masking. Grad und Richtung der Korrelationen entspricht Ergebnissen früherer Studien (Martinez-Aran, et al., 2004a; Frangou, et al., 2005). Aufgrund dieser Ergebnisse können wir nicht davon ausgehen, dass höher gelegene Informationsverarbeitungsprozesse, wie sie mit HAWIE und CVLT gemessen werden, mit der zunehmenden Dauer der Erkrankung stärker beeinträchtigt werden, als die frühe visuelle Informationsverarbeitung. Allerdings können wir aus unseren Daten erkennen, dass sowohl frühe visuelle Informationsverarbeitung wie auch höhere kognitive Funktionen mit der Dauer der Erkrankung negativ beeinträchtigt werden, wobei dieser negative Effekt in unseren Untersuchungen nur bei der frühen visuellen Informationsverarbeitung signifikant ist. Dieses Ergebnis unterstützt die Annahme, dass die früheren kognitiven Prozesse bereits zu einem früheren Erkrankungsstadium beeinträchtigt sind (Keri, et al., 2001; MacQueen, et al., 2004; Duffy, et al., 2009).

Globalere Unterschiede zwischen Lithium und Nicht-Lithium Patienten

Entgegen unserer Erwartung zeigen Patienten mit einer bipolaren Störung mit Lithium-Langzeitbehandlung eine signifikant schlechtere Leistung in der VBMT. Auch in den kognitiven Tests CVLT und HAWIE zeigte diese Patientengruppe eine schlechtere, wenn auch nicht signifikant schlechtere Leistung, im Gegensatz zu gesunden Kontrollen und Patienten ohne Lithiumbehandlung. Warum wirken sich die neuroprotektiven Eigenschaften von Lithium, die sich in präklinischen Studien der Hirn- und Zellphysiologie niederschlagen, scheinbar nicht auf die neurokognitive Leistung aus.

Eine mögliche Erklärung hierfür könnte sein, dass die Patientengruppen sich nicht nur in Bezug auf ihre Medikation unterscheiden. Es stellt sich die Frage, wieso es eine Gruppe von Patienten gibt, die trotz langjähriger Erkrankung nicht „State of the Art“, d.h. mit Lithium,

behandelt wird. Aufgrund der guten Wirkung gegen die unterschiedlichen Symptomkomplexe der Erkrankung (Manie, Depression, Suizidalität und Rezidiven) bietet es sich an, Patienten mit einer bipolaren Störung auf Lithium einzustellen. Wir müssen davon ausgehen, dass die Gruppe bipolarer Patienten, die über 10 Jahre erkrankt ist und insgesamt weniger als 3 Monate mit Lithium behandelt wurde, eine besondere Subgruppe ist. Schon bei der Rekrutierung zeigte sich die Schwierigkeit Patienten zu finden, die bei einer Mindesterkrankungsdauer von 10 Jahren, weniger als 3 Monate Lithium eingenommen hatten. Bei vielen Patienten war zumindest über einige Monate eine Einstellung auf Lithium versucht worden. Trotz vieler guter Gründe für die Behandlung einer bipolaren Erkrankung mit Lithium gibt es auch Faktoren, die dagegensprechen.

Fehlende Wirkung

Bei manchen Patienten setzt die Wirkung von Lithium nicht ausreichend oder nicht schnell genug ein. Wie bereits unter 1.1.1 beschrieben, handelt es sich bei der bipolaren Erkrankung nicht um einen klar umgrenzten Symptomkomplex, sondern um eine psychiatrische Erkrankung mit unterschiedlichen phänotypischen Ausprägungen. Einige Erkrankungen des bipolaren Spektrums (z.B.: Rapid Cycling oder atypische bipolare Störung mit gemischten Episoden) sprechen weniger gut auf die Behandlung mit Lithium an, wie die Bipolar I Störung (Grof, et al., 1993; Calabrese, et al., 1996; MacQueen, et al., 2005). Zwar wurden genannte atypische Formen der bipolaren Störung nicht in die Stichprobe aufgenommen, dennoch ist der Anteil von Patienten mit einer Bipolar II Störung in der Nicht-Lithiumgruppe um 5% größer.

Auch die Komorbidität mit anderen psychiatrischen Erkrankungen und Abhängigkeitserkrankungen sind Prädiktoren für ein reduziertes Ansprechen auf eine Lithiumtherapie (Bauer, 2005; Bauer and Pfennig, 2012). Da diese Patientengruppen, bis auf Patienten mit einer komorbiden Angsterkrankung, bewusst nicht in die Studie eingeschlossen wurden, dürften oben genannte Faktoren jedoch keinen Einfluss auf unsere Studienergebnisse gehabt haben.

Des Weiteren scheint es eine genetische Prädisposition für das Ansprechen auf Lithium zu geben. Bei Patienten mit einer positiven Familienanamnese für eine bipolare Erkrankung, ist eine gute Wirkung von Lithium eher zu erwarten, als bei fehlender familiärer Vorbelastung (Grof, et al., 2002; MacQueen, et al., 2005; Bauer, 2005; Bauer and Pfennig, 2012). In den letzten Jahren wurden verschiedene genetische Marker identifiziert, die mit der

Wirkung einer Lithiumbehandlung in Zusammenhang gebracht werden (Serretti and Artioli, 2003). Falls unsere Patientengruppen sich diesbezüglich tatsächlich unterscheiden, könnte dies bedeuten, dass Patienten mit einer bipolaren Störung mit familiärer oder einer spezifischen genetischen Vorbelastung eher zu neurokognitiven Defiziten neigen, oder diese ebenfalls genetisch bedingt sind, wie die bipolare Erkrankung. Einen solchen Zusammenhang könnte man in einer weiteren Studie zu unterschiedlichen bipolaren Phänotypen berücksichtigen.

Unverträglichkeit und Nebenwirkungen

Eine Behandlung mit Lithium ist bei einigen körperlichen Beschwerden, wie z.B. schweren Nierenerkrankungen und Schilddrüsenerkrankungen kontraindiziert. Auch die unter 1.5.1 aufgeführten Nebenwirkungen können zu einem Abbruch der Lithiumtherapie und Umstellung auf ein anderes Präparat führen. Möglicherweise unterscheiden sich beide Patientengruppen durch ihre somatische Konstitution und Anfälligkeit bzw. Toleranz für die Nebenwirkungen der Lithiumbehandlung. In unserer Stichprobe leiden Patienten mit einer bipolaren Störung ohne Lithiumbehandlung häufiger an Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems und der Atemwege, haben jedoch deutlich seltener eine Schilddrüsenunterfunktion, wie sie durch die Einnahme von Lithium entstehen kann. Diese somatischen Unterschiede beider Patientengruppen lassen jedoch keinen augenscheinlichen Zusammenhang zu den Ergebnissen der kognitiven Untersuchungen vermuten.

Soziodemografische Unterschiede

In unserer Stichprobe ist die Nicht-Lithium-Gruppe im Durchschnitt 4 Jahre jünger, hat eine um 3,5 Jahre kürzere Erkrankungsdauer, wobei das Ersterkrankungsalter vergleichbar ist. Des Weiteren finden wir auch Unterschiede zwischen den Patientengruppen im beruflichen Werdegang. Patienten die nicht mit Lithium behandelt wurden haben einen niedrigeren Schul- und Ausbildungsabschluss, sind aber häufiger berufstätig als Patienten mit einer Lithiumbehandlung, die tendenziell häufiger eine akademische Laufbahn einschlagen. Auch wenn diese Unterschiede recht geringfügig sind und in der statistischen Auswertung der Ergebnisse berücksichtigt wurden, kann man den Einfluss dieser Faktoren auf die Testergebnisse nicht komplett ausschließen.

Zusammenhang zwischen Zellerhalt und kognitiver Leistung

Wie in der Einleitung beschrieben, wirkt sich Lithium über eine Vielzahl von Prozessen positiv auf den Erhalt neuronaler Zellen, sowohl in Zellkulturen, Nagerhirnen, aber auch in menschlichen Gehirnen aus. Andererseits liefern Studien über den Zusammenhang zwischen einer Gabe von Lithium und neurokognitiver Leistung uneinheitliche und sogar widersprüchliche Ergebnisse. Es besteht also Grund zu der Annahme, dass kein direkter oder linearer Zusammenhang zwischen Zellerhalt und neuronaler Leistungsfähigkeit besteht. 1997 veröffentlichte David Snowdon die Ergebnisse seiner longitudinalen Alzheimerstudie, in der er über Jahre die neurokognitiven Fähigkeiten von Nonnen untersuchte und post-mortem ihre Gehirne sezerte. Die besondere Qualität der Studie liegt nicht nur in der Langzeitbeobachtung, sondern auch darin, dass die Studienteilnehmerinnen im Kloster eine sehr homogene Lebensweise hatten. Zwar fand Snowdon einerseits deutliche Zusammenhänge zwischen neuropathologischen Befunden und dem Grad der Alzheimererkrankung bzw. kognitiver Leistungsfähigkeit, andererseits fand er bei 41 Probandinnen, die nicht die Kriterien der Alzheimer Demenz erfüllten nur einen sehr geringen Zusammenhang zwischen Hirninfarkten und neurokognitiven Leistungseinbußen. Einzelne Probandinnen, wie z.B. Schwester Mary wiesen enorme Hirnpathologien und ein sehr geringes Hirngewicht von nur 870 Gramm auf, zeigte jedoch eine intakte kognitive Leistung bis kurz vor ihrem Ableben im Alter von 101 Jahren. Snowdon spekulierte unter anderem, dass die Spezifität der Alzheimerpathologie und eine sehr hohe intellektuelle Fähigkeit vor Krankheitsbeginn vor kognitiven Einbußen und Demenz schützen könnten (Snowdon, 1997; Snowdon, et al., 1997).

Letztendlich zeigen Ergebnisse anderer Forschungsgruppen, dass neuronale Resilienz nicht zwangsläufig zu einem Erhalt kognitiver Funktionen führen muss, wie auch Atrophie nicht zwangsläufig zu intellektueller Leistungsminderung führen muss.

Die neurophysiologischen Untersuchungen, die im Rahmen dieser Studie unternommen wurden, ergaben, dass Patienten mit einer bipolaren Störung mit Lithiumbehandlung ein vergleichbares Volumen des Hippokampus aufwiesen wie gesunde Kontrollprobanden. Die Patientengruppe ohne Lithiumbehandlung wies im Vergleich ein reduziertes Volumen zu den beiden anderen Untersuchungsgruppen auf (Hajek, et al., 2014). Ein weiteres Indiz für die neuroprotektiven Eigenschaften der Lithium-Langzeitbehandlung, ergaben auch die Untersuchungen, die wir mit der Magnetresonanztomographie unternahmen. Hierbei zeigte sich ein reduziertes Level des

Metaboliten N-Acetyl Aspartat (NAA) im dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) bipolarer Patienten ohne Lithiumbehandlung. Im Gegensatz dazu war die Konzentration von NAA bei bipolaren Patienten mit Lithiumbehandlung vergleichbar mit dem gesunden Kontrollprobanden (Hajek, et al., 2012). NAA gilt als Marker für neuronale Integrität und steht damit für den Erhalt neuronaler Zellen.

Die Ergebnisse unserer Studie weisen also darauf hin, dass Lithium sich positiv auf die Vitalität von Neuronen auswirkt, keinen signifikanten Effekt auf die allgemeine kognitive Leistungsfähigkeit hat, aber einen negativen Einfluss auf die frühe visuelle Informationsverarbeitung und möglicherweise psychomotorische Geschwindigkeit hat. Die neuroprotektiven Effekte, die wir im DLPFC und im Hippokampus messen konnten, scheinen also kein physiologisches Korrelat für kognitive Leistungsfähigkeit und Informationsverarbeitungsleistung zu sein. Dies ist überraschend, da gerade der Hippokampus vielfach mit Gedächtnisfunktionen in Verbindung gebracht wurde und Atrophie im Hippokampus mit Gedächtniseinbußen zusammenhängt (Gazzaniga, 2002). Die Ergebnisse dieser Studie können diesen Zusammenhang nicht untermauern. Möglicherweise reicht der bloße Zellerhalt nicht aus um eine Funktion zu erhalten. Möglich ist auch, dass nur Effekte einer bestimmten Größe von Volumenveränderung sich auf die Merkfähigkeit auswirken. Letztendlich wurden in dieser Studie nur 2 Hirnregionen auf Hinweise neuronaler Integrität hin untersucht. In beiden Regionen, DLPFC und Hippokampus, wurden Hinweise auf Zellerhalt gefunden, dennoch kann man daraus nicht schließen, wie es sich in anderen Hirnregionen verhält. Es ist anzunehmen, dass andere Hirnregionen Zellverlust aufweisen und damit die Hirnleistung beeinträchtigen. Gerade die Regionen, die bei der frühen visuellen Informationsverarbeitung und psychomotorischer Geschwindigkeit beteiligt sind, wurden in dieser Studie nicht untersucht. Somit lässt sich kein Zusammenhang zwischen Leistung und Hirnvolumen finden, geschweige denn nachweisen.

Eine andere Interpretation der Ergebnisse schließt Ergebnisse früherer Studien ein, die einen negativen Effekt der Lithiumgabe auf die neurokognitive und psychomotorische Leistung nachweisen konnten (siehe 1.5.6). Möglicherweise wirkt sich Lithium einerseits beeinträchtigend auf die kognitive Leistung aus und fördert gleichzeitig den Erhalt neuronaler Zellen. Der gemessene Effekt könnte also das Endprodukt aus negativen und positiven Effekten der Lithium-Langzeitbehandlung auf die kognitive Leistung sein. Möglicherweise wären die Leistungseinbußen größer, wenn nicht auch neuroprotektive Faktoren bei der Lithiumbehandlung zum Tragen kämen.

Limitationen

Es stellte sich in allen Studienzentren als große Herausforderung heraus, Patienten mit einer bipolaren Störung mit einer minimalen Erkrankungsdauer von 10 Jahren zu rekrutieren, die jedoch maximal 3 Monate insgesamt mit Lithium behandelt worden waren. Ein Grund hierfür sind sicherlich die eng gestrickten Ein- und Ausschlusskriterien: Da Lithium nach wie vor als Goldstandard für die Behandlung der bipolaren Erkrankung gilt, ist es eine Besonderheit in einer 10-jährigen Erkrankungsdauer nie oder nur sehr kurz mit diesem Pharmakon behandelt zu werden. Hinzu kommt, dass alle Patienten in Studienzentren rekrutiert wurden, in denen die Behandler einen besonderen Schwerpunkt auf die Erforschung der Lithiumtherapie bei bipolaren Patienten gelegt haben (IGSLI), was eine Behandlung mit Lithium wahrscheinlicher machte. Dieser Umstand machte es nahezu unmöglich die Patientengruppen bezüglich ihrer demografischen Eckdaten ausreichend zu matchen.

Aufgrund der Menge an Ein- und Ausschlusskriterien ist davon auszugehen, dass die Patientengruppen trotz der großen Fallzahl verhältnismäßig homogen sind und die Stichprobe nicht repräsentativ für Patienten mit einer bipolaren Störung im Allgemeinen sind.

Es wurden nur Patienten eingeschlossen, die maximal 2 verschiedene Psychopharmaka einnehmen. Im klinischen Alltag zeigt sich jedoch, dass eine Reihe von Patienten mit mehr als 2 Psychopharmaka behandelt wird. Frye et al. konnten zeigen, dass die Rate an Patienten mit einer affektiven Erkrankung und einer Entlassungsmedikation von 3 oder mehr Medikamenten in zwischen 1974 bis 1995 von 3,3% auf 43,8% angestiegen ist (Frye, et al., 2000). Weinstock et al. berechneten, dass Patienten mit einer bipolaren Störung im Durchschnitt 3,1 psychotrope Medikamente einnahmen. Bereits bei Aufnahme in das Krankenhaus waren 55% der Patienten mit 3 und mehr psychotropen Medikamenten behandelt und 36% sogar mit 4 oder mehr (Weinstock, et al., 2014). In beiden Studien wurden Patientengruppen untersucht, die eine stationäre akutpsychiatrische Behandlung vor sich hatten oder gerade beendet hatten und sich somit möglicherweise in einer Phase befanden in der sie eine größere Menge an Psychopharmaka einnahmen als während der Erhaltungsbehandlung. Eine Untersuchung von Verschreibungen an ambulant behandelte Patienten ergab, dass die Verschreibungen von drei oder mehr Psychopharmaka an Patienten mit einer bipolaren Störung von 1996 bis 2006 von 16,9 % auf 33,2 ,% angestiegen sind (Mojtabai and Olfson, 2010). Das bedeutet, dass in unserer Patientenstichprobe möglicherweise der Anteil von Patienten fehlt, die eine besonders

komplexe Medikation benötigen, um die Symptomatik zu stabilisieren und in der der neuroprotektive Effekt einer Lithiumbehandlung deutlicher zum Tragen kommt.

Patienten mit einer bipolaren Erkrankung weisen eine hohe Komorbiditätsrate auf. Im Durchschnitt leiden Patienten mit einer bipolaren Störung im Lauf ihres Lebens an 1,7 weiteren Achse I Störungen. 69,4 % erleiden im Laufe ihres Lebens eine oder mehr mentale Erkrankungen (Subramaniam, et al., 2013). Am häufigsten leiden Patienten mit einer bipolaren Störung an Angststörungen und Substanzmissbrauch, jeweils 42% im Lauf des Lebens (McElroy, et al., 2001). In unsere Stichprobe wurden auch Patienten mit einer Angststörung oder Patienten mit Substanzmissbrauch eingeschlossen, sofern in den letzten 12 Monaten vor der Testung kein Substanzkonsum stattgefunden hatte. Dennoch wurden Patienten mit einer bipolaren Störung mit anderen psychischen Erkrankungen wie posttraumatischer Belastungsstörung, Zwangserkrankung und Essstörungen ausgeschlossen. Dieser Anteil bipolarer Patienten scheint laut der Studie von Weinstock et al. 12 % zu betragen (Weinstock, et al., 2014). Auch dieser Anteil bipolarer Patienten ist in der hiesigen Studie nicht vertreten.

Ob die Wirkung einer Lithium-Langzeitbehandlung auf die kognitive Leistung bei erhöhter Komorbidität und komplexer Medikation in der Stichprobe anders ausgefallen wäre, kann aufgrund der Ergebnisse nicht beurteilt werden. Dennoch sollten aus diesen Studienergebnissen nur mit Vorbehalt Rückschlüsse auf die Gesamtpopulation bipolarer Patienten gezogen werden.

Der Weiteren handelt es sich bei dieser Studie um eine Querschnittuntersuchung. Dies bedeutet, dass jeder Proband nur zu einem Zeitpunkt untersucht wurde und nicht zu mehreren Zeitpunkten, z.B. vor und während der Lithiumbehandlung. Aus diesem Grund ist es unzulässig, kausale Zusammenhänge zwischen abhängigen und unabhängigen Variablen herzustellen. So lässt sich nicht die Schlussfolgerung ziehen, dass Patienten eine schlechtere Leistung in der VBMT vorweisen, weil sie Lithium einnehmen. Genauso gut könnte man daraus schließen, dass bei diesen Patienten Lithium gut wirksam und verträglich ist, weil ihre visuelle Informationsverarbeitung und psychomotorische Geschwindigkeit herabgesetzt ist, oder dass beiden Phänomenen eine dritte bedingende Variable zu Grunde liegt.

Da die Teilnehmer nur zu einem Zeitpunkt untersucht wurden, ist es auch nicht zulässig Rückschlüsse über den weiteren Verlauf des gefundenen Zusammenhanges zu ziehen. Querschnittsstudien haben in der Regel keine Vorhersagekraft.

Zukünftige Studien:

Um den Effekt der Lithiumtherapie auf die kognitive Leistungsfähigkeit genauer feststellen zu können, sollte eine Längsschnittstudie unternommen werden, bei der Patienten mit einer bipolaren Störung bereits vor Beginn der Behandlung untersucht werden und im Verlauf ihrer Behandlung begleitet werden. Hierbei empfiehlt es sich auch die Einflüsse der Erkrankung selbst auf das kognitive Vermögen möglichst genau zu kontrollieren, indem Art, Dauer und Anzahl der bipolaren Episoden sowie besondere Symptome, wie Suizidalität oder psychotisches Erleben genau monitoriert werden.

6. Schlussfolgerung

Auf der Verhaltensebene lassen sich in dieser Studie keine Hinweise auf neuroprotektive Eigenschaften der Lithium-Langzeitbehandlung bei bipolaren Patienten erkennen. Unsere Ergebnisse weisen im Gegensatz eher daraufhin, dass Patienten mit einer Lithiumbehandlung schlechtere Ergebnisse in den behavioralen Testungen erzielen, als gesunde Personen oder Patienten mit einer bipolaren Störung ohne Lithiumtherapie. Signifikant schlechter stellten sich die Reaktionsgeschwindigkeit und die visuelle Informationsverarbeitung dar. Ob diese Defizite durch die Lithiumtherapie verursacht sind oder von vorne herein Eigenschaften Lithium-responsiver Patienten darstellen kann aufgrund des Querschnittsdesigns der Studie nicht erschlossen werden.

Zusammenfassung

Die bipolare Störung ist eine in depressiven und manischen Phasen verlaufende psychiatrische Erkrankung. Zwischen diesen Phasen kehren die Betroffenen zu einer ausgeglichenen Stimmungslage zurück. Dennoch verschlechtert sich der kognitive Allgemeinzustand der Patienten mit zunehmender Erkrankungsdauer und Anzahl der durchlittenen Episoden, was auch in euthymen Phasen erkennbar ist.

Lithium ist das Medikament erster Wahl, das zur Behandlung der bipolaren Störung eingesetzt wird. Es zeichnet sich durch seine antimanische, antisuizidale und phasenprophylaktische Wirkung aus. In Zell- und Kleintierstudien konnte zudem gezeigt werden, dass Lithium sich positiv auf die Resilienz von Neuronen auswirkt und eine Zellerhaltende Wirkung hat.

Im Rahmen dieser multizentrischen Querschnittstudie soll gezeigt werden, dass die neuroprotektiven Eigenschaften von Lithium sich bei einer Langzeitbehandlung auch schützend auf die kognitive Leistungsfähigkeit bipolarer Patienten auswirkt.

Um diesen Effekt zu belegen, verglichen wir 3 Gruppen: Patienten mit einer bipolaren Störung von einer minimalen Erkrankungsdauer von 10 Jahren und minimal 5 Erkrankungsepisoden mit (akut, seit mindestens 2 Jahren) und ohne (insgesamt maximal 3 Monate, vor mindesten 2 Jahren) Lithium-Langzeitbehandlung und gesunde Kontrollprobanden miteinander.

Im Rahmen dieser Studie wurden folgende Daten erhoben: Hippokampusvolumen gemessen mit MRT, NAA-Konzentration im DLPFC gemessen mit MRS, Lebensqualität gemessen mit Quality of Well-Being Scale, allgemeine Intelligenz gemessen mit der HAWIE Testbatterie, verbales Lernen und Merkfähigkeit gemessen mit CVLT und frühe visuelle Informationsverarbeitung sowie Reaktionsgeschwindigkeit gemessen mit VBMT.

Im Rahmen dieser Dissertation wurden die Ergebnisse der VBMT ausgewertet und interpretiert.

Insgesamt wurden die Daten von 142 Studienteilnehmern ausgewertet, von denen 31 Patienten ohne Lithiumbehandlung, 58 mit Lithiumbehandlung und 53 gesunde Kontrollprobanden waren.

Entgegengesetzt zur Studienhypothese, schnitten Patienten mit einer Lithiumbehandlung bezüglich Reaktionsgeschwindigkeit und Fehlerquote schlechter bei der VBMT ab, als gesunde Kontrollprobanden, aber auch als Patienten mit einer bipolaren Störung ohne Lithiumbehandlung. Bei der Untersuchung von allgemeiner Intelligenz und verbaler Lern- und Merkfähigkeit konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Gruppen gefunden werden. Dennoch wird bei Betrachtung der absoluten Zahlen deutlich, dass auch bei diesen Untersuchungen Patienten schlechter abschneiden als Gesunde und dass Lithiumpatienten tendenziell schlechter abschneiden als Patienten ohne Lithiumbehandlung.

Andererseits ergaben die hirnpfysiologischen Untersuchungen dieser Studie, dass sowohl die NAA-Konzentration, als neuronaler Marker, und auch das Volumen des Hippokampus bei Patienten mit Lithiumbehandlung größer war, als bei Patienten ohne Lithiumbehandlung. Zwischen den Volumina und den NAA-Levels der Lithiumpatienten und gesunder Probanden gab es keinen Unterschied.

Aus diesen Ergebnissen lässt sich schlussfolgern, dass Lithium auch beim Menschen einen Zell-erhaltenden Effekt hat, der sich jedoch nur physiologisch messen lässt und sich nicht auf die neurokognitive Fähigkeit auswirkt. Patienten mit einer Lithiumbehandlung scheinen zwar eine bessere Resilienz ihrer neuronalen Zellen aufzuweisen, haben aber größere kognitive Defizite. Ob diese Defizite kausal mit der Lithiumbehandlung zusammenhängen, lässt sich bei einem einmaligen Messzeitpunkt nicht aussagen.

Des Weiteren ist der kognitive Defizit deutlicher bei der Testung der frühen visuellen Informationsverarbeitung und Reaktionsgeschwindigkeit, gemessen mit der VBMT, als bei Merkfähigkeit und allgemeiner Intelligenzleistung zu erkennen. Dies deutet darauf hin, dass die Hirnregionen, welche bei der frühen visuellen Informationsverarbeitung und psychomotorischer Steuerung beteiligt sind, bei bipolaren Patienten stärker als bei Gesunden, und bei Lithiumpatienten stärker als bei Nicht-Lithiumpatienten beeinträchtigt sind.

Summary

The bipolar disorder is a psychiatric syndrome consisting of alternating phases of mainly manic and depressive mood swings. In between these mood episodes patients recover to a balanced temper. Yet, patients' overall cognitive condition deteriorates with increasing duration of the disorder and number of mood episodes. This effect is also detectable in euthymic phases of the disease.

Lithium is the first choice medication used in the cure of bipolar disorder. It excels in its anti-manic, anti-suicidal and episode-prophylactic effects. Additionally, cell- and animal studies were able to demonstrate, that lithium exerts a positive effect on the resilience of neurons and leads to cell preservation.

This multi-center cross-sectional study is supposed to show that in long-term treatment with lithium its neuroprotective properties maintain cognitive performance in bipolar patients.

To demonstrate this effect, we compared 3 groups: bipolar patients with a minimum disease duration of 10 years and a minimum of 5 mood episodes with (ongoing since at least 2 years) and without (a total of 3 months, at least 2 years ago) lithium long-term treatment and healthy control subjects with respect to the following measures:

Hippocampal volume measured with MRI, NAA concentration in the DLPFC measured with MRS, quality of life measured by Quality of Well-Being Scale, general intelligence measured with the HAWIE test battery, verbal learning and memory skills measured with CVLT and early visual information processing and reaction time measured with VBMT.

Within this thesis the results of VBMT were analyzed and interpreted.

Overall, the data of 142 study participants has been analyzed, 31 were patients without lithium treatment, 58 were patients with long-term lithium treatment and 53 were healthy control subjects.

Contradicting the study hypothesis, patients with lithium treatment showed poorer results than healthy control subjects with respect to reaction rate and error rate in VBMT. They also showed poorer performance than patients without lithium treatment. During the examination of general intelligence and verbal memory, no significant differences among the

three groups could be found. Nevertheless, when considering the absolute figures, bipolar patients performed worse than healthy controls, and patients with long-term lithium treatment performed worse than patients without lithium treatment.

On the other hand, neurophysiological examinations of this study showed, that both NAA concentration, a neuronal marker, and volume of the hippocampus, was greater in patients with lithium treatment, than in those without lithium treatment. Between the volumes and the NAA levels of lithium treated patients and healthy subjects no differences were found.

Looking at these results, it can be concluded that lithium has a cell-preserving effect in humans. However, this can only be seen in physiological measures and does not affect neurocognitive ability. Although neuronal cells of patients with long-term lithium treatment appear to be more resilient, these patients seem to have greater cognitive deficits than patients without lithium treatment and healthy control subjects. Whether these deficits can be causally associated with lithium treatment, cannot be determined by a one-time measurement.

Furthermore, the cognitive deficits are more obvious in the testing of early visual information processing and reaction time, measured by the VBMT than in memory and general intelligence testing. This suggests that brain regions involved in early visual information processing and psychomotor control are more affected in bipolar Patient than in healthy subjects, and lithium patients are more affected than non-lithium patients.

Literaturverzeichnis

- Altshuler LL, Bartzokis G, Grieder T, Curran J, Jimenez T, Leight K, Wilkins J, Gerner R, Mintz J. 2000. An MRI study of temporal lobe structures in men with bipolar disorder or schizoprenia. *Biol Psychiatry* 48(2):147-62.
- Amaral J, Lafer B, Tamada RS, Issler CK, Cerri GG, de Castro CC. 2002. A H-1-MRS study of the anterior cingulate gyrus in euthymic bipolar patients taking lithium. *Biological Psychiatry* 51(8):87S-87S.
- Anand A, Shekhar A. 2003. Brain imaging studies in mood and anxiety disorders - Special emphasis on the amygdala. *Amygdala in Brain Function: Basic and Clinical Approaches* 985:370-388.
- Angst F, Stassen, H., H., Clayton, P. J., Angst, J. 2002. Mortality of patients with mood disorders: follow-up over 34-38 years. *Journal of affective Disorders* 68:167-181.
- Angst J. 1998. The emerging epidemiology of hypomania and bipolar II disorder. *Journal of affective disorders* 50:143-151.
- Angst J. 2007. The bipolar spectrum. *British Journal of Psychiatry* 190:189-191.
- APA APA. 2000. DSM-IV-TR: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders American Psychiatric Publishin.
- Baldessarini RJ, Tondo L. 2000. Does lithium treatment still work? Evidence of stable responses over three decades. *Archives of General Psychiatry* 57(2):187-190.
- Baptista TJ, Hernandez L, Burguera JL, Burguera M, Hoebel BG. 1990. CHRONIC LITHIUM ADMINISTRATION ENHANCES SEROTONIN RELEASE IN THE LATERAL HYPOTHALAMUS BUT NOT IN THE HIPPOCAMPUS IN RATS - A MICRODIALYSIS STUDY. *Journal of Neural Transmission-General Section* 82(1):31-41.
- Bauer M. 2005. Neurobiologie und Therapie bipolarer Erkrankungen. Bremen: International Medical Publishers.

- Bauer M, Alda M, Priller J, Young LT. 2003a. Implications of the neuroprotective effects of lithium for the treatment of bipolar and neurodegenerative disorders. *Pharmacopsychiatry* 36 Suppl 3:S250-4.
- Bauer M, Forsthoff A, Baethge C, Adli M, Berghofer A, Dopfmer S, Bschor T. 2003b. Lithium augmentation therapy in refractory depression - Update 2002. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 253(3):132-139.
- Bauer M, Pfennig A. 2012. S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie Bipolarer Störungen, Langversion 1.5. Deutsche Gesellschaft für Bipolare Störungen DGBS e.V., Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde DGPPN e.V.
- Baxter LR, Jr., Schwartz JM, Phelps ME, Mazziotta JC, Guze BH, Selin CE, Gerner RH, Sumida RM. 1989. Reduction of prefrontal cortex glucose metabolism common to three types of depression. *Arch Gen Psychiatry* 46(3):243-50.
- Bearden CE, Hoffman KM, Cannon TD. 2001. The neuropsychology and neuroanatomy of bipolar affective disorder: a critical review. *Bipolar Disorders* 3(3):106-150.
- Beck AT, Erbaugh J, Ward CH, Mock J, Mendelsohn M. 1961. AN INVENTORY FOR MEASURING DEPRESSION. *Archives of General Psychiatry* 4(6):561-&.
- Bertolino A, Frye M, Callicott JH, Mattay VS, Rakow R, Shelton-Repella J, Post R, Weinberger DR. 2003a. Neuronal pathology in the hippocampal area of patients with bipolar disorder: a study with proton magnetic resonance spectroscopic imaging. *Biol Psychiatry* 53(10):906-13.
- Bertolino A, Frye M, Callicott JH, Mattay VS, Rakow R, Shelton-Repella J, Post R, Weinberger DR. 2003b. Neuronal pathology in the hippocampal area of patients with bipolar disorder: A study with proton magnetic resonance spectroscopic imaging. *Biological Psychiatry* 53(10):906-913.
- Beyer JL, Krishnan KRR. 2002. Volumetric brain imaging findings in mood disorders. *Bipolar Disorders* 4(2):89-104.
- Beyer JL, Young R, Kuchibhatla M, Krishnan KRR. 2009. Hyperintense MRI lesions in bipolar disorder: A meta-analysis and review. *International Review of Psychiatry* 21(4):394-409.

- Birnbaum SG, Yuan PX, Wang M, Vijayraghavan S, Bloom AK, Davis DJ, Gobeske KT, Sweatt JD, Manji HK, Arnsten AF. 2004. Protein kinase C overactivity impairs prefrontal cortical regulation of working memory. *Science* 306(5697):882-4.
- Blumberg HP, Donegan NH, Sanislow CA, Collins S, Lacadie C, Skudlarski P, Gueorguieva R, Fulbright RK, McGlashan TH, Gore JC and others. 2005a. Preliminary evidence for medication effects on functional abnormalities in the amygdala and anterior cingulate in bipolar disorder. *Psychopharmacology (Berl)* 183(3):308-13.
- Blumberg HP, Fredericks C, Wang F, Kalmar JH, Spencer L, Papademetris X, Pittman B, Martin A, Peterson BS, Fulbright RK and others. 2005b. Preliminary evidence for persistent abnormalities in amygdala volumes in adolescents and young adults with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 7(6):570-6.
- Blumberg HP, Kaufman J, Martin A, Whiteman R, Zhang JH, Gore JC, Charney DS, Krystal JH, Peterson BS. 2003. Amygdala and hippocampal volumes in adolescents and adults with bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 60(12):1201-8.
- Bonelli RM, Kapfhammer HP, Pillay SS, Yurgelun-Todd DA. 2006. Basal ganglia volumetric studies in affective disorder: what did we learn in the last 15 years? *J Neural Transm* 113(2):255-68.
- Bora E, Vahip S, Akdeniz F, Gonul AS, Eryavuz A, Ogut M, Alkan M. 2007. The effect of previous psychotic mood episodes on cognitive impairment in euthymic bipolar patients. *Bipolar Disord* 9(5):468-77.
- Brambilla P, Barale F, Caverzasi E, Soares JC. 2002. Anatomical MRI findings in mood and anxiety disorders. *Epidemiol Psichiatr Soc* 11(2):88-99.
- Brambilla P, Harenski K, Nicoletti M, Sassi RB, Mallinger AG, Frank E, Kupfer DJ, Keshavan MS, Soares JC. 2003. MRI investigation of temporal lobe structures in bipolar patients. *J Psychiatr Res* 37(4):287-95.
- Brambilla P, Stanley JA, Nicoletti MA, Sassi RB, Mallinger AG, Frank E, Kupfer D, Keshavan MS, Soares JC. 2005. H-1 magnetic resonance spectroscopy investigation of the dorsolateral prefrontal cortex in bipolar disorder patients. *Journal of Affective Disorders* 86(1):61-67.

- Brambilla P, Stanley JA, Sassi RB, Nicoletti MA, Mallinger AG, Keshavan MS, Soares JC. 2004. 1H MRS study of dorsolateral prefrontal cortex in healthy individuals before and after lithium administration. *Neuropsychopharmacology* 29(10):1918-24.
- Breitmeyer BG, Ganz L. 1976. IMPLICATIONS OF SUSTAINED AND TRANSIENT CHANNELS FOR THEORIES OF VISUAL-PATTERN MASKING, SACCADIC SUPPRESSION, AND INFORMATION-PROCESSING. *Psychological Review* 83(1):1-36.
- Breitmeyer BG, Ogmen H. 2000. Recent models and findings in visual backward masking: A comparison, review, and update. *Perception & Psychophysics* 62(8):1572-1595.
- Buchsbaum MS, Wu J, DeLisi LE, Holcomb H, Kessler R, Johnson J, King AC, Hazlett E, Langston K, Post RM. 1986. Frontal cortex and basal ganglia metabolic rates assessed by positron emission tomography with [18F]2-deoxyglucose in affective illness. *J Affect Disord* 10(2):137-52.
- Buchsbaum MS, Wu J, Siegel BV, Hackett E, Trenary M, Abel L, Reynolds C. 1997. Effect of sertraline on regional metabolic rate in patients with affective disorder. *Biol Psychiatry* 41(1):15-22.
- Bullinger M. 1995. GERMAN TRANSLATION AND PSYCHOMETRIC TESTING OF THE SF-36 HEALTH SURVEY - PRELIMINARY-RESULTS FROM THE IQOLA PROJECT. *Social Science & Medicine* 41(10):1359-1366.
- Cade JFJ. 1949. LITHIUM SALTS IN THE TREATMENT OF PSYCHOTIC EXCITEMENT. *Medical Journal of Australia* 2(10):349-352.
- Caetano SC, Olvera RL, Glahn D, Fonseca M, Pliszka S, Soares JC. 2005. Fronto-limbic brain abnormalities in juvenile onset bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 58(7):525-31.
- Calabrese JR, Fatemi SH, Kujawa M, Woyshville MJ. 1996. Predictors of response to mood stabilizers. *J Clin Psychopharmacol* 16(2 Suppl 1):24S-31S.
- Calev A, Korin Y, Shapira B, Kugelmass S, Lerer B. 1986. VERBAL AND NONVERBAL RECALL BY DEPRESSED AND EUTHYMIC AFFECTIVE PATIENTS. *Psychological Medicine* 16(4).

- Can A, Schulze TG, Gould TD. 2014. Molecular actions and clinical pharmacogenetics of lithium therapy. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 123:3-16.
- Carlson PJ, Singh JB, Zarate CA, Jr., Drevets WC, Manji HK. 2006. Neural circuitry and neuroplasticity in mood disorders: insights for novel therapeutic targets. *NeuroRx* 3(1):22-41.
- Cecil KM, DelBello MP, Morey R, Strakowski SM. 2002. Frontal lobe differences in bipolar disorder as determined by proton MR spectroscopy. *Bipolar Disord* 4(6):357-65.
- Chang K, Adleman N, Dienes K, Barnea-Goraly N, Reiss A, Ketter T. 2003. Decreased N-acetylaspartate in children with familial bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 53(11):1059-65.
- 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(6):565-73.
- Chen BK, Sassi R, Axelson D, Hatch JP, Sanches M, Nicoletti M, Brambilla P, Keshavan MS, Ryan ND, Birmaher B and others. 2004. Cross-sectional study of abnormal amygdala development in adolescents and young adults with bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 56(6):399-405.
- Chen G, Rajkowska G, Du F, Seraji-Bozorgzad N, Manji HK. 2000. Enhancement of hippocampal neurogenesis by lithium. *J Neurochem* 75(4):1729-34.
- Chen G, Zeng WZ, Yuan PX, Huang LD, Jiang YM, Zhao ZH, Manji HK. 1999. The mood-stabilizing agents lithium and valproate robustly increase the levels of the neuroprotective protein bcl-2 in the CNS. *J Neurochem* 72(2):879-82.
- Chen RW, Chuang DM. 1999. Long term lithium treatment suppresses p53 and Bax expression but increases Bcl-2 expression - A prominent role in neuroprotection against excitotoxicity. *Journal of Biological Chemistry* 274(10):6039-6042.
- Chen YW, Dilsaver SC. 1996. Lifetime rates of suicide attempts among subjects with bipolar and unipolar disorders relative to subjects with other axis I disorders. *Biological Psychiatry* 39(10):896-899.

- Chuang DM, Chen RW, Chalecka-Franaszek E, Ren M, Hashimoto R, Senatorov V, Kanai H, Hough C, Hiroi T, Leeds P. 2002. Neuroprotective effects of lithium in cultured cells and animal models of diseases. *Bipolar Disord* 4(2):129-36.
- Clark L, Iversen SD, Goodwin GM. 2002. Sustained attention deficit in bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 180:313-9.
- Crick F, Koch C. 1995. ARE WE AWARE OF NEURAL ACTIVITY IN PRIMARY VISUAL-CORTEX. *Nature* 375(6527):121-123.
- Davis JM, Janicak PG, Hogan DM. 1999. Mood stabilizers in the prevention of recurrent affective disorders: a meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 100(6):406-417.
- Deicken RF, Eliasz Y, Feiwell R, Schuff N. 2001. Increased thalamic N-acetylaspartate in male patients with familial bipolar I disorder. *Psychiatry Res* 106(1):35-45.
- Deicken RF, Pegues MP, Anzalone S, Feiwell R, Soher B. 2003. Lower concentration of hippocampal N-acetylaspartate in familial bipolar I disorder. *Am J Psychiatry* 160(5):873-82.
- DelBello MP, Zimmerman ME, Mills NP, Getz GE, Strakowski SM. 2004. Magnetic resonance imaging analysis of amygdala and other subcortical brain regions in adolescents with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 6(1):43-52.
- Denicoff KD, Ali SO, Mirsky AF, Smith-Jackson EE, Leverich GS, Duncan CC, Connell EG, Post RM. 1999. Relationship between prior course of illness and neuropsychological functioning in patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 56(1):67-73.
- DGBS DGfbSeV. 2014. <http://dgbs.de/bipolare-stoerung/verlauf/>.
- Drevets WC. 2000a. Functional anatomical abnormalities in limbic and prefrontal cortical structures in major depression. *Prog Brain Res* 126:413-31.
- Drevets WC. 2000b. Neuroimaging studies of mood disorders. *Biol Psychiatry* 48(8):813-29.

Drevets WC, Ongur D, Price JL. 1998. Neuroimaging abnormalities in the subgenual prefrontal cortex: implications for the pathophysiology of familial mood disorders. *Mol Psychiatry* 3(3):220-6, 190-1.

Drevets WC, Price JL, Bardgett ME, Reich T, Todd RD, Raichle ME. 2002. Glucose metabolism in the amygdala in depression: relationship to diagnostic subtype and plasma cortisol levels. *Pharmacol Biochem Behav* 71(3):431-47.

Drevets WC, Price JL, Simpson JR, Jr., Todd RD, Reich T, Vannier M, Raichle ME. 1997. Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature* 386(6627):824-7.

Drevets WC, Videen TO, Price JL, Preskorn SH, Carmichael ST, Raichle ME. 1992. A functional anatomical study of unipolar depression. *J Neurosci* 12(9):3628-41.

Duffy A, Hajek T, Alda M, Grof P, Milin R, MacQueen G. 2009. Neurocognitive functioning in the early stages of bipolar disorder: visual backward masking performance in high risk subjects. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 259(5):263-269.

Ellison-Wright I, Bullmore E. 2010. Anatomy of bipolar disorder and schizophrenia: A meta-analysis. *Schizophrenia Research* 117(1):1-12.

Emsell L, McDonald C. 2009. The structural neuroimaging of bipolar disorder. *International Review of Psychiatry* 21(4):297-313.

Engel AK, Singer W. 2001. Temporal binding and the neural correlates of sensory awareness. *Trends in Cognitive Sciences* 5(1).

Engelsmann F, Katz J, Ghadirian AM, Schachter D. 1988. LITHIUM AND MEMORY - A LONG-TERM FOLLOW-UP-STUDY. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 8(3).

Ferrier IN, Stanton BR, Kelly TP, Scott J. 1999. Neuropsychological function in euthymic patients with bipolar disorder. *British Journal of Psychiatry* 175.

- Fleck DE, Shear PK, Zimmerman ME, Getz GE, Corey KB, Jak A, Lebowitz BK, Strakowski SM. 2003. Verbal memory in mania: effects of clinical state and task requirements. *Bipolar Disorders* 5(5):375-380.
- Fleming K, Green MF. 1995. BACKWARD-MASKING PERFORMANCE DURING AND AFTER MANIC EPISODES. *Journal of Abnormal Psychology* 104(1):63-68.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. 1975. MINI-MENTAL STATE - PRACTICAL METHOD FOR GRADING COGNITIVE STATE OF PATIENTS FOR CLINICIAN. *Journal of Psychiatric Research* 12(3):189-198.
- Fountoulakis KN, Giannakopoulos P, Koevari E, Bouras C. 2008. Assessing the role of cingulate cortex in bipolar disorder: Neuropathological, structural and functional imaging data. *Brain Research Reviews* 59(1):9-21.
- Frangou S, Donaldson S, Hadjulic M, Landau S, Goldstein LH. 2005. The Maudsley Bipolar Disorder Project: Executive dysfunction in bipolar disorder I and its clinical correlates. *Biological Psychiatry* 58(11):859-864.
- Friedman SD, Dager SR, Parow A, Hirashima F, Demopoulos C, Stoll AL, Lyoo IK, Dunner DL, Renshaw PF. 2004. Lithium and valproic acid treatment effects on brain chemistry in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 56(5):340-8.
- Frye MA, Ketter TA, Leverich GS, Huggins T, Lantz C, Denicoff KD, Post RM. 2000. The increasing use of polypharmacotherapy for refractory mood disorders: 22 years of study. *Journal of Clinical Psychiatry* 61(1):9-15.
- Gazzaniga M, S., Ivry, R., B., Mangun, G., R. 2002. *Cognitive Neuroscience*. New York: W.W. Norton & Company.
- Glahn DC, Bearden CE, Barguil M, Barrett J, Soares JC, Velligan DI. 2006. Sensitivity and specificity of cognitive defects for bipolar disorder. *Bipolar Disorders* 8:2-3.
- Goldstein EB. 2002. *Sensation and Perception*. Pacific Grove, CA, USA: Wadsworth - Thomson Learning.

- Gould TD, Quiroz JA, Singh J, Zarate CA, Manji HK. 2004. Emerging experimental therapeutics for bipolar disorder: insights from the molecular and cellular actions of current mood stabilizers. *Molecular Psychiatry* 9(8):734-755.
- Green M, Walker E. 1986. SYMPTOM CORRELATES OF VULNERABILITY TO BACKWARD-MASKING IN SCHIZOPHRENIA. *American Journal of Psychiatry* 143(2):181-186.
- Green MF, Mintz J, Salveson D, Nuechterlein KH, Breitmeyer B, Light GA, Braff DL. 2003. Visual masking as a probe for abnormal gamma range activity in schizophrenia. *Biological Psychiatry* 53(12):1113-1119.
- Green MF, Nuechterlein KH, Breitmeyer B, Mintz J. 2006. Forward and backward visual masking in unaffected siblings of schizophrenic patients. *Biological Psychiatry* 59(5).
- Green MF, Nuechterlein KH, Mintz J. 1994a. BACKWARD-MASKING IN SCHIZOPHRENIA AND MANIA .1. SPECIFYING A MECHANISM. *Archives of General Psychiatry* 51(12):939-944.
- Green MF, Nuechterlein KH, Mintz J. 1994b. BACKWARD-MASKING IN SCHIZOPHRENIA AND MANIA .2. SPECIFYING THE VISUAL CHANNELS. *Archives of General Psychiatry* 51(12):945-951.
- Grof P, Alda M, Grof E, Fox D, Cameron P. 1993. The challenge of predicting response to stabilising lithium treatment. The importance of patient selection. *Br J Psychiatry Suppl*(21):16-9.
- Grof P, Duffy A, Cavazzoni P, Grof E, Garnham J, MacDougall M, O'Donovan C, Alda M. 2002. Is response to prophylactic lithium a familial trait? *J Clin Psychiatry* 63(10):942-7.
- Hafeman DM, Chang KD, Garrett AS, Sanders EM, Phillips ML. 2012. Effects of medication on neuroimaging findings in bipolar disorder: an updated review. *Bipolar Disorders* 14(4):375-410.
- Hajek T, Bauer M, Pfennig A, Cullis J, Ploch J, O'Donovan C, Bohner G, Klingebiel R, Young LT, MacQueen GM and others. 2012. Large positive effect of lithium on prefrontal cortex N-acetylaspartate in patients with bipolar disorder: 2-centre study. *Journal of Psychiatry & Neuroscience* 37(3).

- Hajek T, Bauer M, Simhandl C, Rybakowski J, O'Donovan C, Pfennig A, König B, Suwalska A, Yucel K, Uher R and others. 2014. Neuroprotective effect of lithium on hippocampal volumes in bipolar disorder independent of long-term treatment response. *Psychological Medicine* 44(03):507-517.
- Haldane M, Frangou S. 2004. New insights help define the pathophysiology of bipolar affective disorder: neuroimaging and neuropathology findings. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 28(6):943-960.
- Hallahan B, Newell J, Soares JC, Brambilla P, Strakowski SM, Fleck DE, Kieseppa T, Altshuler LL, Fornito A, Malhi GS and others. 2011. Structural Magnetic Resonance Imaging in Bipolar Disorder: An International Collaborative MegaAnalysis of Individual Adult Patient Data. *Biological Psychiatry* 69(4):326-335.
- Hamakawa H, Kato T, Shioiri T, Inubushi T, Kato N. 1999. Quantitative proton magnetic resonance spectroscopy of the bilateral frontal lobes in patients with bipolar disorder. *Psychol Med* 29(3):639-44.
- Hamilton M. 1960. A rating scale for depression. *Neurol Neurosurg Psychiatry* 23:56 - 62.
- Hautzinger M, Meyer T, D. 2011. *Bipolar affektive Störungen: Hogrefe*
- Hautzinger M, Thies E. 2009. *Klinische Psychologie: Psychische Störungen kompakt. Weinheim: Beltz.*
- Honig A, Arts BMG, Ponds R, Riedel WJ. 1999. Lithium induced cognitive side-effects in bipolar disorder: a qualitative analysis and implications for daily practice. *International Clinical Psychopharmacology* 14(3).
- Ito H, Kawashima R, Awata S, Ono S, Sato K, Goto R, Koyama M, Sato M, Fukuda H. 1996. Hypoperfusion in the limbic system and prefrontal cortex in depression: SPECT with anatomic standardization technique. *J Nucl Med* 37(3):410-4.
- Jauhar P, McClure I, Hillary C, Watson A. 1993. PSYCHOMOTOR PERFORMANCE OF PATIENTS ON MAINTENANCE LITHIUM-THERAPY. *Human Psychopharmacology-Clinical and Experimental* 8(2):141-144.

- Jope RS. 1999. Anti-bipolar therapy: mechanism of action of lithium. *Molecular Psychiatry* 4(2):117-128.
- Kalbe E, Kessler J, Calabrese P, Smith R, Passmore AP, Brand M, Bullock R. 2004. DemTect: a new, sensitive cognitive screening test to support the diagnosis of mild cognitive impairment and early dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 19(2):136-43.
- Kaplan R, Anderson J, Ganiats T. 1993. The Quality of Well-being Scale: rationale for a single quality of life index.
- Kegeles LS, Malone KM, Slifstein M, Ellis SP, Xanthopoulos E, Keilp JG, Campbell C, Oquendo M, Van Heertum RL, Mann JJ. 2003. Response of cortical metabolic deficits to serotonergic challenge in familial mood disorders. *Am J Psychiatry* 160(1):76-82.
- Kempton MJ, Geddes JR, Ettinger U, Williams SCR, Grasby PM. 2008. Meta-analysis, database, and meta-regression of 98 structural imaging studies in bipolar disorder. *Archives of General Psychiatry* 65(9):1017-1032.
- Keri S, Benedek G, Janka Z. 2007. Vernier threshold and the parallel visual pathways in bipolar disorder: A follow-up study. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 31(1):86-91.
- Keri S, Kelemen O, Benedek G, Janka Z. 2001. Different trait markers for schizophrenia and bipolar disorder: a neurocognitive approach. *Psychological Medicine* 31(5):915-922.
- Kessing LV. 1998. Cognitive impairment in the euthymic phase of affective disorder. *Psychol Med* 28(5):1027-38.
- Kessler RC, Demler O, Frank RG, Olfson M, Pincus HA, Walters EE, Wang P, Wells KB, Zaslavsky AM. 2005. Prevalence and treatment of mental disorders, 1990 to 2003. *N Engl J Med* 352(24):2515-23.
- Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, Wittchen HU, Kendler KS. 1994. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 51(1):8-19.

Kocsis JH, Shaw ED, Stokes PE, Wilner P, Elliot AS, Sikes C, Myers B, Manevitz A, Parides M. 1993. NEUROPSYCHOLOGIC EFFECTS OF LITHIUM DISCONTINUATION. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 13(4):268-276.

Kropf D, Mulleroerlinghausen B. 1985. ASSESSMENT OF VISUAL-PERCEPTION BY MEANS OF THE SIGNAL-DETECTION THEORY IN PATIENTS UNDER LITHIUM LONG-TERM TREATMENT. *Pharmacopsychiatry* 18(1):102-103.

Kupferschmidt DA, Zakzanis KK. 2011. Toward a functional neuroanatomical signature of bipolar disorder: Quantitative evidence from the neuroimaging literature. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 193(2):71-79.

Lamme VAF, Roelfsema PR. 2000. The distinct modes of vision offered by feedforward and recurrent processing. *Trends in Neurosciences* 23(11):571-579.

Lawrence NS, Williams AM, Surguladze S, Giampietro V, Brammer MJ, Andrew C, Frangou S, Ecker C, Phillips ML. 2004. Subcortical and ventral prefrontal cortical neural responses to facial expressions distinguish patients with bipolar disorder and major depression. *Biol Psychiatry* 55(6):578-87.

Levav I, Kohn R, Dohrenwend BP, Shrout PE, Skodol AE, Schwartz S, Link BG, Naveh G. 1993. An epidemiological study of mental disorders in a 10-year cohort of young adults in Israel. *Psychol Med* 23(3):691-707.

Lingsch C, Martin K. 1976. An irreversible effect of lithium administration to patients. *Br J Pharmacol* 57(3):323-7.

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 Disorders* 6(5):374-378.

MacQueen GM, Hajek T, Alda M. 2005. The phenotypes of bipolar disorder: relevance for genetic investigations. *Mol Psychiatry* 10(9):811-26.

MacQueen GM, Young LT, Galway T, Joffe RT. 1998. Impaired performance on a backward masking task in euthymic bipolar patients. *Biological Psychiatry* 43:100S-101S.

- MacQueen GM, Young LT, Galway TM, Joffe RT. 2001. Backward masking task performance in stable, euthymic out-patients with bipolar disorder. *Psychological Medicine* 31(7):1269-1277.
- Manji HK, Lenox RH. 1999. Protein kinase C signaling in the brain: Molecular transduction of mood stabilization in the treatment of manic-depressive illness. *Biological Psychiatry* 46(10):1328-1351.
- Manji HK, Moore GJ, Chen G. 2000a. Clinical and preclinical evidence for the neurotrophic effects of mood stabilizers: implications for the pathophysiology and treatment of manic-depressive illness. *Biol Psychiatry* 48(8):740-54.
- Manji HK, Moore GJ, Chen G. 2000b. Lithium up-regulates the cytoprotective protein Bcl-2 in the CNS in vivo: a role for neurotrophic and neuroprotective effects in manic depressive illness. *J Clin Psychiatry* 61 Suppl 9:82-96.
- Martinez-Aran A. 2006. Functional outcome of cognitive deficits in bipolar disorder. *Bipolar Disorders* 8:2-2.
- Martinez-Aran A, Vieta E, Colom F, Torrent C, Sanchez-Moreno J, Reinares M, Benabarre A, Goikolea JM, Brugue E, Daban C and others. 2004a. Cognitive impairment in euthymic bioplar patients: implications for clinical and functional outcome. *Bipolar Disorders* 6(3):224-232.
- Martinez-Aran A, Vieta E, Reinares M, Colom F, Torrent C, Sanchez-Moreno J, Benabarre A, Goikolea JM, Comes M, Salamero M. 2004b. Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry* 161(2):262-270.
- Mayberg HS, Liotti M, Brannan SK, McGinnis S, Mahurin RK, Jerabek PA, Silva JA, Tekell JL, Martin CC, Lancaster JL and others. 1999. Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness. *Am J Psychiatry* 156(5):675-82.
- McClung CA. 2007. Circadian genes, rhythms and the biology of mood disorders. *Pharmacology & Therapeutics* 114(2):222-232.
- McClure RK. 1999. Backward masking in bipolar affective disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 23(2):195-206.

- McDonald C, Zanelli J, Rabe-Hesketh S, Ellison-Wright I, Sham P, Kalidindi S, Murray RM, Kennedy N. 2004. Meta-analysis of magnetic resonance imaging brain morphometry studies in bipolar disorder. *Biological Psychiatry* 56(6):411-417.
- McElroy SL, Altshuler LL, Suppes T, Keck PE, Frye MA, Denicoff KD, Nolen WA, Kupka RW, Leverich GS, Rochussen JR and others. 2001. Axis I psychiatric comorbidity and its relationship to historical illness variables in 288 patients with bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry* 158(3):420-426.
- Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld RMA, Petukhova M, Kessler RC. 2007. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the national comorbidity survey replication. *Archives of General Psychiatry* 64(5):543-552.
- Meyer C, Rumpf HJ, Hapke U, Dilling H, John U. 2000. [Lifetime prevalence of mental disorders in general adult population. Results of TACOS study]. *Nervenarzt* 71(7):535-42.
- Mojtabai R, Olfson M. 2010. National Trends in Psychotropic Medication Polypharmacy in Office-Based Psychiatry. *Archives of General Psychiatry* 67(1):26-36.
- Monkul ES, Matsuo K, Nicoletti MA, Dierschke N, Hatch JP, Dalwani M, Brambilla P, Caetano S, Sassi RB, Mallinger AG and others. 2007. Prefrontal gray matter increases in healthy individuals after lithium treatment: A voxel-based morphometry study. *Neuroscience Letters* 429(1):7-11.
- Mork A. 1998. Effects of lithium treatment on extracellular serotonin levels in the dorsal hippocampus and wet-dog shakes in the rat. *European Neuropsychopharmacology* 8(4):267-272.
- Mueller-Oerlinghausen B, Berghoefter A, Ahrens B. 2003. The Antisucidal and Mortality-Reducing Effect of Lithium Prophylaxis: Consequences for Guidelines in Clinical Psychiatry. *Canadian Journal of Psychiatry-Revue Canadienne De Psychiatrie* 48(7):433-439.
- Ohara K, Isoda H, Suzuki Y, Takehara Y, Ochiai M, Takeda H, Igarashi Y. 1998. Proton magnetic resonance spectroscopy of the lenticular nuclei in bipolar I affective disorder. *Psychiatry Res* 84(2-3):55-60.

- Ongur D, Drevets WC, Price JL. 1998. Glial reduction in the subgenual prefrontal cortex in mood disorders. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95(22):13290-5.
- Pan LMT, HSML. 2009. Functional neuroimaging studies of bipolar disorder: Examining the wide clinical spectrum in the search for disease endophenotypes. *International Review of Psychiatry* 21(4):368-379.
- Pfennig A, Bschor T, Baghai T, Braeunig P, Brieger P, Falkai P, Geissler D, Gielen R, Giesler H, Gruber O and others. 2012a. S3 guidelines on diagnostics and therapy of bipolar disorders. Development process and essential recommendations. *Nervenarzt* 83(5):568-+.
- Pfennig A, Correll CU, Leopold K, Juckel G, Bauer M. 2012b. Early recognition and intervention for bipolar disorders. State of research and perspectives. *Nervenarzt* 83(7):897-902.
- Purushothaman G, Ogmen H, Bedell HE. 2000. Gamma-range oscillations in backward-masking functions and their putative neural correlates. *Psychological Review* 107(3):556-577.
- Robinson LJ, Thompson JM, Gallagher P, Goswami U, Young AH, Ferrier IN, Moore PB. 2006. A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders* 93(1-3):105-115.
- Roybal K, Theobald D, Graham A, DiNieri JA, Russo SJ, Krishnan V, Chakravarty S, Peevey J, Oehrlein N, Birnbaum S and others. 2007. Mania-like behavior induced by disruption of CLOCK. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 104(15):6406-6411.
- Rubinsztein JS, Michael A, Paykel ES, Sahakian BJ. 2000. Cognitive impairment in remission in bipolar affective disorder. *Psychol Med* 30(5):1025-36.
- Saccuzzo DP, Braff DL. 1981. EARLY INFORMATION-PROCESSING DEFICIT IN SCHIZOPHRENIA - NEW FINDINGS USING SCHIZOPHRENIC SUBGROUPS AND MANIC CONTROL SUBJECTS. *Archives of General Psychiatry* 38(2):175-179.
- Sassi RB, Stanley JA, Axelson D, Brambilla P, Nicoletti MA, Keshavan MS, Ramos RT, Ryan N, Birmaher B. 2005a. Reduced NAA levels in the dorsolateral

- prefrontal cortex of young bipolar patients. *American Journal of Psychiatry* 162(11):2109-2115.
- Sassi RB, Stanley JA, Axelson D, Brambilla P, Nicoletti MA, Keshavan MS, Ramos RT, Ryan N, Birmaher B, Soares JC. 2005b. Reduced NAA levels in the dorsolateral prefrontal cortex of young bipolar patients. *Am J Psychiatry* 162(11):2109-15.
- Schubert DL, Saccuzzo DP, Braff DL. 1985. INFORMATION-PROCESSING IN BORDERLINE PATIENTS. *Journal of Nervous and Mental Disease* 173(1):26-31.
- Serretti A, Artioli P. 2003. Predicting response to lithium in mood disorders: role of genetic polymorphisms. *Am J Pharmacogenomics* 3(1):17-30.
- Sharma R, Venkatasubramanian PN, Barany M, Davis JM. 1992. Proton magnetic resonance spectroscopy of the brain in schizophrenic and affective patients. *Schizophr Res* 8(1):43-9.
- Silverstone PH, Wu RH, O'Donnell T, Ulrich M, Asghar SJ, Hanstock CC. 2003a. Chronic treatment with lithium, but not sodium valproate, increases cortical N-acetyl-aspartate concentrations in euthymic bipolar patients. *International Clinical Psychopharmacology* 18(2):73-79.
- Silverstone PH, Wu RH, O'Donnell T, Ulrich M, Asghar SJ, Hanstock CC. 2003b. Chronic treatment with lithium, but not sodium valproate, increases cortical N-acetyl-aspartate concentrations in euthymic bipolar patients. *Int Clin Psychopharmacol* 18(2):73-9.
- Smigan L, Perris C. 1983. MEMORY FUNCTIONS AND PROPHYLACTIC TREATMENT WITH LITHIUM. *Psychological Medicine* 13(3).
- Snowdon DA. 1997. Aging and Alzheimer's Disease: Lessons From the Nun Study. *The Gerontologist* 37(2):150-156.
- Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, Riley KP, Greiner PA, Markesbery WR. 1997. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease - The nun study. *Jama-Journal of the American Medical Association* 277(10):813-817.

- Soares JC, Mann JJ. 1997. The anatomy of mood disorders--review of structural neuroimaging studies. *Biol Psychiatry* 41(1):86-106.
- Spearing MK, Post RM, Leverich GS, Brandt D, Nolen W. 1997. Modification of the Clinical Global Impressions (CGI) scale for use in bipolar illness (BP): the CGI-BP. *Psychiatry Research* 73(3):159-171.
- Squire LR, Judd LL, Janowsky DS, Huey LY. 1980. EFFECTS OF LITHIUM-CARBONATE ON MEMORY AND OTHER COGNITIVE FUNCTIONS. *American Journal of Psychiatry* 137(9).
- Stanley JA. 2002. In vivo magnetic resonance spectroscopy and its application to neuropsychiatric disorders. *Can J Psychiatry* 47(4):315-26.
- Stoll AL, Renshaw PF, Sachs GS, Guimaraes AR, Miller C, Cohen BM, Lafer B, Gonzalez RG. 1992. The human brain resonance of choline-containing compounds is similar in patients receiving lithium treatment and controls: an in vivo proton magnetic resonance spectroscopy study. *Biol Psychiatry* 32(10):944-9.
- Stork C, Renshaw PF. 2005. Mitochondrial dysfunction in bipolar disorder: evidence from magnetic resonance spectroscopy research. *Mol Psychiatry* 10(10):900-19.
- Strakowski SM, Adler CM, DelBello MP. 2002a. Volumetric MRI studies of mood disorders: do they distinguish unipolar and bipolar disorder? *Bipolar Disorders* 4(2):80-88.
- Strakowski SM, DelBello MP, Adler C, Cecil DM, Sax KW. 2000. Neuroimaging in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2(3 Pt 1):148-64.
- Strakowski SM, Delbello MP, Adler CM. 2005. The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a review of neuroimaging findings. *Mol Psychiatry* 10(1):105-16.
- Strakowski SM, DelBello MP, Sax KW, Zimmerman ME, Shear PK, Hawkins JM, Larson ER. 1999. Brain magnetic resonance imaging of structural abnormalities in bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 56(3):254-60.

- Strakowski SM, DeBello MP, Zimmerman ME, Getz GE, Mills NP, Ret J, Shear P, Adler CM. 2002b. Ventricular and periventricular structural volumes in first-versus multiple-episode bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 159(11):1841-7.
- Subramaniam M, Abdin E, Vaingankar JA, Chong SA. 2013. Prevalence, correlates, comorbidity and severity of bipolar disorder: Results from the Singapore Mental Health Study. *Journal of Affective Disorders* 146(2):189-196.
- Swann AC, Bowden CL, Morris D, Calabrese JR, Petty F, Small J, Dilsaver SC, Davis JM. 1997. Depression during mania. Treatment response to lithium or divalproex. *Arch Gen Psychiatry* 54(1):37-42.
- Swayze VW, 2nd, Andreasen NC, Alliger RJ, Yuh WT, Ehrhardt JC. 1992. Subcortical and temporal structures in affective disorder and schizophrenia: a magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry* 31(3):221-40.
- Tham A, Engelbrektson K, Mathe AA, Johnson L, Olsson E, AbergWistedt A. 1997. Impaired neuropsychological performance in euthymic patients with recurring mood disorders. *Journal of Clinical Psychiatry* 58(1):26-29.
- Thomas AJ, Perry R, Barber R, Kalaria RN, O'Brien JT. 2002. Pathologies and pathological mechanisms for white matter hyperintensities in depression. *Alzheimer's Disease: Vascular Etiology and Pathology* 977:333-339.
- Torres IJ, Boudreau VG, Yatham LN. 2007. Neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 116.
- Turvey MT. 1973. PERIPHERAL AND CENTRAL PROCESSES IN VISION - INFERENCES FROM AN INFORMATION-PROCESSING ANALYSIS OF MASKING WITH PATTERNED STIMULI. *Psychological Review* 80(1).
- Uney JB, Marchbanks RM, Reynolds GP, Perry RH. 1986. Lithium prophylaxis inhibits choline transport in post-mortem brain. *Lancet* 2(8504):458.
- Usher J, Leucht S, Falkai P, Scherk H. 2010. Correlation between amygdala volume and age in bipolar disorder - A systematic review and meta-analysis of structural MRI studies. *Psychiatry Research-Neuroimaging* 182(1):1-8.

- van Gorp WG, Altshuler L, Theberge DC, Mintz J. 1999. Declarative and procedural memory in bipolar disorder. *Biological Psychiatry* 46(4).
- van Gorp WG, Altshuler L, Theberge DC, Wilkins J, Dixon W. 1998a. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients with and without prior alcohol dependence - A preliminary study. *Archives of General Psychiatry* 55(1):41-46.
- van Gorp WG, Altshuler L, Theberge DC, Wilkins J, Dixon W. 1998b. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients with and without prior alcohol dependence. A preliminary study. *Arch Gen Psychiatry* 55(1):41-6.
- Vestergaard P, Licht RW. 2001. 50 Years with lithium treatment in affective disorders: present problems and priorities. *World J Biol Psychiatry* 2(1):18-26.
- Weinstock LM, Gaudiano BA, Epstein-Lubow G, Tezanos K, Celis-Dehoyos CE, Miller IW. 2014. Medication burden in bipolar disorder: A chart review of patients at psychiatric hospital admission. *Psychiatry research* 216(1):24-30.
- Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, Faravelli C, Greenwald S, Hwu HG, Joyce PR, Karam EG, Lee CK, Lellouch J and others. 1996. Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *JAMA* 276(4):293-9.
- WHO. 2010. WHO Internationale Klassifikation psychischer Störungen. ICD-10, Klinisch-diagnostische Leitlinien. Bern: Hans Huber.
- Wingo AP, Wingo TS, Harvey PD, Baldessarini RJ. 2009. Effects of Lithium on Cognitive Performance: A Meta-Analysis. *Journal of Clinical Psychiatry* 70(11):1588-1597.
- Winsberg ME, Sachs N, Tate DL, Adalsteinsson E, Spielman D, Ketter TA. 2000. Decreased dorsolateral prefrontal N-acetyl aspartate in bipolar disorder. *Biological Psychiatry* 47(6):475-481.
- Wittchen HU. 2000. *Epidemiology of affective disorders*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag.

- Wynn JK, Light GA, Breitmeyer B, Nuechterlein KH, Green MF. 2005. Event-related gamma activity in schizophrenia patients during a visual backward-masking task. *American Journal of Psychiatry* 162(12).
- Yeap S, Kelly SP, Reilly RB, Thakore JH, Foxe JJ. 2009. Visual sensory processing deficits in patients with bipolar disorder revealed through high-density electrical mapping. *Journal of Psychiatry & Neuroscience* 34(6):459-464.
- Young R, Biggs J, Ziegler V, Meyer D. 1978. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiat* 133:429 - 35.
- Yurgelun-Todd DA, Gruber SA, Kanayama G, Killgore WD, Baird AA, Young AD. 2000. fMRI during affect discrimination in bipolar affective disorder. *Bipolar Disord* 2(3 Pt 2):237-48.
- Zarate CA, Jr., Singh J, Manji HK. 2006. Cellular plasticity cascades: targets for the development of novel therapeutics for bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 59(11):1006-20.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 – Akutbehandlung einer manischen Episode.....	15
Abbildung 2 – Behandlung einer depressiven Episode.....	16
Abbildung 3 – Phasenprophylaxe.....	17
Abbildung 4 - Visuelles System.....	26
Abbildung 5 - Visual Backward Masking Task.....	43
Abbildung 6 - Reaktionsgeschwindigkeiten in ms je ISI.....	50
Abbildung 7 - Fehlerraten je ISI.....	51

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich als erstes bei Frau Professor Pfennig bedanken, die mich über all die Jahre bestens beraten und äußerst geduldig betreut und unterstützt hat! Liebe Andrea, herzlichen Dank für die angenehme und immens lehrreiche Zusammenarbeit. Danke für Dein Vertrauen, dass Du mir entgegengebracht hast bei der Datenerhebung und Arbeit mit den Studienpatienten. Danke für Dein Fachwissen und Deine, die Du mit mir geteilt hast. Ohne Dich wäre diese Dissertation für mich nicht machbar gewesen!

Besonders danken möchte ich auch Herrn Professor Bauer, dass er mir die Möglichkeit gegeben hat, im Rahmen dieser Studie meine Dissertation anzufertigen. Sie haben mich nicht nur als wissenschaftliche Mitarbeiterin in Ihre Forschungsgruppe aufgenommen, sondern mich auch dabei unterstützt, meine Therapeutenausbildung an der IAP der TU Dresden beginnen zu können. Darüber hinaus ermöglichten Sie mir auch, mein psychiatrisches Jahr in der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie zu absolvieren und auch danach noch als Psychologin angestellt zu sein. Ich konnte in dieser Zeit sehr viel über die wissenschaftliche und psychotherapeutische Tätigkeit lernen. Dafür bin ich Ihnen sehr dankbar!

Ich möchte mich auch bei den Mitarbeitern der Spezialambulanz für bipolare Störungen in Dresden und Berlin bedanken. Allen voran Herrn Dr. Stamm, der wohl den größten Teil unserer Studienpatienten rekrutiert hat!

Von Herzen möchte ich auch meiner Mutter Danken, die mich bei jedem Rückschlag wieder motiviert hat, weiter zu machen und nicht aufzugeben. Du hast über all die Jahre nie aufgehört daran zu glauben, dass ich diese Dissertation zu Ende bringe und mir nicht nur gesagt, sondern auch vorgelebt, dass ich alles schaffen kann, wenn ich dranbleibe.

Auch meinem guten alten Freund Andreas Philippi möchte ich für seine motivierenden Worte danken! „Jetzt setz Dich hin und schreib das Ding fertig, Du hast es doch fast!“ Das war immer wieder der ehrliche Schubser, den ich gebraucht habe!

Und last, but not least, möchte ich meiner lieben Freundin Claudia Kufeld danken, dass Sie sich die Mühe gemacht hat, mein Schriftstück kritisch und mit viel Anspruch Korrektur zu lesen. Damit hast du mir viel Sicherheit gegeben!