

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und
Psychotherapie
der Universität Würzburg
Direktor: Prof. Dr. J. Deckert

Visuelles Arbeitsgedächtnis bei Patienten mit bipolarer
Störung - eine Untersuchung mit funktioneller
Nah-Infrarot Spektroskopie

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von
Stefanie Beck
aus Oberleichtersbach

Würzburg, August 2010

Referent: Prof. Dr. A. J. Fallgatter

Koreferent: Prof. Dr. A. Warnke

Dekan: Prof. Dr. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 16.02.2011

Die Promovendin ist Ärztin

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Allgemeine Einführung zum Krankheitsbild der bipolar affektiven Störung	1
1.1.1	Neuropsychologische Defizite bei Patienten mit bipola- rer Störung	2
1.1.2	Störung der Aktivität des präfrontalen Kortex bei Pa- tienten mit bipolarer Störung	2
1.2	Ziel der Arbeit	3
1.2.1	Begründung der Operationalisierung	3
1.2.2	Fragestellungen	4
2	Methoden	6
2.1	Stichprobe	6
2.2	Arbeitsgedächtnisaufgaben	8
2.3	Funktionelle Nahinfrarotspektroskopie	11
2.4	Datenanalyse	14
3	Fragestellung 1: Vergleich der Verhaltensdaten	17
3.1	Verhalten:	17
3.1.1	Anzahl der korrekten Antworten	17
3.1.2	Reaktionszeiten	18
3.2	Diskussion der Verhaltensdaten	19
3.3	Zusammenfassung	21
4	Fragestellung 2: Funktionelle Daten	22
4.1	Beschreibung der funktionellen Daten der Kontrollgruppe in der Stimulationsphase:	22
4.1.1	t-Tests gegen Null	22
4.1.2	t-Tests gegen die Kontrollaufgabe	23
4.1.3	VWM- gegen OWM-Aufgabe	24
4.2	Aktivierungen während der Stimulationsphase (hypothesenkonforme Kanäle)	25
4.3	Beschreibung der funktionellen Daten der Kontrollgruppe in der Testphase	26
4.4	Diskussion der funktionellen Daten der Kontrollgruppe	26
4.4.1	Keine Aktivierung gemäß dem Modell der hämodyna- mischen Antwortfunktion während der Testphase	26
4.4.2	Funktionelle Bedeutung der aktiven Regionen	27
4.4.3	ROIs – funktionell relevante Regionen	28

4.4.4	Vergleich mit den PET-Ergebnissen	30
4.4.5	Einschränkungen der Vergleichbarkeit der Ergebnisse der NIRS und der PET	32
4.4.6	Zusammenfassung	33
5	Fragestellung 3: Vergleich der funktionellen Daten	34
5.1	Funktionelle Daten der Patienten	34
5.1.1	t-tests gegen Null	34
5.1.2	t-tests gegen die Kontrollaufgabe	35
5.1.3	VWM- gegen OWM-Aufgabe	36
5.1.4	Hypothesenkonforme Kanäle	36
5.2	Diskussion funktioneller Daten von Patienten	37
5.3	Gruppenvergleich der <i>ROIs</i>	38
5.4	Diskussion	40
5.5	Zusammenfassung	41
6	Fragestellung 4: Korrelationen	42
6.1	Korrelationen der Verhaltensdaten	42
6.2	Korrelationen der funktionellen Daten	42
7	Fragestellung 5: Funktionelle Daten auf Einzelsubjektebene	44
7.1	Ergebnisse	44
7.2	Diskussion	46
8	Fragestellung 6: Konfundierung der Ergebnisse	46
8.1	Beeinflussung der Ergebnisse durch die Versuchspersonen	46
8.2	Zusammenfassung	48
8.3	Methodische Limitationen	49
9	Zusammenfassung, Kritik, Ausblick	49
	Literaturverzeichnis	52
A	Anhang	60
A.1	Einverständniserklärung	60
A.2	Relevante Regionen bei Courtney	62
A.3	funktionelle Daten der <i>ROIs</i> auf Einzelsubjektebene	64
B	Danksagung	65

Abbildungsverzeichnis

1	Ablauf der visuellen Arbeitsgedächtnisaufgaben	9
2	Weg des nahinfraroten Lichts durch die Haut, die Schädeldecke und den äußeren Kortex	11
3	Konzentrationsänderungen im Zeitverlauf von O ₂ Hb, HHb und HbT als Reaktion auf einen visuellen Stimulus	12
4	Orientierung des Probesets und der Optoden auf einem Bei- spielkopf mittels Neuronavigation (Localite GmbH, Deutsch- land) und resultierende Kanäle auf einem exemplarischen Ge- hirn.	13
5	10-20-EEG-Positionen auf einem Schädel und deren Zuord- nung zum Gehirn.	14
6	Anteil der korrekten Antworten	17
7	Reaktionszeiten	18
8	t-Maps der t-Tests gegen Null und signifikante Kanäle der Kontrollen	22
9	t-Maps der t-Tests gegen die Kontrollaufgabe und signifikante Kanäle der Kontrollen	23
10	t-Maps der t-Tests der <i>VWM</i> - gegen die <i>OWM</i> -Aufgabe und signifikante Kanäle der Kontrollen	24
11	Hypothesenkonforme Kanäle der Kontrollen gegen Null und gegen die Kontrollaufgabe	25
12	Hypothesenkonforme Kanäle der Kontrollen für den Kontrast der <i>VWM</i> - gegen die <i>OWM</i> -Aufgabe	25
13	Neuroanatomie des Gehirns (links: Gyri und Sulci; rechts: Brodmann- Areale)	30
14	Regionen mit signifikanter Zunahme des regionalen zerebra- len Blutflusses während der <i>OWM</i> -Aufgabe im Kontrast zur Kontrollaufgabe ([Courtney et al.1996])	31
15	t-Maps der t-Tests gegen Null und signifikante Kanäle der Pa- tienten	34
16	t-Maps der t-Tests gegen die Kontrollaufgabe und signifikante Kanäle der Patienten	35
17	t-Maps der t-Tests der <i>OWM</i> - gegen die <i>VWM</i> -Aufgabe und signifikante Kanäle der Patienten	36
18	Gruppenvergleich der O ₂ Hb-Daten	39
19	Gruppenvergleich der HHb-Daten	40
20	Korrelation der O ₂ Hb-Daten der <i>VWM-ROI</i> mit der Depres- sivität	43

21	Korrelation der Erkrankungsdauer mit der HHb-Antwort der <i>VWM-ROI</i>	44
22	t-Maps der t-Tests gegen Null für O ₂ Hb auf Einzelsubjektebene	45
23	Regionen mit signifikanter Zunahme des regionalen zerebralen Blutflusses während der <i>VWM</i> -Aufgabe im Kontrast zur Kontrollaufgabe ([Courtney et al.1996])	62
24	Regionen mit signifikanter Zunahme des regionalen zerebralen Blutflusses (rCBF) während der einen Arbeitsgedächtnisaufgabe im Kontrast zur anderen ([Courtney et al.1996])	63
25	T-Werte in den <i>ROIs</i> der gesunden Kontrollen	64
26	T-Werte in den <i>ROIs</i> der bipolaren Patienten	64

Tabellenverzeichnis

1	Deskriptive Beschreibung der Stichprobe	6
2	Deskriptive Beschreibung der Patienten	7

1 Einleitung

1.1 Allgemeine Einführung zum Krankheitsbild der bipolar affektiven Störung

Die Manie führt (...)

zur Welt der Daseinsfreude, des Triumphes (Freud), der manischen Geschäftigkeit und „Hemmungslosigkeit“, des großmäuligen, großspurigen, großsprecherischen Gebarens bis zum „Größenwahn“, hier bei der Melancholie aber zum kleinmütigen Gebaren bis zum Kleinheitswahn, zum Daseinsschmerz, zum Leiden also unter dem Dasein (ich sage absichtlich nicht zur Traurigkeit oder Schwermut, als auf „Einfühlbarkeit“ beruhenden Begriffen aus der praktischen Menschenkunde!), zum Sich-Zurückziehen von der Mit- und Umwelt, zur Stockung nicht nur des Denkflusses, sondern des gesamten Aktflusses und damit auch zur Unterbindung seiner Kontinuität. [Holzhey Kunz1994]

Ludwig Binswanger beschreibt in seiner phänomenologischen Studie zur „Manie und Melancholie“ sehr anschaulich die Symptome der bipolar affektiven Störung. Die „Unterbindung der Kontinuität des Denk- und Aktflusses“ während der depressiven Episode führt zu einer starken funktionellen Beeinträchtigung ([Martinez Aran et al.2008]) der Patienten. Den Patienten ist es häufig nicht möglich, alltägliche Aufgaben zu erledigen; deshalb gehört die (bipolar) depressive Störung laut der WHO zu einer der zehn Krankheiten, die am häufigsten zu andauernder Behinderung führen. Die funktionelle Beeinträchtigung geht häufig in einer Störung der Aufmerksamkeit und des Arbeitsgedächtnisses ([Rathgeber and Gauggel2006]; [Phillips2006]) einher. Mit „Arbeitsgedächtnis“ wird ein kognitives System bezeichnet, das es ermöglicht, Informationen aus der Umwelt oder dem Gedächtnis kurzzeitig präsent zu halten und der Verarbeitung zugänglich zu machen ([Baddeley1992]). Nach dem klassischen Modell von Baddeley und Hitch wird dies in drei Komponenten eingeteilt: Die Kontrollinstanz des Arbeitsgedächtnisses, die *zentrale exekutive Funktion* und die beiden Sklavensysteme *phonologische Schleife* und *visuell-räumlicher Notizblock*. Der *exekutiven Funktion* kommt in diesem System die Aufgabe zu, die Aufmerksamkeit zu kontrollieren und zu dirigieren. Die *phonologische Schleife* speichert sprachliche Informationen, der *visuell-räumliche Notizblock* speichert Bilder und macht sie für eine Bearbeitung zugänglich. Die funktionelle Beeinträchtigung kann so ausgeprägt sein, dass sie die Patienten unfähig macht, das alltägliche Leben zu bewältigen. Dies führt zu einem starken Leidensdruck und erhöht deutlich das Suizidrisiko.

1.1.1 Neuropsychologische Defizite bei Patienten mit bipolarer Störung

Die Aufmerksamkeit und das Arbeitsgedächtnis sind nicht die einzigen kognitiven Funktionen – verschiedene Studien haben auch Defizite im Bereich des (Langzeit-)Gedächtnisses und der psychomotorischen Geschwindigkeit gefunden ([Gruber et al.2008]) –, die bei Patienten mit einer bipolaren Störung verändert sind. Zudem lassen sich bestimmte Defizite nicht nur während einer akut depressiven Phase, sondern auch darüber hinaus im euthymen Zustand nachweisen

([Martinez Aran et al.2008]). Auch erstgradig Verwandte von Bipolaren schneiden bei Arbeitsgedächtnisaufgaben schlechter ab, als andere gesunde Personen ([Arts et al.2008]). Die Defizite scheinen deshalb mit der Erkrankung an sich assoziiert und nicht nur durch z. B. eine geringere Motivation in einer akuten Krankheitsphase bedingt zu sein. Arts hat in seiner Metaanalyse an euthymen Bipolaren([Arts et al.2008]) die stärksten Effekte für bestimmte Komponenten des Arbeitsgedächtnisses zeigen können. Besonders in Tests zur *exekutiven Funktion* und zum *verbalen Arbeitsgedächtnis*, bei der sprachliche Informationen verarbeitet werden, haben Patienten in vielen Studien Defizite gezeigt. Die Schwere des *exekutiven* Defizits ist bei verschiedenen Patienten unterschiedlich stark ausgeprägt und korreliert mit weiteren Faktoren, wie der aktuellen medikamentös-antipsychotischen Therapie, einer positiven Anamnese für eine Psychose, einer positiven Familienanamnese für affektive Erkrankungen, der Erkrankungsdauer und der Schwere der akuten Episode ([Bora et al.2009]; [Frangou et al.2008]).

1.1.2 Störung der Aktivität des präfrontalen Kortex bei Patienten mit bipolarer Störung

Bereits Läsionsstudien haben gezeigt, dass das Arbeitsgedächtnis eine Funktion des Frontallappens ist ([Linden2007]; [Funahashi2006]; [Wager and Smith2003]; [Baddeley1992]). Doch erst mit der Entwicklung von neuen funktionellen bildgebenden Verfahren wie der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT), der Positronen-Emissions-Tomografie (PET) und der funktionellen Nahinfrarotspektroskopie (fNIRS) lassen sich neuronale Aktivitäten während kognitiver Aufgaben visuell darstellen. Mithilfe dieser funktionellen bildgebenden Verfahren zeigten sich Störungen im Stoffwechsel des präfrontalen Kortex (PFC) bei Patienten gegenüber Gesunden während verschiedener Arbeitsgedächtnisaufgaben ([Strakowski et al.2004]; [Haldane and Frangou2004]). Einige Studien finden bei Patienten eine gesteigerte Aktivität ([Adler et al.2006]; [Chang et al.2004]) in den präfronta-

len Regionen, andere verminderten Stoffwechsel und Blutfluss ([Matsuo et al.2004]; [Blumberg et al.2003]) im Vergleich zu den gesunden Probanden. Unklar bleibt, ob die Störung des präfrontalen Kortex ursächlich für die Erkrankung ist oder als Epiphänomen der Erkrankung auftritt. Querschnittstudien zeigen jedoch, dass die Schwere der depressiven Phase ([Clark and Goodwin2004]; [Blumberg et al.2003]) einen wesentlichen Einfluss auf die Ergebnisse hat. Prospektive Studien ergaben, dass bei Patienten, die initial eine stark verminderte Aktivität im PFC hatten, mit der klinischen Besserung auch die Aktivität im PFC zunimmt. Neuere Studien belegen zudem, dass Patienten, die initial eine geringe Aktivierung über dem PFC haben, besonders von einer Behandlung mit der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) profitieren ([Eschweiler et al.2000]). Der funktionellen Bildgebung kommt also zunehmend auch eine Bedeutung in der Therapieplanung zu. Die präfrontale Aktivierung bei Patienten während Arbeitsgedächtnisaufgaben ist deshalb nicht nur interessant, sondern auch klinisch relevant.

1.2 Ziel der Arbeit

1.2.1 Begründung der Operationalisierung

Ziel dieser Arbeit ist es, einen Vergleich der Verhaltens- und funktionellen Daten während Arbeitsgedächtnisaufgaben zwischen einer Gruppe von Bipolaren und einer gesunden Kontrollgruppe durchzuführen. Um die Vergleichbarkeit der Gruppen zu gewährleisten, werden die Gruppen im Mittel für Alter, Geschlecht und Bildungsniveau parallelisiert. Das Ausmaß der Depressivität, die Erkrankungsdauer, der Erkrankungsbeginn und die Medikation können sowohl die leistungsbezogenen als auch die funktionellen Daten systematisch beeinflussen und werden deshalb als Variablen erfasst.

Wir wählten die funktionelle Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) aus, da sie eine sehr kostengünstige Alternative zu den teuren Schnittbildverfahren – funktionelle Magnetresonanztomografie (fMRT) und Positronen-Emissions-Tomografie (PET) – ist und bisher erfolgreich bei vielen psychiatrischen Patienten eingesetzt wurde. Die NIRS wird gut von den Patienten toleriert, nicht zuletzt, weil man die sie in einer angenehmen Umgebung untersuchen kann. Die wichtigsten Vorteile der NIRS gegenüber einer Tomografenuntersuchung sind für die Patienten: die Geräuschlosigkeit, die aufrechte Sitzhaltung ohne beengende „Röhre“ und die Möglichkeit der Untersuchung im Patientenzimmer ([Crespi2007]; [Hoshi2007]). Zudem wäre die NIRS als Bedside-Methode in Zukunft gut in die klinische Routine integrierbar.

Da die NIRS die neuronale Aktivierung über eine Oberflächenableitung

erfasst, ist eine anatomische Zuordnung der Daten nur über oberflächliche Orientierungspunkte möglich. Im Bereich des präfrontalen Kortex ist die Zuordnung über oberflächliche Punkte gut möglich. Typische Aktivierungsmuster konnten in bisherigen Studien reliabel reproduziert werden.

Deshalb suchten wir eine Arbeitsgedächtnisaufgabe, für die sich bereits in anderen Studien signifikante Aktivierungen über dem PFC gezeigt hatten. Die von Courtney (vgl. [Courtney et al.1996]) entwickelten visuellen Arbeitsgedächtnisaufgaben erschienen darüber hinaus besonders vielversprechend, da sie trotz formal sehr ähnlichem Aufbau unterschiedliche Subsysteme des visuellen Arbeitsgedächtnisses untersuchen. Von den beiden Aufgaben testet die erste insbesondere das visuell-räumliche, die zweite das objektbezogene Arbeitsgedächtnis. In der Literatur gibt es Hinweise, dass das Ausmaß der neuropsychologischen Defizite in visuellen Arbeitsgedächtnisaufgaben bei Depressiven stark von der verwendeten Aufgabe abhängig ist (zusammengefasst von [Kurtz and Gerraty2009]; [Arts et al.2008]). Wir entwickelten zusätzlich eine visuelle Kontrollaufgabe und versuchen zu klären, ob bipolar Depressive schlechter in der visuell-räumlichen oder in objektbezogenen Arbeitsgedächtnisaufgabe abschneiden.

1.2.2 Fragestellungen

1. Unterscheiden sich die Gruppen signifikant im Verhalten in den drei Aufgaben?

Die bipolar affektive Erkrankung ist mit Defiziten in Arbeitsgedächtnisaufgaben assoziiert. Ob sich auch Defizite in visuellen Arbeitsgedächtnisaufgaben zeigen, soll durch Mittelwertvergleiche der „Anzahl der korrekten Antworten“ und der „Reaktionszeiten“ zwischen den Gesunden und den Patienten bestimmt werden.

2. Kann man mithilfe der NIRS auf der Grundlage der hämodynamischen Antwort signifikante Aktivierungen des präfrontalen Kortex während visueller Arbeitsgedächtnisaufgaben erfassen und gibt es Regionen, die aufgabenspezifisch besonders stark aktiviert werden? Die Bildung von *Regions of Interest (ROI)* ist ein mögliches Verfahren, die funktionell wichtigsten Regionen zu identifizieren. Besonders interessant ist, ob sich mithilfe der NIRS die gleichen funktionell relevanten Regionen ergeben, die Courtney mithilfe der PET bei den gleichen visuellen Arbeitsgedächtnisaufgaben identifiziert hatte.
3. Unterscheidet sich die Gruppe der Gesunden von den Patienten in ihren funktionellen Daten?

Studien belegen, dass sich Gesunde und bipolare Patienten in der Aktivität des PFC während Arbeitsgedächtnisaufgaben unterscheiden ([Kameyama et al.2006]; [Matsuo et al.2004]). Ob auch bei visuellen Arbeitsgedächtnisaufgaben eine verminderte Aktivierung vorliegt, soll durch Vergleiche der Mittelwerte für O₂Hb und HHb der *ROIs* aufgedeckt werden.

4. Korrelieren die Verhaltensdaten oder die funktionellen Daten mit dem Alter, der Intelligenz, der Depressivität oder der Erkrankungsdauer der Versuchspersonen?

Diese Frage ist relevant, da bisherige Studien gezeigt haben, dass diese Variablen die Verhaltens- und funktionellen Daten systematisch beeinflussen ([Savitz and Drevets2009]; [Clark and Sahakian2008]; [Frangou et al.2008]); [Yurgelun Todd and Ross2006]).

5. Wie sehen die funktionellen Daten auf Einzelsubjektebene aus? Mithilfe der NIRS können stabile Gruppenbefunde erfasst werden ([Schecklmann et al.2008]) – jedoch hat sich besonders bei psychisch Kranken häufig eine große Heterogenität der Befunde auf individueller Ebene gezeigt ([Quaresima et al.2009]; [Ehlis et al.2008]). Um Testergebnisse als diagnostische Mittel nutzen zu können, müssen diese einen hohen prädiktiven Wert besitzen. Wir wollen klären, ob die funktionellen Daten bei allen Patienten gleichermaßen verändert sind.
6. Durch welche Faktoren sind die Ergebnisse konfundiert und welche weiteren Variablen schränken die Aussagekraft der Ergebnisse ein? Wir wollen deren Bedeutung bewerten und methodische Lösungsansätze aufzeigen.

2 Methoden

2.1 Stichprobe

Untersucht wurden 14 Versuchspersonen mit bipolarer Depression sowie 14 gesunde Kontrollpersonen ohne psychiatrische, schwere internistische oder neurologische Erkrankungen. Alle Patienten hatten nach ICD 10 (International Classification of Diseases, WHO) die Diagnose Bipolare affektive Störung (F31) erhalten und nahmen während ihres stationären Aufenthalts in der Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der Universität Würzburg an der Untersuchung teil.

Zum Zeitpunkt der Untersuchung hatten neun Patienten eine schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome (F31.4) und fünf Patienten eine gemischte Episode (F31.6) (vgl. Tabelle 2). Um unerwünschte Einflüsse auf die Varianz der Ergebnisse zu vermeiden, wurden die Versuchspersonen der Kontrollgruppe so gewählt, dass sie im Gruppenmittel der Patientengruppe in Bezug auf das Alter, Geschlecht, Händigkeit und Schulbildung bzw. Bildungsniveau vergleichbar waren.

	Kontrollen	Patienten	statistische Kennwerte
Alter (Jahre)	41.1 ± 8.2 (n=14)	43.4 ± 9.8 (n=14)	t =0.691, df=26/25.23, p=0.651
Intelligenz (MWT-B)	111.4 ± 10.7 (n=14)	111.2 ± 8.4 (n=13)	t =-0.074, df=25/ 22.78, p=0.147
Depressivität (BDI)	3.86 ± 2.93 (n=14)	20.44 ± 10.24 (n=9)	t =5.570, df=21/8.85, p<0.001
Geschlecht (weiblich/ männlich)	11/3	8/6	$\chi^2= 1.470$, df=1, p=0.210
Händigkeit (rechts/ links)	13/1	14/0	$\chi^2=1.037$, df=1, p=0.500

Tabelle 1: Deskriptive Beschreibung der Stichprobe

BDI= „Beck-Depression-Inventar“, MWT-B= „Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest“
(Mittelwert ± Standardabweichung; verwendete Tests: t-Tests, χ^2 -Tests)

Jeder Gruppe gehörten zehn Personen ohne Hochschulreife und vier mit Hochschulreife an. Die Mittelwerte im „Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest“ (MWT-B) – ein Test für Bildung und verbale Intelligenz – unterschied sich bei beiden Gruppen nicht signifikant. Das Ausmaß der Depressivität wurde am Versuchstag mit dem „Beck-Depression-Inventar-II“ (BDI-II; [Kuehner et al.2007]) erfasst. Die Erhebung des BDI wurde erst im Verlauf in das Studiendesign aufgenommen. Deshalb liegen nur von neun Patienten die BDI-Werte vor. Die beiden Gruppen unterschieden sich in der Punktzahl des BDI signifikant (vgl. Tabelle 1). Um keine störende Varianz in den funktionellen Daten zu bekommen, mussten die Patienten stabil (keine Überlagerung durch ein hohes Angstniveau) sein. Sie wurden zwischen dem 5. und 45. Tag des Klinikaufenthalts untersucht. Bei vier der 14 bipolaren Versuchspersonen war die erste Episode in der Jugend (vor dem 18. Lebensjahr) aufgetreten. Der Krankheitsbeginn, der durch den Beginn einer ambulanten oder stationären Therapie definiert ist, lag im Durchschnitt 11.2 ± 11.2 Jahre zurück. Bei insgesamt sechs Patienten waren psychiatrische Komorbiditäten bekannt. Zwei davon litten an einem Alkoholabusus.

Hauptdiagnose	Nebendiagnosen	Geschlecht	BDI	Anti-depressivum	Benzodiazepin	Phasenprophylaktikum	Neuroleptikum
F31.4		weiblich	.	2	1	1	
F31.4		weiblich	.	2	1		
F31.4	Alkoholabhängigkeit	männlich	.	1			
F31.4		weiblich	.	1	1	1	
F31.4		weiblich	.	1	1		2
F31.4		männlich	18	3	1		
F31.4		weiblich	4	1		1	
F31.4	zykloide Psychose	weiblich	6	1	2	1	1
F31.6		weiblich	25	1	1		
F31.6		weiblich	27		1		1
F31.6		weiblich	25	2	1		1
F31.6	ängstlich/ depressive Reaktion	weiblich	36	1	1	1	1
F32.2	Alkoholabhängigkeit	weiblich	18	2		1	
F32.2	generalisierte Angststörung	männlich	25	2	2		1

Tabelle 2: Deskriptive Beschreibung der Patienten

BDI = „Beck-Depression-Inventar“, MWT-B = „Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest“

Zum Zeitpunkt der Untersuchung wurden alle Patienten mit psychotropen Medikamenten behandelt. Es wurde mit verschiedenen Kombinationen aus Antidepressiva, Benzodiazepinen, Neuroleptika und Phasenprophylaktika therapiert (vgl. Tabelle 2). Keiner der Patienten hatte vor der Messung eine

Elektrokrampftherapie oder eine transkranielle Magnetstimulation erhalten.

Vier Patienten und zwei Kontrollen nahmen Blutdruckmedikamente ein. Eine Kontrollperson und zwei Patienten wurden aufgrund einer Hypothyreose mit L-Thyroxin behandelt; sie befanden sich zum Zeitpunkt der Messung aber klinisch und laborchemisch in euthyreoter Stoffwechsellage. Ein Patient benutzte täglich ein Asthmaspray.

Die Studie wurde dem Ethikkomitee der Universität Würzburg vorgelegt; das Komitee erklärte die Studie für vereinbar mit der fünften Revision der Erklärung von Helsinki. Alle Teilnehmer wurden ausführlich über den Verlauf der Messung informiert und gaben schriftlich eine Aufklärungs- und Einverständniserklärung ab.

Drop-outs:

Es wurden insgesamt 18 bipolare Patienten und 38 gesunde Kontrollen untersucht. Sowohl in der Gruppe der Patienten als auch bei den Gesunden mussten zwei Versuchspersonen aufgrund schlechter Verhaltensdaten ausgeschlossen werden. Diese Versuchspersonen hatten in der Kontrollaufgabe die Ratewahrscheinlichkeit von 50 % unterschritten. Von den verbleibenden 16 Patienten schlossen wir noch zwei weitere Patienten aus, da sich die Diagnose bipolar affektive Störung als falsch herausstellte. Aus den verbleibenden 36 gesunden Kontrollen wurden 14 anhand der deskriptiven Daten so ausgewählt, dass sie der Patientengruppe im Gruppenmittel bezüglich des Alters, Geschlechts, der Händigkeit und Schulbildung bzw. dem Bildungsniveau vergleichbar waren.

2.2 Arbeitsgedächtnisaufgaben

Wir untersuchten die Patienten während zwei verschiedener Aufgaben zum visuellen Arbeitsgedächtnis und einer Kontrollaufgabe. Die Arbeitsgedächtnisaufgaben basieren auf der Studie von Courtney et al. (1996). Gemeinsame Rahmenbedingen der drei Aufgaben war, dass die Versuchsperson in einem abgedunkelten Raum im Abstand von einem Meter vor einem 16"-Monitor saß. Auf dem Monitor waren 24 gleich große, zufällig verteilte, graue Quadrate auf schwarzem Hintergrund zu sehen, in denen nacheinander Gesichter (aus dem Karolinska Directed Emotional Faces ([Lundqvist et al.1998]; ohne Haare und Ohren) gezeigt wurden. Jeder Durchlauf einer Aufgabe bestand aus einer Instruktion, gefolgt von einer Stimulationsphase (Speicherung der visuellen Information), anschließendem schwarzen Bildschirm und schließlich einem Teststimulus (Ableich der visuellen Information) (vgl. Abbildung 1).

Während der Stimulationsphase der Arbeitsgedächtnisaufgaben wurden drei verschiedene Gesichter in drei verschiedenen Quadraten präsentiert. In der Testphase wurde ein viertes Gesicht präsentiert. Die Antwortreaktion bestand im Drücken der linken bzw. rechten Taste mit dem Zeige- bzw. Ringfinger der rechten Hand.

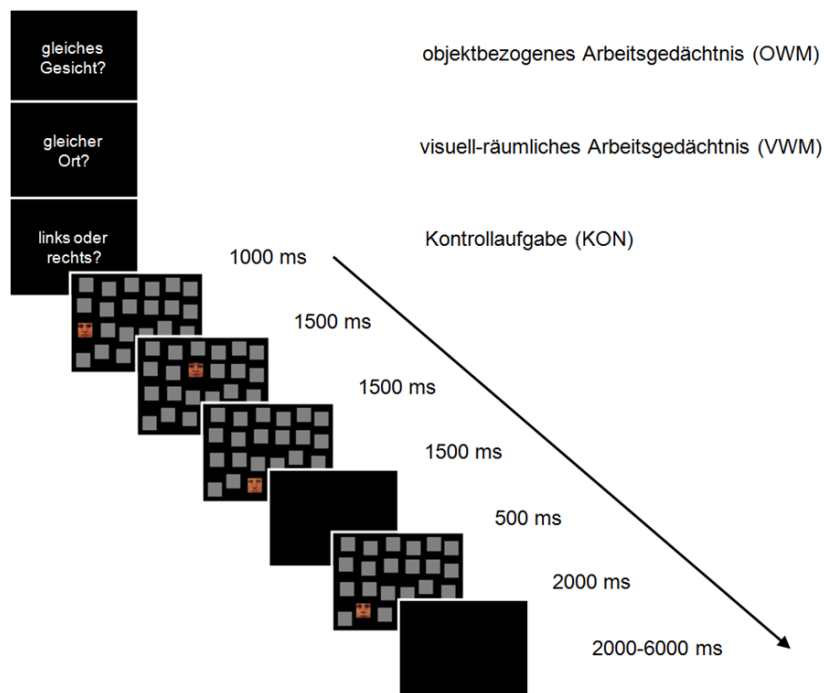


Abbildung 1: Ablauf der visuellen Arbeitsgedächtnisaufgaben ([Courtney et al.1996])

Bei der Aufgabe zum objektbezogenen Arbeitsgedächtnis (object working memory = *OWM*) sollte sich die Versuchsperson die Gesichter merken und entscheiden, ob das vierte Gesicht identisch mit einem der vorher gezeigten war. Bei der Aufgabe zum visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis (visual-spatial working memory = *VWM*) sollten sie sich das Quadrat merken, in dem das Gesicht präsentiert wurde, und entscheiden, ob die vierte Position identisch mit einer der vorhergehenden war (ob das vierte Quadrat vorher schon einmal zur Präsentation eines Gesichts verwendet wurde). In der *OWM*-Aufgabe liegt der Fokus auf dem Gesicht, im Gegensatz dazu, kann man das Gesicht im *VWM* ausblenden und sich nur auf die Position konzentrieren. In der Kontrollaufgabe (*KON*) wurden die Gesichter verschwommen (Gaußscher Weichzeichnungsfilter, Adobe Photoshop 7.0, Adobe Systems Incorporated, USA) präsentiert; es sollte entschieden werden, ob sich das vierte

verschwommene Gesicht auf der rechten oder linken Bildschirmhälfte befindet. Die Art der Aufgabe wurde jeweils durch eine der Instruktionen „Gleiches Gesicht?“ (*OWM*), „Gleiche Position?“ (*VWM*) oder „links oder rechts“ (*KON*) unmittelbar vor der Aufgabe angezeigt.

Um möglichst zuverlässige Daten zu erfassen, wurden die drei Aufgaben fortlaufend in randomisierter Reihenfolge präsentiert. Jede Aufgabe wurde insgesamt 30-mal präsentiert und pro Aufgabe war in 50 % der Fälle das Drücken der rechten bzw. der linken Taste korrekt. Dadurch versuchten wir, einen systematischen Fehler durch unterschiedliche Reaktionsgeschwindigkeiten der beiden Finger auszuschließen. Der Versuch dauerte ungefähr 15 Minuten. Die Versuchspersonen hatten während eines Übungsdurchlaufs vor dem eigentlichen Versuch zweimal die Gelegenheit, sich mit allen Gesichtern vertraut zu machen, um eine möglichst konstante Leistung zu gewährleisten und eine übermäßige Nervosität zu Beginn zu minimieren. Vor dem Versuchstart wurde den Teilnehmer erklärt, dass sie möglichst entspannt mit leicht geöffnetem Mund ruhig sitzen sollen, um Artefakte durch Kontraktion der mimischen oder der Kaumuskelatur zu vermeiden. Alle Versuchspersonen wurden aufgefordert, die Stimuli mit den Augen zu verfolgen und anschließend schnell und fehlerfrei zu reagieren.

2.3 Funktionelle Nahinfrarotspektroskopie

Die Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) ist eine nichtinvasive optische Methode zur Messung der Konzentrationsänderungen von oxygeniertem (O_2Hb) und deoxygeniertem (HHb) Hämoglobin. Da auf eine neuronale Aktivierung eine hämodynamische Antwort folgt, ist die NIRS zur Messung kortikaler Gehirnaktivierungen geeignet ([Huppert et al.2009]). Nahinfrarotes Licht durchdringt die Schädelkalotte und bestimmte Wellenlängen des Lichts werden durch oxygeniertes und andere Wellenlängen durch reduziertes Hämoglobin absorbiert (Abbildung 2).

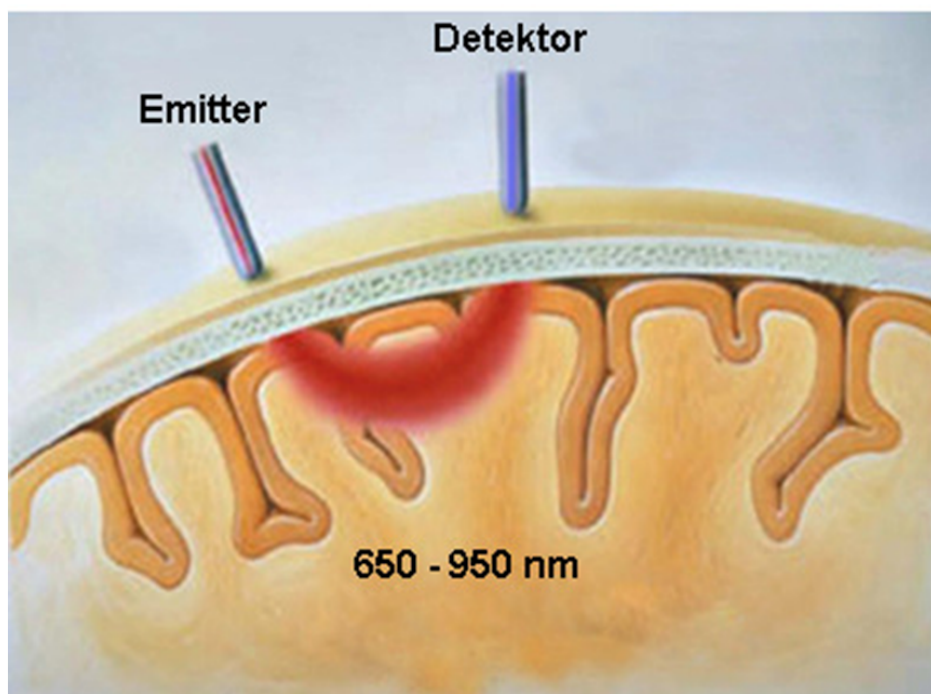


Abbildung 2: Weg des nahinfraroten Lichts durch die Haut, die Schädeldecke und den äußeren Kortex ([Schecklmann2009])

Die Absorption führt zur Abschwächung des Lichts zwischen Emitter und Detektor. Die Konzentrationsänderungen können über die Abschwächung des Lichts auf der Grundlage des modifizierten Lambert-Beer-Gesetzes ([Obrig and Villringer2003]) berechnet werden. Es können jedoch nur Konzentrationsänderungen gemessen werden; die absoluten Konzentrationen kön-

nen nicht bestimmt werden. Je ein Kanal erfasst die Konzentrationsänderung zwischen einem Emitter und einem benachbarten Detektor. Da die Eindringtiefe vom Abstand der Optoden abhängig ist, wird nur der äußere Kortex erfasst. Bei einem Abstand von 3 cm beträgt die Eindringtiefe des Lichts 0,5 bis 2 cm ([Ferrari et al.2004]). Die Konzentrationsänderungen kommen im Wesentlichen durch eine Änderung des regionalen Blutflusses als Antwort auf eine neuronale Aktivität zustande und folgen mathematischen und physikalischen Gesetzen (Abbildung 3) ([Heeger and Ress2002];[Buxton et al.2004]).

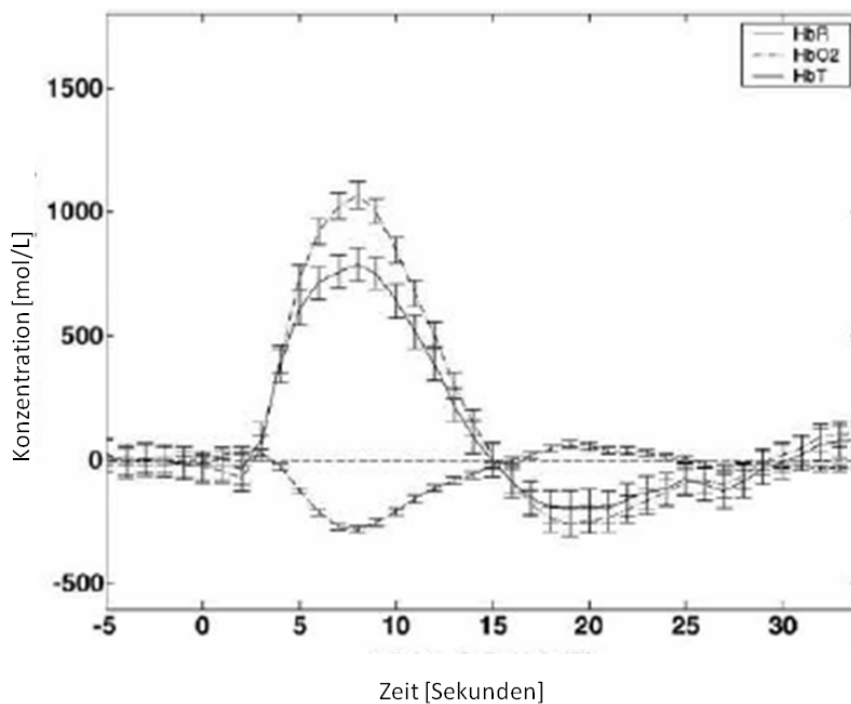


Abbildung 3: Konzentrationsänderungen im Zeitverlauf von O_2Hb , HHb und HbT als Reaktion auf einen visuellen Stimulus ([Jasdzewski et al.2003])

Durch eine Dilatation der Arteriolen mit Zunahme des zerebralen Blutflusses ([Diamond et al.2009]) kommt es zunächst zu einem Anstieg des oxygenierten Hämoglobins. Da zuerst der arterielle Zufluss ansteigt und der venöse Abfluss erst zeitlich versetzt zunimmt, kommt es zu einer kurzzeitigen Zunahme des Blutvolumens im Kapillarbett. Da die Konzentration von deoxygeniertem Hämoglobin im ankommenden Blut geringer ist als die im Kapillarbett, führt dieser partielle Volumeneffekt zum Abfall des deoxygenierten Hämoglobins ([Heeger and Ress2002]). Die mit der NIRS gemessene

hämodynamische Antwortfunktion ist Ausdruck der Zunahme des arteriellen Zuflusses sowie des partiellen Volumeneffekts und lässt sich mathematisch als γ -Funktion beschreiben.

Zuverlässige Nahinfrarotsignale erfordern einen konstanten Kontakt zur Kopfhaut. Deshalb wurden die 17 Emittoren und 16 Detektoren in ein flexibles Plastikgitter federnd eingeschraubt und mit elastischen Bändern fixiert. Die zeitliche Auflösung ist abhängig von der Frequenz, mit der das NIRS-Gerät arbeitet. Das verwendete ETG-4000 Optical Topography System von Hitachi Medical Co. (Japan) arbeitet mit einer Frequenz von 10 Hz. Die beiden Wellenlängenbereiche (695 ± 20 und 830 ± 20 nm) sind optimal für die Messung der beiden Chromophore ([Boas et al.2004]) geeignet.

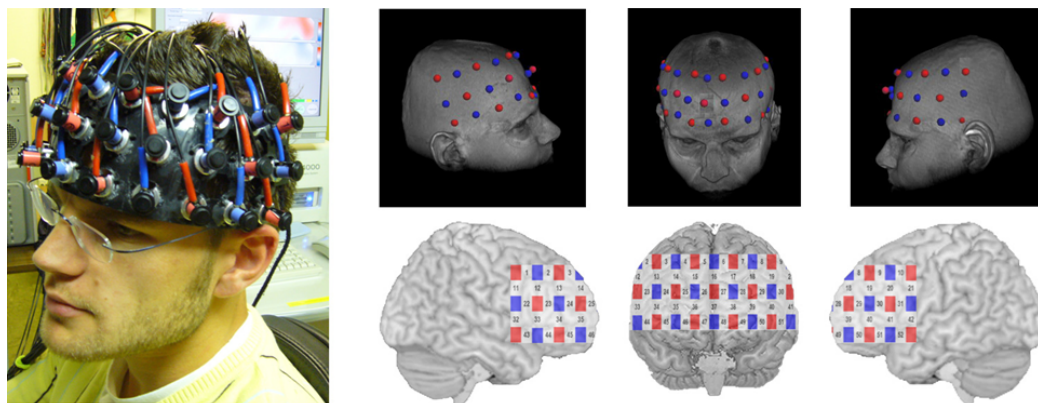


Abbildung 4: Orientierung des Probesets und der Optoden auf einem Beispielkopf mittels Neuronavigation (Localite GmbH, Deutschland) und resultierende Kanäle auf einem exemplarischen Gehirn. (<http://www.sph.sc.edu/comd/rorden/micro.html>)

Wir haben uns zur Positionierung der Optoden auf dem Kopf an dem internationalen 10/20-System für die Platzierung von EEG-Elektroden ([Jasper1958]) orientiert. Dadurch ist eine ungefähre Zuordnung der Kanäle zu den Hirnarealen möglich (Abbildung 5)([Okamoto et al.2004]). Wir platzierten die mittlere Optode (Detektor 26) auf Fpz und orientierten die untere Optodenreihe in Richtung T3/ T4 (Abbildung 4), um die hemisphärisch gelegenen Teile des präfrontalen Kortex zu erfassen.

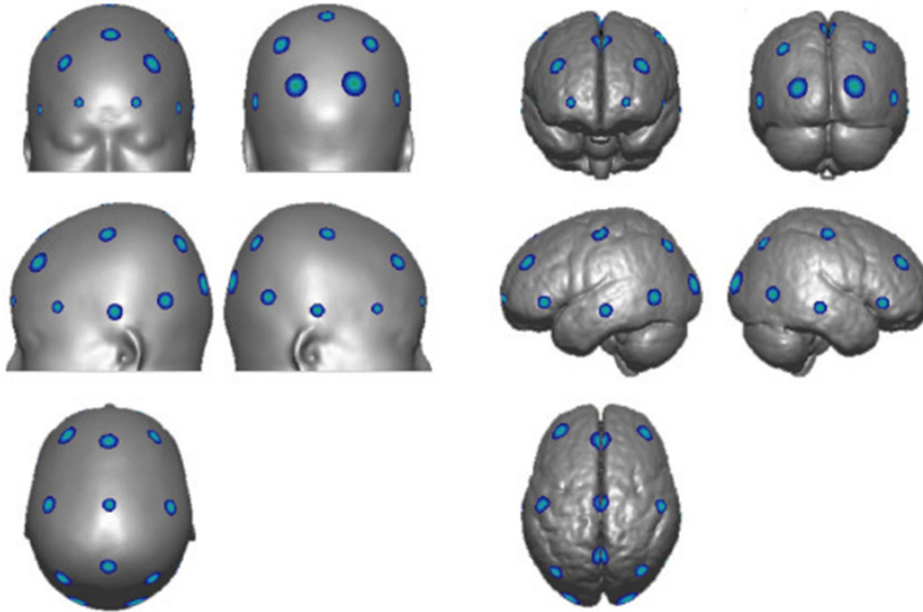


Abbildung 5: 10-20-EEG-Positionen auf einem Schädel und deren Zuordnung zum Gehirn.

([Okamoto et al.2004]; [Jasper1958])

2.4 Datenanalyse

Vor der Analyse mussten die Rohdaten erst von störenden Signalen befreit werden. Diese wurden durch Berechnung einer *moving average* mit einem Zeitfenster von fünf Sekunden und anschließendem Anlegen eines Hochpassfilters mit neun diskreten Kosinus-Funktionen herausgefiltert (vgl. [Plichta et al.2006]). Studien ([Huppert et al.2009]) zeigen, dass die hämodynamische Antwort sich gut mithilfe einer γ -Funktionen beschreiben lässt, die sechs Sekunden nach einem visuellen Stimulus ihr Maximum hat. Auf der Grundlage dieser zeitlichen Korrelation zwischen dem Ereignis (visuellen Stimulus) und dem Anstieg von O_2Hb sowie dem Abfall von HHb wurde eine ereigniskorrelierte (engl. *event-related*) Auswertung durchgeführt. Um den Beginn des Ereignisses zu markieren, wurden δ -Funktionen für den Beginn der Stimuli eingefügt (drei δ -Funktionen für die Stimulationsphase und eine für die Testphase); diese wurden mit der γ -Funktion der hämodynamischen Antwort gefaltet. Daraus ergaben sich sechs Prädiktoren (je eine für die Stimulations- und die Testphase für jede der drei Aufgaben), für

die die Gehirnaktivierung mit β -Gewichte nach dem Verfahren der Kleinst-Quadrat-Methode auf der Grundlage eines linearen Modells geschätzt wurde. Die β -Gewichte dienten als Maß für die Gehirnaktivierung und als Basis für die statistischen Analysen (vgl. [Plichta et al.2006]). Zur Detektion signifikant aktiver Kanäle wurde t-Tests berechnet.

Es wurden t-Tests für jeden Kanal berechnet:

- gegen Null, um die Kanäle zu erfassen, in denen die Aktivität so stark ist, dass sie statistisch nicht zufällig sein kann.
- gegen die Kontrollaufgabe, um die Kanäle zu erfassen, bei denen die Konzentrationsänderungen auf die Arbeitsgedächtnisleistung zurückzuführen sind; denn es wurde angenommen, dass Kanäle, die lediglich visuelle und motorische Areale widerspiegeln, sich nicht systematisch in ihren Mittelwerten gegenüber der Kontrollaufgabe unterscheiden.
- der Kontraste der beiden Arbeitsgedächtnisaufgaben gegeneinander, um die testspezifische Aktivierung der objektbezogenen gegen die visuell-räumliche Arbeitsgedächtnisaufgabe abgrenzen zu können.

Um die Kanäle zu erfassen, die in der Kontrollgruppe aufgabenspezifisch die größte funktionelle Bedeutung haben, benutzen wir folgende Kriterien:

- hypothesenkonformes Verhalten des Kanals mit O₂Hb-Anstieg und HHb-Abfall
- Signifikanzniveau ($p < 0.05$) sowohl für die O₂Hb als auch für die HHb-Daten im t-Test gegen Null.

Um die funktionell wichtigsten Regionen zu identifizieren, formten wir nur aus den besten zwei Kanälen (mit den höchsten Signifikanzen sowohl in O₂Hb als auch in HHb) die *Regions of Interest (ROI)* für beide Arbeitsgedächtnisaufgaben der Stimulationsphase:

- Für die *OWM*-Aufgabe ergaben die Kanälen 24 und 49 die *ROI*.
- Für die *VWM*-Aufgabe die Kanäle 14 und 25 die *ROI*.

Sowohl für die Analyse der Verhaltensdaten („Anzahl korrekter Antworten“ und „Reaktionsgeschwindigkeit“) als auch der funktionellen Daten rechneten wir eine zweifaktorielle Varianzanalyse bei Messwiederholung (3×2 -Analyse) mit den unabhängigen Variablen: Gruppe (Kontrollen und Patienten) und Aufgabe (OWM, VWM und KON). Die O₂Hb- und HHb-Daten der *ROIs* wurden getrennt untersucht.

Wurde ein signifikanter Hauptfaktor oder eine Interaktion identifiziert, klärte ein hypothesengeleiteter Post-hoc-t-Tests die Art des Effekts (positiv oder negativ).

Die Verhaltensdaten und die funktionellen Daten der *ROIs* wurden außerdem mit dem Alter und den erreichten Scores im MWT-B und BDI korreliert; in der Gruppe der bipolar Erkrankten zudem mit der Erkrankungsdauer. Alle Analysen wurden mit MatLab 6.5 (The MathWorks, Inc., USA) und SPSS 13.0 (SPSS Inc., USA) durchgeführt.

3 Fragestellung 1: Vergleich der Verhaltensdaten

3.1 Verhalten:

3.1.1 Anzahl der korrekten Antworten

Die Varianzanalyse mit der abhängigen Variable „Anzahl der korrekten Antworten“ ergab einen signifikanten Bedingungshaupteffekt ($F = 26.636$, $df = 1.457/ 37.890$, $p < 0.001$). Die Post-hoc-t-Tests zeigten signifikante Unterschiede für die Vergleiche *OWM-VWM* ($T = 4.073$, $df = 27$, $p < 0.001$), *OWM-KON* ($T = 7.316$, $df = 27$, $p < 0.001$) und *VWM-KON* ($T = 3.591$, $df = 27$, $p = 0.001$). Die Varianzanalyse ergab keinen signifikanten Effekt für einen Gruppenunterschied oder eine Interaktion.

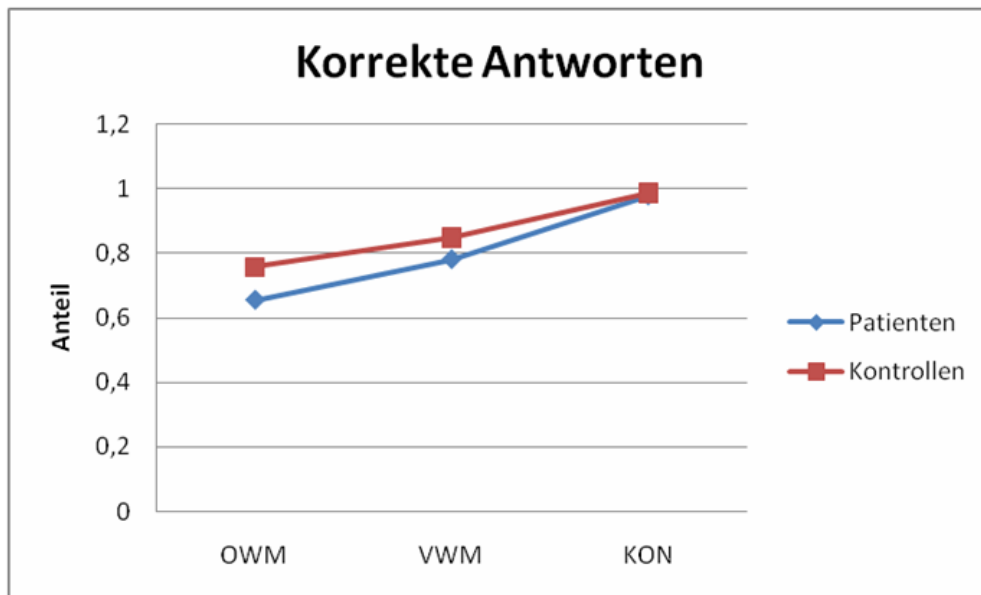


Abbildung 6: Anteil der korrekten Antworten

3.1.2 Reaktionszeiten

Die Varianzanalyse mit der abhängigen Variable „mittlere Reaktionszeit“ zeigte einen signifikanten Bedingungshaupteffekt ($F = 181.994$, $df = 1.854/48.196$, $p < 0.001$) sowie einen signifikanten Interaktionseffekt ($F = 4.854$, $df = 1.854/48.196$, $p = 0.014$). Die Post-hoc-t-Tests ergaben für die Bedingungsvergleiche getrennt für die Gruppen:

	Kontrollen	Patienten
<i>OWM-VWM</i>	$T = -7.478$, $df = 13$, $p < 0.001$	$T = -3.318$, $df = 13$, $p = 0.006$
<i>OWM-KON</i>	$T = -14.609$, $df = 14$, $p < 0.001$	$T = -9.809$, $df = 13$, $p < 0.001$
<i>VWM-KON</i>	$T = -11.368$, $df = 13$, $p < 0.001$	$T = -8.017$, $df = 13$, $p < 0.001$

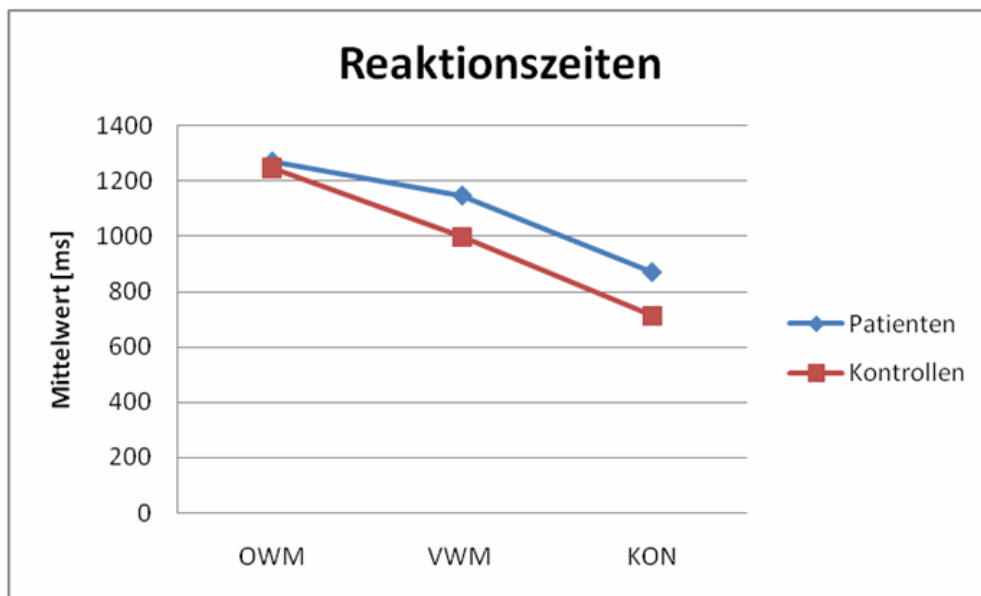


Abbildung 7: Reaktionszeiten

Es zeigte sich in der ANOVA kein Gruppenhaupteffekt. Aufgrund des Interaktionseffekts wurden Post-hoc-t-Tests berechnet. Diese Gruppenvergleiche ergeben, dass die Patienten eine tendenziell langsamere Reaktionszeit in der *VWM*- (T = 2.020; df = 27, p = 0.053) und der Kontrollaufgabe (T = 2.608; df = 27; p = 0.051) als die gesunden Kontrollen haben. In der *OWM*-Aufgabe unterscheiden sich die Reaktionsgeschwindigkeiten jedoch nicht signifikant.

3.2 Diskussion der Verhaltensdaten

Die Schwierigkeit der Aufgaben nimmt bei beiden Versuchsgruppen von der Kontroll- über die *VWM*- zur *OWM*-Aufgabe zu, da die Anzahl der korrekten Antworten in dieser Reihenfolge abnimmt und die Reaktionsgeschwindigkeiten im Vergleich der Aufgaben sich zunehmend verlängern. Bereits Courtney (vgl.[Courtney et al.1996]) hatte gezeigt, dass die Versuchspersonen bei der *OWM*-Aufgabe schlechter abschneiden als bei der *VWM*-Aufgabe.

Entsprechend der bisherigen Literatur wäre es möglich gewesen, dass besonders bei der *OWM*-Aufgabe der Schwierigkeitsgrad für die Patienten zu hoch ist. Da wir aber keinen Bodeneffekt erkennen können (die Patienten liegen über der Ratewahrscheinlichkeit von 50 % korrekter Antworten), kein Patient die Aufgaben vorzeitig abgebrochen hat und nicht mehr Patienten als Gesunde aufgrund schlechter Verhaltensdaten ausgeschlossen wurden – in beiden Gruppen wurden zwei Versuchspersonen aufgrund schlechter Verhaltensdaten ausgeschlossen. Die Daten deuten darauf hin, dass die Versuchspersonen mit einer zu hohen Fehlerhäufigkeit die Aufgabe nicht richtig verstanden hatten, denn sie unterschritten auch in der Kontrollaufgabe die Ratewahrscheinlichkeit von 50 % korrekte Antworten. Dennoch scheint der Schwierigkeitsgrad für die Patienten noch angemessen.

Die beiden Gruppen unterscheiden sich nicht signifikant in der Anzahl der korrekten Antworten und in den Reaktionszeiten, d. h. die Patienten sind in ihrer Leistung mit denen der gesunden Kontrollen vergleichbar. Der fehlende Gruppenunterschied in den Verhaltensdaten steht nicht im Einklang mit den Ergebnissen bisheriger Studien. Es zeigt sich weder eine unspezifische Verlangsamung noch ein selektives Defizit für visuelle Arbeitsgedächtnisaufgaben bei den Patienten, sondern eine Interaktion dergestalt, dass die Patienten in der *VWM*- und der Kontrollaufgabe, bei fehlendem allgemeinen Gruppenunterschied, tendenziell langsamer als die gesunden Kontrollen rea-

gieren. Eine unspezifische Verlangsamung in Arbeitsgedächtnisaufgaben im Allgemeinen wurde in der Vergangenheit besonders bei Patienten in einem stark depressiven bzw. hypomanischen Zustand ([Mitchell and Malhi2004]; [Martinez Aran et al.2008]), nach langen Krankheitsverläufen ([Bora et al.2007]), oder während der Einnahme von Medikamenten ([Bora et al.2009]) beobachtet. Darüber hinaus haben mehrere Metaanalysen bei euthymen Bipolaren spezifische Defizite für visuellen Arbeitsgedächtnis belegen können ([Arts et al.2008]; [Robinson and Ferrier2006]; [Kurtz and Gerraty2009]). Alle drei Metaanalysen haben mittlere bis starke Effekte für Defizite während visueller Arbeitsgedächtnisaufgaben – sowohl in der Anzahl der korrekten Antworten als auch in den Reaktionsgeschwindigkeiten – zeigen können. Jedoch weisen die Arbeiten auch darauf hin, dass sich die Befunde abhängig von der Art der Aufgabe stark unterscheiden. Besonders Aufgaben, die eine Verarbeitung der visuellen Informationen erfordern, führen zu stärkeren Verlangsamung. Umgekehrt zeigen depressive Patienten in visuellen Arbeitsgedächtnisaufgaben, in denen die Informationen nicht verarbeitet werden müssen, keine Defizite ([Adler et al.2004]). Auf der Grundlage dieser Befunde kann man die Hypothese aufstellen, dass nur visuelle Aufgaben, die eine Verarbeitung, oder allgemeiner gesagt, eine Beteiligung der exekutiven Funktion erfordern, zu schlechteren Leistungen bei Depressiven führen. Dies könnte möglicherweise den Interaktionseffekt erklären und führt zu der These, dass wir keinen allgemeinen Gruppenunterschied zeigen konnten, da die OWM-Aufgabe von der Reduktion der Reaktionsgeschwindigkeit ausgenommen ist.

Die Patienten zeigen in der VWM- und der Kontrollaufgabe, obwohl kein allgemeiner Gruppenunterschied besteht, tendenziell langsamere Reaktionsgeschwindigkeiten als die gesunden Kontrollen. Da bisher keine Studien mit den gleichen Aufgaben durchgeführt wurden, kann man die Frage nach der Beteiligung der exekutiven Funktion nur anhand von Analogieschlüssen in Kombination mit bildgebenden Verfahren klären. Analog zu bisherigen Studien führen Aufgaben, bei denen Positionen im Raum gemerkt werden müssen, zur Beteiligung der exekutiven Funktion [Wager and Smith2003]; wir würden auch in unserer Studie eine Aktivierung im Bereich der exekutiven Funktion während der VWM-Aufgabe erwarten. Auch für einfache visuelle Aufgaben, bei denen die Taste der präsentierten Zahl gedrückt werden muss, wurden Aktivierungen im Bereich der exekutiven Funktion gefunden [Adler et al.2004], sodass man ähnliche Befunde auch für die „links“/„rechts“-Entscheidung der Kontrollaufgabe erwarten kann.

Zunächst bleibt aber unklar, wieso das OWM von der Verlangsamung ausgenommen ist. Bisher liefert die Literatur keine hinreichende Erklärung dafür. Ein möglicher Ansatzpunkt wäre der Befund, dass sich Patienten bei Aufgaben, die lediglich einen *recall* der Information erfordern, in der Reaktionsgeschwindigkeit nicht von gesunden Kontrollen unterscheiden [Adler et al.2004]. Die OWM-Aufgabe ist so konstruiert, dass das Testgesicht lediglich mit den eingespeicherten abgeglichen werden muss, ohne dass es vorher bearbeitet werden muss.

Ein anderer Ansatzpunkt wären die bisherigen bildgebenden Befunde, die belegen, dass Gesichter emotionale Stimuli sind und zu einer stärkeren Aktivierung des limbischen Systems führen als neutrale Stimuli ([Tsao and Livingstone2008]; [Haxby et al.2002]). Unter Berücksichtigung der Störung der emotionalen Kontrollmechanismen bei einer bipolaren Erkrankung ([Phillips et al.2008b]), könnte eine „reflexartige“ Reaktion in basalen Regionen ohne kortikale Inhibition die fehlende Verlangsamung der Reaktionsgeschwindigkeit während der OWM-Aufgabe erklären. Diese These stützt sich auf Phillips ([Phillips et al.2008b]), der besonders auf die reduzierte kortikale Kontrolle bei Bipolaren während emotionaler Stimuli hingewiesen hat.

3.3 Zusammenfassung

Der Schwierigkeitsgrad der visuellen Arbeitsgedächtnisaufgaben ist für die Untersuchung von Patienten während einer depressiven Episode angemessen. Diese Studie konnte kein allgemeines Defizit in visuellen Arbeitsgedächtnisaufgaben bei bipolar depressiven Patienten belegen. Die Patienten reagieren in der VWM- und der Kontrollaufgabe, im Gegensatz zur OWM-Aufgabe, jedoch tendenziell langsamer als die gesunden Kontrollen. Dies passt zu den Befunden, die belegen, dass bipolare Patienten nur in visuellen Aufgaben, die eine Verarbeitung der visuellen Informationen erfordern, langsamer reagieren. Die fehlende Reduktion der Reaktionsgeschwindigkeit bei den Patienten im Vergleich zu den Gesunden während der OWM-Aufgabe könnte zum einen dadurch bedingt sein, dass die Informationen in dieser Aufgabe lediglich wieder abgerufen werden müssen. Zum anderen könnten die Patienten aufgrund gestörter emotionaler Kontrollmechanismen eher „reflexartig“ ohne kortikale Kontrolle reagieren.

4 Fragestellung 2: Funktionelle Daten

4.1 Beschreibung der funktionellen Daten der Kontrollgruppe in der Stimulationsphase:

4.1.1 t-Tests gegen Null

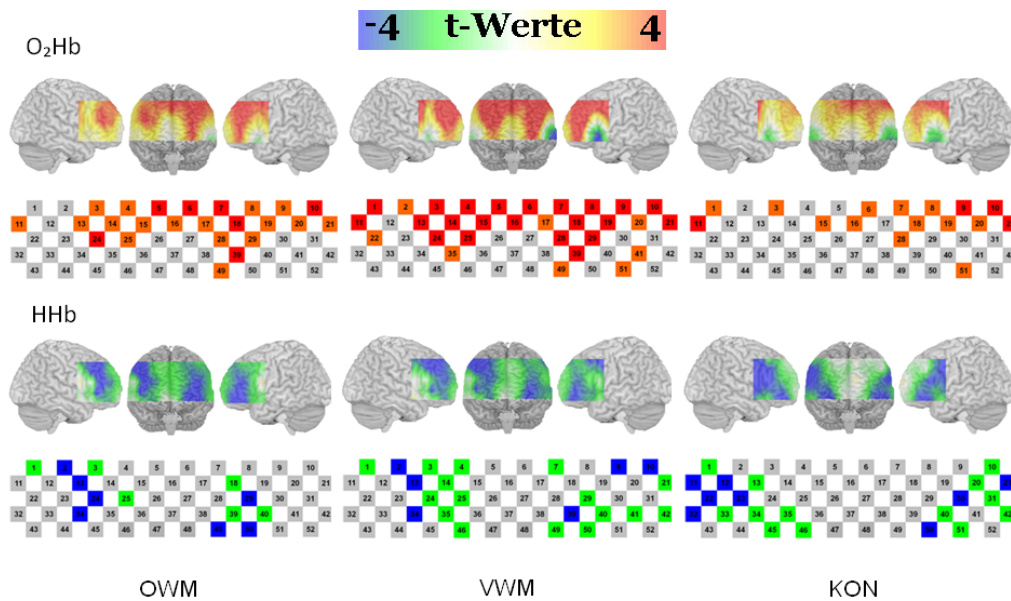


Abbildung 8: t-Maps der t-Tests gegen Null und signifikante Kanäle der Kontrollen

Die Kanäle mit einer Signifikanz $p < 0.05$ sind orange (positive T-Werte) bzw. grün (negative T-Werte) dargestellt. Die Kanäle mit einer Signifikanz $p < 0.001$ rot (positive T-Werte) bzw. blau (negative T-Werte) dargestellt.

In der Gruppe der gesunden Versuchspersonen ergaben die t-Tests gegen Null während der Stimulationsphase in allen drei Aufgaben Kanäle mit signifikanten O₂Hb-Anstiegen und HHb-Abfällen (Signifikanzniveau mindestens $p < 0.05$). Für die O₂Hb-Daten wurden in der Kontrollaufgabe 15 Kanäle (14 mit O₂Hb-Anstiegen und einer mit einem O₂Hb-Abfall), in der VWM-Aufgabe 29 Kanäle (27 mit Anstiegen, zwei mit Abfällen) und in der OWM-Aufgabe 24 Kanäle mit Anstiegen signifikant. Die HHb-Daten zeigten in der Gruppe der Gesunden nur HHb-Abfälle. In der Kontrollaufgabe waren die HHb-Abfälle in 21, in der VWM-Aufgabe in 22 und in OWM 13 Kanälen signifikant.

4.1.2 t-Tests gegen die Kontrollaufgabe

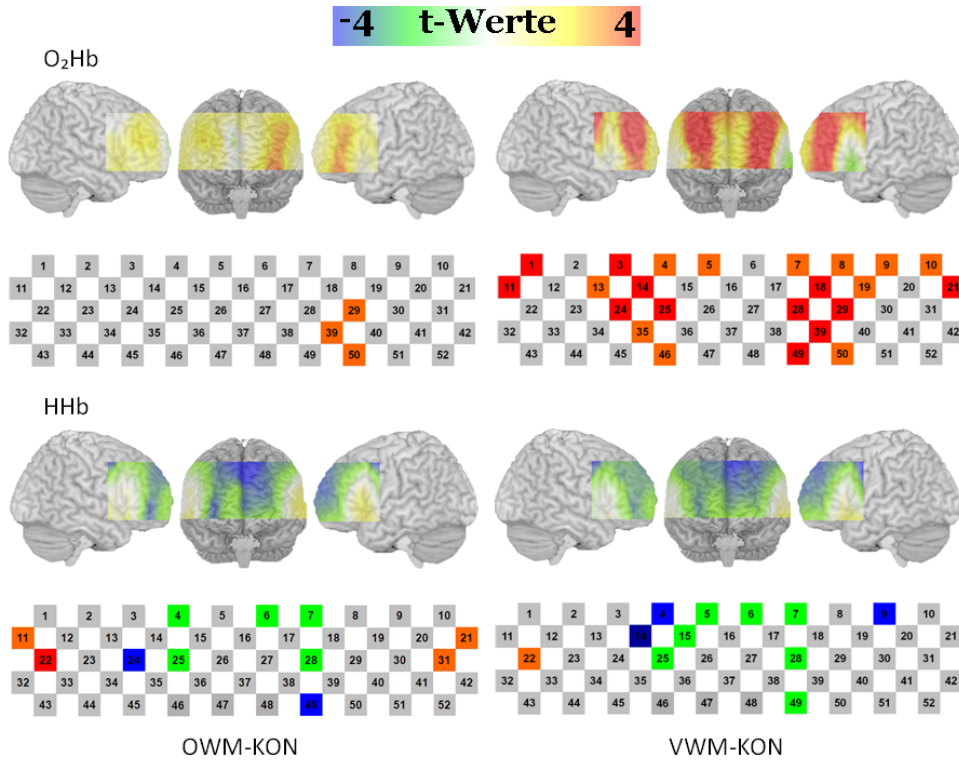


Abbildung 9: t-Maps der t-Tests gegen die Kontrollaufgabe und signifikante Kanäle der Kontrollen

Die Kanäle mit einer Signifikanz $p < 0.05$ sind orange (positive T-Werte) bzw. grün (negative T-Werte) dargestellt. Die Kanäle mit einer Signifikanz $p < 0.001$ rot (positive T-Werte) bzw. blau (negative T-Werte) dargestellt.

Die Gruppe der Gesunden zeigte nur positive Kontraste gegen die Kontrollaufgabe, denn die Konzentrationsänderung während der Arbeitsgedächtnisaufgaben waren größer als bei der Kontrollaufgabe. Für die Kontraste der O₂Hb-Daten ergaben sich im *VWM* 23 Kanäle und im *OWM* drei Kanäle mit signifikant stärkeren Anstiegen. Für die HHb-Daten waren im *VWM* die Abfälle in zehn Kanälen signifikant größer als in der Kontrolle (in einem kleiner) und im *OWM* in sieben Kanälen signifikant größer (und in vier kleiner).

4.1.3 *VWM*- gegen *OWM*-Aufgabe

Die O_2Hb -Anstiege waren im *VWM* in 16 Kanälen signifikant größer als im *OWM* (und in einem kleiner). Die HHb -Abfälle waren in sechs Kanälen im *VWM* signifikant größer als im *OWM*.

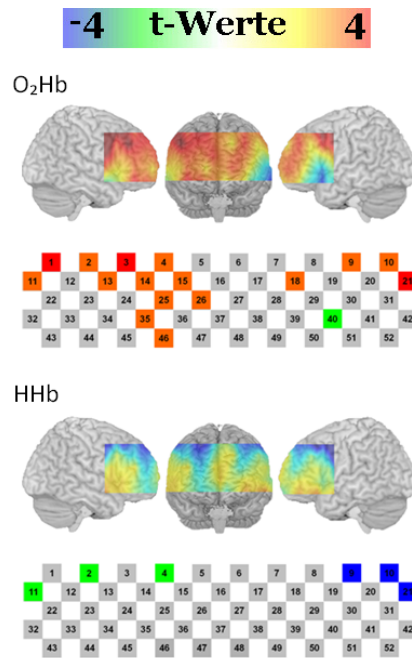


Abbildung 10: t-Maps der t-Tests der *VWM*- gegen die *OWM*-Aufgabe und signifikante Kanäle der Kontrollen

Die Kanäle mit einer Signifikanz $p < 0.05$ sind orange (positive T-Werte) bzw. grün (negative T-Werte) dargestellt. Die Kanäle mit einer Signifikanz $p < 0.001$ rot (positive T-Werte) bzw. blau (negative T-Werte) dargestellt.

4.2 Aktivierungen während der Stimulationsphase (hypothesenkonforme Kanäle)

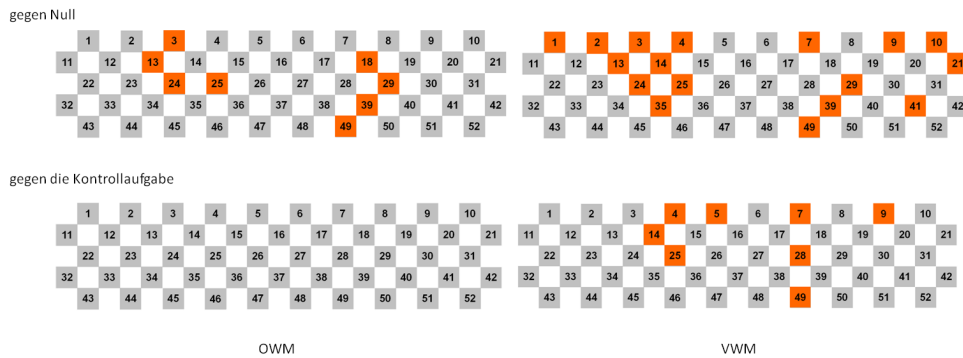


Abbildung 11: Hypothesenkonforme Kanäle der Kontrollen gegen Null und gegen die Kontrollaufgabe

Die markierten Kanäle zeigen signifikante O_2Hb -Anstiege und signifikante HHb-Abfälle

Entsprechend dem Modell der hämodynamischen Antwortfunktion spricht man von einer Aktivierung, wenn O_2Hb ansteigt und HHb simultan abfällt (vgl. Abbildung 3). Ein signifikantes Niveau für beide Chromophoren erreichten sieben Kanäle für den Kontrast der *OWM*-Aufgabe gegen Null, jedoch kein Kanal für den Kontrast gegen die Kontrollaufgabe (vgl. Abbildung 11). Im *VWM* verhielten sich 15 Kanäle für den Kontrast gegen Null hypothesekonform auf signifikantem Niveau und zehn Kanäle für den Kontrast gegen die Kontrollaufgabe (vgl. Abbildung 11). Für den Kontrast der *VWM* gegen die *OWM*-Aufgabe erfüllten sechs Kanäle die Kriterien (vgl. Abbildung 12).

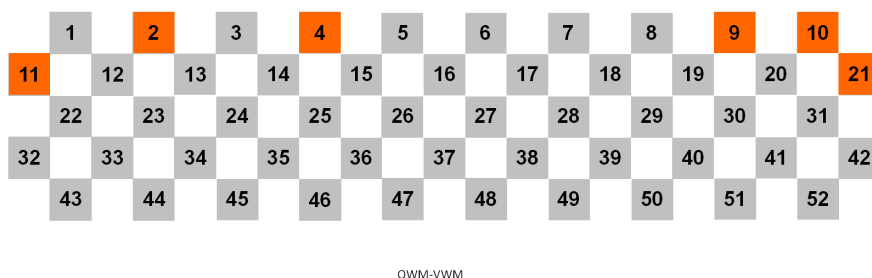


Abbildung 12: Hypothesenkonforme Kanäle der Kontrollen für den Kontrast der *VWM*- gegen die *OWM*-Aufgabe

Die markierten Kanäle zeigen signifikante O_2Hb -Anstiege und signifikante HHb-Abfälle für den Kontrast der beiden Aufgaben

4.3 Beschreibung der funktionellen Daten der Kontrollgruppe in der Testphase

Die t-Tests gegen Null während der Testphase ergaben nur für die Kontrollaufgabe signifikante O₂Hb-Anstiege. In der Kontrollaufgabe zeigten elf Kanäle signifikante O₂Hb-Anstiege und ein Kanal (Kanal 51) einen signifikanten O₂Hb-Abfall. Im *VWM* zeigten sich in drei Kanälen und im *OWM* in zwei Kanälen signifikante O₂Hb-Abfälle. Für die HHb-Daten ergaben sich in allen drei Aufgaben signifikante HHb-Abfälle, jedoch waren in der Kontrollaufgabe mehr Kanäle signifikant als in den Arbeitsgedächtnisaufgaben (KON: 29 Kanäle, VWM: 9 Kanäle und OWM: 3 Kanäle).

4.4 Diskussion der funktionellen Daten der Kontrollgruppe

4.4.1 Keine Aktivierung gemäß dem Modell der hämodynamischen Antwortfunktion während der Testphase

Während der Testphase der Arbeitsgedächtnisaufgaben stellten wir nur O₂Hb-Abfälle über dem PFC fest, deshalb sind die Daten nicht mit einer Aktivierung auf dem Modell der hämodynamischen Antwortfunktion vereinbar. Im Gegensatz dazu zeigten aber einige Kanäle eine hypothesenkonforme Aktivierung während der Kontrollaufgabe. Auf der Grundlage der bisherigen Literatur könnte die neuronale Aktivität im PFC aufgrund des zu hohen kognitiven Schwierigkeitsgrads während der Testphase – die visuellen Informationen müssen wieder abgerufen (*recall*) und abgeglichen (*matching*) werden – vermindert sein. Einige Studien haben gezeigt, dass mit der Überschreitung eines bestimmten Schwierigkeitsniveaus die Gehirnaktivierung wieder abnimmt ([Linden et al.2003]; [Callicott et al.1999]). Besonders zweiteilige (*dual-task*) Aufgaben haben zu einer Abnahme der präfrontalen Aktivierung bei einer Informationsüberladung des Arbeitsgedächtnisses geführt.

Da sich während der Testphase der Arbeitsgedächtnisaufgaben keine hypothesenkonforme Aktivierung über dem PFC zeigt, ist unsere Methode nicht dazu geeignet, eine Aussage über die neuronale Aktivität während diese Testabschnitts zu treffen. Deshalb sind auch die funktionellen Daten der Testphase für die weitere Auswertung ungeeignet.

4.4.2 Funktionelle Bedeutung der aktiven Regionen

Für die VWM-Aufgabe ergaben die Kontraste gegen die Kontrollaufgabe signifikant aktive Regionen über dem präfrontalen Kortex, die sich im linken orbitofrontalen Kortex (BA 11 = Kanal 49), dem lateralen superioren Sulcus frontalis (BA 6/8 = Kanal 9) sowie beidseits in den medialen Bereichen des superioren Gyrus frontalis (BA 9, 46 = Kanäle 4, 5, 7, 14, 25 und 28; Abbildung 11) befinden. Dies ist konform mit bisherigen Studien, die belegen, dass die Aktivierungen im PFC abhängig von der Art des Stimulus sind.

Der superiore Sulcus frontalis (BA 6/8) scheint besonders bei der Verarbeitung visuell-räumlicher Eindrücke beteiligt zu sein, denn besonders bei visuellen Arbeitsgedächtnisaufgaben und Aufgaben, bei denen Figuren in einem zwei- bis dreidimensionalen Raum angeordnet waren, kam es in diesen Regionen zu einer starken Aktivierung ([Courtney et al.1996]; [Ungerleider et al.1998]; [Haxby et al.2000]).

Der orbitofrontale Kortex (BA 11) kann funktionell dem ventrolateralen präfrontalen Kortex (VLPFC) zugeordnet werden, dem eine wesentliche Rolle beim Behalten objektbezogener Informationen zukommt (vgl. [Ungerleider et al.1998]; [Haxby et al.2000]). Studien, bei denen sich die Probanden auf Form, Farbe und andere besondere Eigenschaften des Objekts konzentrierten, führten zu einer starken Aktivierung in dieser Region.

Die medialen Bereiche des superioren Gyrus frontalis (BA 9, 46) gehören funktionell zum dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC). Bisher sind in den verschiedensten Studien zum Arbeitsgedächtnis Aktivierungen in diesen Region beobachtet worden, unabhängig davon, welche Art von Arbeitsgedächtnisaufgabe verwendet wurde. Deshalb schreibt man dieser Region des DLPFC eine wesentliche Rolle bei exekutiven Funktionen zu (vgl. [Wager and Smith2003]; [Collette et al.2006]).

Während der OWM-Aufgabe verhalten sich O_2Hb und HHb zwar hypothesenkonform, die Konzentrationsänderungen sind aber im Vergleich zur Kontrollaufgabe zu gering, um Signifikanzen zu erzielen. Analog der bisherigen Literatur hätten wir besonders eine Aktivierung im VLPFC (objektbezogenes Arbeitsgedächtnis) und auch im DLPFC (exekutive Funktion) erwartet. Um die geringe kortikale Aktivierung durch die OWM-Aufgabe zu erklären, halten wir zwei gegensätzliche Thesen für denkbar. Eine mögliche Erklärung könnte das Phänomen der Reduktion der neuronalen Aktivität beim Überschreiten eines bestimmten Schwierigkeitsgrades ([Vasic et al.2007];

[Linden2007]; [Linden et al.2003]) sein. Die Aufgabe hat einen hohen Informationsgehalt, denn die Gesichter werden in schneller Abfolge präsentiert. Möglicherweise ist die Schwierigkeit so hoch, dass die neuronale Aktivität geringer als bei einfacheren Aufgaben ist. Eine andere plausible Erklärung wäre mit den Befunden der Verhaltensdaten konform. Wie bereits dort dargestellt, scheint die *OWM*-Aufgabe keine Verarbeitung der visuellen Aufgaben zu erfordern. Deshalb ist es möglich, dass es aufgrund des einfachen Wiederabrufens (*recall*) der Information zu keiner Aktivierung im Bereich der exekutiven Funktion kommt.

Für den Kontrast der *OWM* gegen die *VWM*-Aufgabe zeigt unsere Studie eine verstärkte Aktivierungen im *VWM* gegenüber dem *OWM* in den BA 6/8 beidseits (Kanäle 2, 9, 10, 11 und 21); zusätzlich links im medialen Bereich des superioren Gyrus frontalis (Kanal 4; vgl. Abbildungen 10 und 12). Dies passt zu der These, dass die Aktivierung im superioren Sulcus frontalis (BA 6/8) besonders durch Verarbeitung visuell-räumlicher Eindrücke hervorgerufen wird. Die Aktivierung der medialen Bereiche des superioren Gyrus frontalis spricht für eine stärkere Beteiligung der exekutiven Funktion durch die *VWM*-Aufgabe.

4.4.3 ROIs – funktionell relevante Regionen

Die Kanäle, die im *VWM* die *ROI* bilden (Kanäle 14 und 25), liegen im rechten DLPFC. Einer der Kanäle (Kanal 24), der die *OWM-ROI* bildet, liegt ebenfalls im rechten DLPFC. Der andere Kanal (Kanal 49) liegt im linken orbitofrontalen Kortex (BA 11). Die funktionell bedeutensten Kanäle liegen somit in den Regionen, die wir analog der bisherigen Literatur erwartet haben. Die Kanäle 14, 24 und 25 liegen eng benachbart im rechten DLPFC, also der Region, die besonders für die exekutiven Funktion relevant ist. Obwohl sich alle drei Kanäle auf der rechten Hemisphäre befinden, besteht statistisch kein Anhalt für eine stärkere Aktivierung des rechten DLPFC als des linken, denn t-Tests zwischen den spiegelbildlichen Kanälen ergeben keine Signifikanz für eine stärkere Aktivierung auf einer Seite (vgl. Ergebnisse im Anhang). Der erste Eindruck, dass der rechte DLPFC bei Arbeitsgedächtnisaufgaben aktiver ist ([Wager and Smith2003]), hält somit einer statistischen Prüfung nicht stand. Dies ist konform mit den Autoren, die belegen, dass es bei Arbeitsgedächtnisaufgaben zu keiner Lateralisierung der Aktivität auf eine Hemisphäre im präfrontalen Kortex kommt.

Die funktionelle Bedeutung des linken orbitofrontalen Kortex (BA 11) während der OWM-Aufgabe scheint zu bestätigen, dass diese Region besonders durch objektbezogene Informationen aktiviert wird. Linksseitig kommt es zu einer starken Aktivierung im orbitofrontalen Kortex, wenn visuelle Informationen verbalisiert gespeichert werden ([Champod and Petrides2010]; [Badre and Wagner2007]). Auf Nachfrage haben in unserer Studie einige Probanden angegeben, dass sie die Gesichter auf ein besonderes Kennzeichen reduziert haben und es unter diesem Schlagwort (z. B. große Nase, leuchtende Augen, dicke Augenbrauen) verbalisiert abgespeichert haben. Andererseits kommt dem orbitofrontalen Kortex besonders bei der Verarbeitung emotionaler Stimuli wie Gesichter und vertraute Gegenstände eine besondere funktionelle Bedeutung zu ([Phillips et al.2008b]; [Courtney2004]; [Haxby et al.2002]; [Courtney et al.1996]). Da die verwendeten Gesichter aber einen neutralen Gesichtsausdruck haben und keine Fotos von Personen gezeigt wurden, zu denen die Probanden eine emotionale Beziehung haben, gehen wir von einer Aktivierung in dieser Region durch verbalisierte Speicherung aus.

4.4.4 Vergleich mit den PET-Ergebnissen

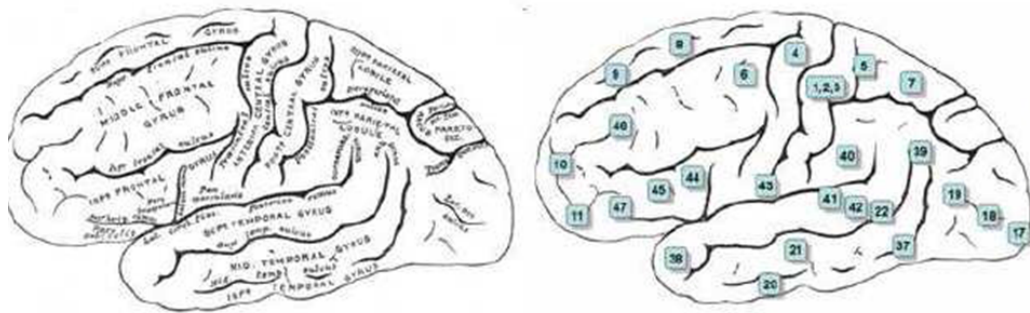


Abbildung 13: Neuroanatomie des Gehirns (links: Gyri und Sulci; rechts: Brodmann-Areale)

(<http://de.wikipedia.org>)

Die Kontraste gegen die Kontrollaufgabe konnten nicht reproduziert werden. Wir fanden für den Kontrast *VWM* gegen Kontrollaufgabe eine Aktivierung links im orbitofrontalen Kortex (BA 11 = Kanal 49) und im Bereich des lateralen superiores Sulcus frontalis (BA 6/8 = Kanal 9) sowie beidseits in den medialen Bereichen des superiores Gyrus frontalis (BA 9, 46 = Kanäle 4, 5, 7, 14, 25 und 28; Abbildung 11). Courtney ([Courtney et al.1996]) hatte mit den gleichen Arbeitsgedächtnisaufgaben (jedoch im Blockdesign) für den Kontrast der *VWM*-Aufgabe gegen die Kontrollaufgabe keine Zunahme des regionalen Blutflusses im PFC gefunden (vgl. Anhang 23).

Wir fanden für den Kontrast der *OWM*-Aufgabe gegen die Kontrollaufgabe keine Kanäle, die eine Aktivierung zeigten; insbesondere die Effekte in den O_2Hb -Daten des *OWM* waren zwar hypothesenkonform, aber zu gering (vgl. Abbildung 11). Die *OWM*-Aufgabe zeigte bei Courtney im Kontrast zur Kontrollaufgabe rechts frontal in drei *ROIs* eine Zunahme des regionalen Blutflusses in der PET auf einem Signifikanzniveau von $p < 0.0001$ und links inferior-frontal (BA 44) auf einem Signifikanzniveau von $p < 0.05$. Die *ROIs* rechts frontal befanden sich im mittleren frontalen Gyrus (BA 45/46), im inferior/orbitofrontalen Kortex (BA 47/11) und im anterioren cingulären Kortex (BA32) (vgl. Abbildung 14).

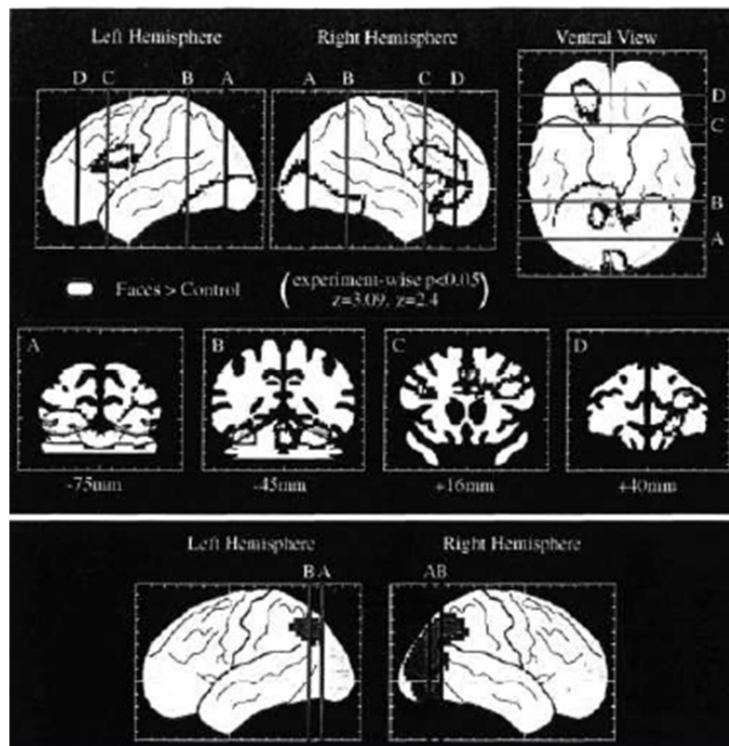


Abbildung 14: Regionen mit signifikanter Zunahme des regionalen zerebralen Blutflusses während der *OWM*-Aufgabe im Kontrast zur Kontrollaufgabe ([Courtney et al.1996])

Die aufgabenabhängige Aktivierung im superioren Sulcus frontalis (BA 6/8) bestätigt sich für den Kontrast der *OWM* gegen die *VWM*-Aufgabe. Courtney beschreibt eine stärkere Zunahme des Blutflusses im *OWM* im Vergleich zum *VWM* im rechts orbito-frontalen (BA11) und rechts um den inferior-frontalen Gyrus (BA 9/45/46) auf eine Signifikanzniveau von $p < 0.01$. Im Gegensatz dazu fand sie aber eine stärkere Zunahme des Blutflusses im *VWM* im Vergleich zum *OWM* im superioren Sulcus frontalis (BA6/8) links auf einem Signifikanzniveau von $p < 0.0001$ (vgl. Abbildung 24). Unsere Studie zeigt nur verstärkte Aktivierungen im *VWM* gegenüber dem *OWM* in den BA 6/8, im Gegensatz zu Courtney aber beidseits (Kanäle 2, 9, 10, 11 und 21); zusätzlich links im medialen Bereich des superioren Gyrus frontalis (Kanal 4; vgl. Abbildungen 10 und 12).

4.4.5 Einschränkungen der Vergleichbarkeit der Ergebnisse der NIRS und der PET

Trotz der theoretisch guten Vergleichbarkeit der Ergebnisse der PET mit der fNIRS, ([Buxton et al.2004], [Fallgatter and Strik2000]) hat diese Studie die Ergebnisse von Courtney ([Courtney et al.1996]) nur teilweise reproduzieren können. Bestätigt hat sich die verstärkte Aktivierung durch die *VWM*-Aufgabe im Vergleich zur *OWM*-Aufgabe im superioren Sulcus frontalis (BA 6/8) während der Stimulationsphase.

Im Gegensatz zu Courtney haben wir für das *VWM* im Kontrast gegen die Kontrollaufgabe ausreichend starke Effekte über dem PFC detektieren können. Neben der für die Verarbeitung räumlicher Eindrücke relevanten Region des superioren Sulcus frontalis (BA 6/8) sind auch Aktivierungen in den anatomischen Regionen des linken orbitofrontalen Kortex (BA 11) (objektbezogenes Arbeitsgedächtnis) und beidseits in den medialen Bereichen des superioren Gyrus frontalis (BA 9, 46) (exekutive Funktion) zu finden.

Wieso jedoch keine Aktivierung für die *OWM*-Aufgabe im Kontrast gegen die Kontrollaufgabe über dem PFC gefunden wurde, bleibt zunächst unklar. Analog der PET-Untersuchung und entgegen der These, dass es bei der *OWM*-Aufgabe aufgrund des hohen Schwierigkeitsgrads zu einer verminderten Aktivierung während der *OWM*-Aufgabe kommt, wäre besonders eine Aktivierung im VLPFC (objektbezogenes Arbeitsgedächtnis) und auch im DLPFC (exekutive Funktion) zu erwarten gewesen. Dieser Befund könnte aber möglicherweise durch die Art der Messmethoden konfundiert sein.

Courtney ([Courtney et al.1996]) hatte mithilfe der PET das ganze Gehirn im Schnittbildverfahren untersucht und konnte damit auch tiefere Hirnregionen erfassen. In dieser Studie wurde die Gehirnaktivierung jedoch mittels einer Oberflächenableitung gemessen. Möglicherweise lassen sich die fehlenden Effekte der *OWM*-Aufgabe im Vergleich zur Kontrollaufgabe mithilfe der Abbildung 14 erklären. In Schnittbildern C und D sind die Aktivierungen im Bereich des präfrontalen Kortex dargestellt. Für die Interpretation wesentliche Befunde sind:

1. die sehr kleinen Gebiete, in denen der regionale Blutfluss erhöht ist,
2. die kortexferne, tiefe Lage der aktiven Regionen.

Aufgrund des großen Optodenabstands und der daraus resultierenden Eindringtiefe von 0.5 bis 2 cm (vgl. Abbildung 2) der NIRS können diese tieferen Regionen des limbischen Systems nicht erfasst werden. Der große Optodenabstand verursacht zudem einen räumlichen Summationseffekt; starke Ef-

fekte in sehr kleinen Bereichen bleiben womöglich unentdeckt ([Hoshi2007]; [Boas et al.2004]).

4.4.6 Zusammenfassung

Mithilfe der NIRS konnten wir während der Stimulationsphase der visuellen Arbeitsgedächtnisaufgabe signifikante Aktivierungen über dem präfrontalen Kortex erfassen. Die Verteilung der Aktivierungen und die Lage der *ROI* passt zu der bisher geltenden Vorstellung von der funktionellen Gliederung des präfrontalen Kortex. Während der VWM-Aufgabe zeigen sich signifikante Aktivierungen in den Regionen, die bei visuell-räumlichen und objektbezogenen Arbeitsgedächtnisaufgaben sowie für die exekutiven Funktionen funktionell bedeutend sind. Die *ROI* wird für die VWM-Aufgabe von zwei Kanälen, die im Bereich der exekutiven Funktion liegen, gebildet. Der Kontrast gegen OWM-Aufgabe zeigt, dass die BA 6/8 im Bereich der superioren Sulcus frontalis stärker durch visuelle räumliche Aufgaben aktiviert wird. Die Effekte während der OWM-Aufgabe im Kontrast gegen die Kontrollaufgabe sind zu gering, um signifikante Kanäle zu ergeben. Unklar bleibt bei diesem Befund, ob es tatsächlich eine signifikante Aktivierung gibt und diese nur mit der NIRS aufgrund der eingeschränkten Eindringtiefe nicht erfasst werden kann, oder ob die Aktivierung während der OWM-Aufgabe tatsächlich geringer ist. Mögliche Gründe für eine geringere Aktivierung könnten die Überschreitung eines kritischen Schwierigkeitsgrads oder die geringere Beteiligung der exekutiven Funktion aufgrund eines „einfachen“ Wiederabrufens der Information ohne Verarbeitung sein. Die funktionell relevantesten Kanäle der *ROI* während des OWM befinden sich jedoch in der Region der exekutiven Funktion und des orbitofrontalen Kortex, in dem objektbezogenen Informationen verarbeitet werden.

Aufgrund des nicht modellkonformen Verhaltens während der Arbeitsgedächtnisaufgaben, sind die funktionellen Daten der Testphase für die weitere Auswertung ungeeignet.

5 Fragestellung 3: Vergleich der funktionellen Daten

5.1 Funktionelle Daten der Patienten

5.1.1 t-tests gegen Null

Die Gruppe der Patienten zeigt im Gegensatz zu der Gesunden nur Signifikanzen für O₂Hb-Abfälle. Die t-Tests gegen Null ergeben für die Kontrollaufgabe 30, im OWM 36 und im VWM 39 signifikante Kanäle. Die Kontraste gegen Null sind für HHb im OWM in vier Kanälen (drei positiv, einer negativ), im VWM in drei Kanälen positiv und in der Kontrollaufgabe in fünf Kanälen (drei positiv und zwei negativ) signifikant.

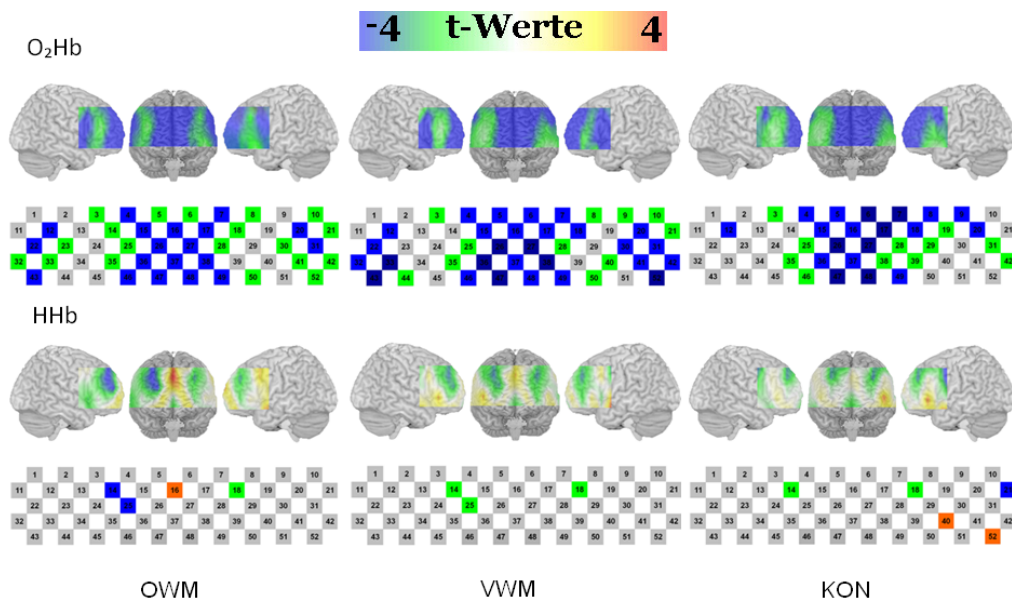


Abbildung 15: t-Maps der t-Tests gegen Null und signifikante Kanäle der Patienten

Die Kanäle mit einer Signifikanz $p < 0.05$ sind orange (positive T-Werte) bzw. grün (negative T-Werte) dargestellt. Die Kanäle mit einer Signifikanz $p < 0.001$ sind rot (positive T-Werte) bzw. blau (negative T-Werte) dargestellt.

5.1.2 t-tests gegen die Kontrollaufgabe

Die O₂Hb-Abfälle sind im Kontrast zur Kontrollaufgabe im *OWM* in einem Kanal und im *VWM* in acht Kanälen signifikant größer. Für HHb ergibt der Kontrast zur Kontrollaufgabe im *OWM* fünf und im *VWM* einen signifikanten Kanal. Während der Kontrollaufgabe zeigte sich in diesen Kanälen ein HHb-Abfall im Gegensatz dazu während der Arbeitsgedächtnisaufgabe ein kleiner Anstieg.

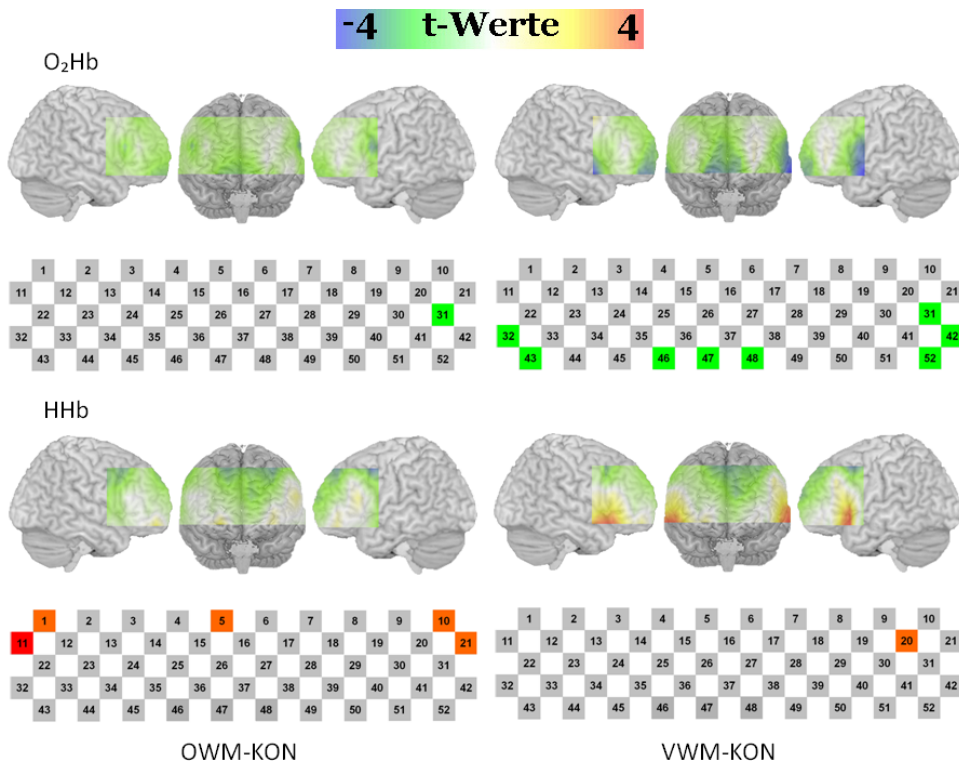


Abbildung 16: t-Maps der t-Tests gegen die Kontrollaufgabe und signifikante Kanäle der Patienten

Die Kanäle mit einer Signifikanz $p < 0.05$ sind orange (positive T-Werte) bzw. grün (negative T-Werte) dargestellt. Die Kanäle mit einer Signifikanz $p < 0.001$ sind rot (positive T-Werte) bzw. blau (negative T-Werte) dargestellt.

5.1.3 VWM- gegen OWM-Aufgabe

Der O₂Hb-Abfall war in einem Kanal im VWM im Kontrast zum OWM signifikant größer. Der Kontrast der beiden Arbeitsgedächtnisaufgaben gegeneinander ergab für HHb zwei Kanäle (Kanäle 10 und 21), in denen der Abfall in VWM signifikant mit einem Anstieg in OWM kontrastiert. In drei Kanälen (34, 43 und 44) waren die Werte im VWM signifikant positiver als im OWM.

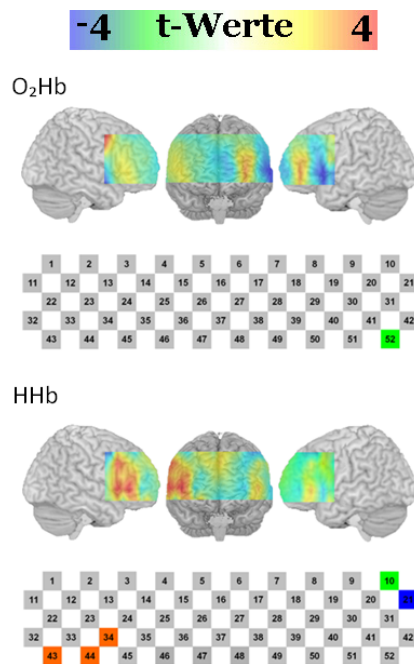


Abbildung 17: t-Maps der t-Tests der OWM- gegen die VWM-Aufgabe und signifikante Kanäle der Patienten

Die Kanäle mit einer Signifikanz $p < 0.05$ sind orange (positive T-Werte) bzw. grün (negative T-Werte) dargestellt. Die Kanäle mit einer Signifikanz $p < 0.001$ sind rot (positive T-Werte) bzw. blau (negative T-Werte) dargestellt.

5.1.4 Hypothesenkonforme Kanäle

Da sich in der Gruppe der Patienten nur O₂Hb-Abfälle zeigten, kann kein Kanal die Kriterien für eine hypothesenkonforme Aktivierung erfüllen.

5.2 Diskussion funktioneller Daten von Patienten

Die funktionellen Daten der Gruppe der Patienten unterscheiden sich grundlegend von denen der Gesunden, denn die Patienten zeigen nur O₂Hb-Abfälle. Die Verteilung der signifikanten Kanäle mit den O₂Hb-Abfällen entspricht nicht dem Muster der Gesunden, denn die Kanäle mit den stärksten Effekten finden sich medial und lateral der Kanäle, die bei den Gesunden die stärksten Effekte für O₂Hb-Anstiege zeigen. Auch in den funktionell wichtigen *ROIs* lassen sich bei den Patienten, im Gegensatz zu den Gesunden, nur O₂Hb-Abfälle erfassen. Der Kontrast gegen die Kontrollaufgabe zeigt im *VWM* ausgeprägte O₂Hb-Abfälle in den inferior medialen und lateralen Bereichen beidseits. Links lateral finden sich ebenfalls für den Kontrast der *OWM*-Aufgabe gegen die Kontrollaufgabe O₂Hb-Abfälle. Dieser Region kommt bei den Gesunden keine funktionelle Bedeutung zu. Dies entspricht keiner klassischen Aktivierung über dem präfrontalen Kortex und die Verteilung der O₂Hb-Abfälle steht im Gegensatz zu der funktionellen Gliederung bei den Gesunden.

Unklar bleibt zunächst, wie die O₂Hb-Abfälle gedeutet werden können. Bisherige Studien bei uni- und bipolar Depressiven haben sowohl verminderte als auch vermehrte Aktivierung über dem präfrontalen Kortex während Arbeitsgedächtnisaufgaben im Vergleich zu Gesunden gefunden. In verschiedenen bildgebenden Untersuchungen hat sich dies in einem veränderten Blutfluss oder auch in einem verminderten Stoffwechsel (zusammengefasst von [Yildiz Yesiloglu and Pauler Ankerst2006]; [Ketter and Wang2002]; [Drevets et al.1998]) gezeigt. Mithilfe der NIRS wurden die Patienten bislang v. a. während verbaler Arbeitsgedächtnisaufgaben untersucht. Dabei wiesen bipolar Depressive verminderte Aktivierungen über dem präfrontalen Kortex im Vergleich zu Gesunden ([Kameyama et al.2006]; [Matsuo et al.2004]). Jedoch zeigte sich dies in Form von verminderten O₂Hb-Anstiegen. Es gibt bislang nur zwei fMRI-Studien, die die Aktivität des PFC bei bipolar Depressiven während einer visuellen Arbeitsgedächtnisaufgabe untersucht haben. Diese kommen zu dem Ergebnis, dass bipolare im Vergleich zu Gesunden eine gesteigerte Aktivität im PFC haben ([Adler et al.2004]; [Frangou et al.2008]). Wir können mit unseren Daten die Frage, ob Patienten eine gesteigerte oder verminderte Aktivität haben, nicht beantworten, da O₂Hb-Abfälle nach dem Modell der hämodynamischen Antwortfunktion nicht mit einer neuronalen Aktivierung im klassischen Sinne vereinbar sind. Wir gehen aber davon aus, dass ein veränderter Blutfluss diese O₂Hb-Abfälle bedingt. Bisher gibt es bei Depressiven noch keine Studie, die die-

sen qualitativ neuen Befund, der nicht nur ein quantitativer Gruppenunterschied ist, bestätigt. Jedoch hat eine Studie mit ereigniskorrelierter Auswertung bei einigen schizophrenen Patienten ebenfalls O₂Hb-Abfälle aufgezeigt ([Quaresima et al.2009]).

In den HHb-Daten zeigt sowohl die Gruppe der Gesunden als auch die der Patienten HHb-Abfälle. Interessant ist, dass im Bereich der *VWM-ROI* (Kanäle 14 und 25) bei den Patienten in allen drei Aufgaben signifikante Abfälle gefunden werden, zudem im gleichen Areal auf der anderen Hemisphäre (Kanal 18). Die Patienten verhalten sich also in den Kanälen, die bei den Gesunden besonders während der *VWM*-Aufgabe aktiv waren und als wesentliche Region der exekutiven Funktion interpretiert wurde, für die HHb-Antwort hypothesenkonform.

Im Kontrast gegen die Kontrollaufgabe zeigt sich im *OWM* dorsolateral beidseits ein relativer HHb-Anstieg. Im Kontrast der beiden Arbeitsgedächtnisaufgaben gegeneinander zeigen sich signifikante Kanäle im *DLPFC* links, mit einem Abfall im *VWM* im Gegensatz zu einem Anstieg in *OWM*. Die Kontrollaufgabe und die *VWM*-Aufgabe zeigen im Kontrast zur *OWM*-Aufgabe einen HHb-Abfall in linken superioren Sulcus frontalis. Diese Region war auch bei den Gesunden im *VWM*, jedoch beidseits aktiv und gilt als funktionell relevant für die Verarbeitung visuell-räumlicher Informationen. Die Bedeutung des relativen Abfalls in den Kanälen 34, 43 und 44 im *OWM* ist noch unklar, da dieser Region bei den Gesunden keine funktionelle Bedeutung zukam. Es lässt sich also im Gegensatz zu O₂Hb bei HHb teilweise noch eine „gesunde“ funktionelle Gliederung erkennen, jedoch quantitativ auf niedrigerem Niveau. Dies passt zu den bereits zitierten Studien, die einer vermindert Aktivität des *PFC* mithilfe der NIRS bei depressiven Patienten im Vergleich zu Gesunden gefunden haben. Diese Interpretation widerspricht aber der Annahme, dass Bipolare während visueller Arbeitsgedächtnisaufgaben eine gesteigerte Aktivität im *PFC* haben ([Adler et al.2004]; [Frangou et al.2008]).

5.3 Gruppenvergleich der *ROIs*

Die Varianzanalyse zu den *ROIs* ergaben für die Kontraste gegen die Kontrollaufgabe für O₂Hb einen signifikanten Diagnosehaupteffekt ($F = 10.56$, $df = 1/26$, $p = 0.003$) und keinen Bedingungsaupteffekt (ein Bedingungsaupteffekt wäre auch nicht zu erwarten gewesen, da jeweils die zwei Kanäle mit den höchsten Signifikanzen ausgewählt wurden, um die *ROI* zu definieren). Die

Post-hoc-t-Tests zeigten, dass die Mittelwerte in der Gruppe der Gesunden signifikant positivere Werte hatten, als die der Patienten (*OWM*: $F = 5.234$, $df = 26/18.185$, $p = 0.002$; *VWM*: $F = 5.328$, $df = 26/19.328$, $p < 0.001$).



Abbildung 18: Gruppenvergleich der O_2Hb -Daten

Es zeigt sich ein signifikanter Gruppenunterschied ($p < 0.003$).

keine Diagnose = Kontrollen, F31 = Patienten, Bedingung 1 = *VWM*-Aufgabe, Bedingung 2 = *OWM*-Aufgabe.

Die Varianzanalyse der Kontraste gegen die Kontrollaufgabe bei den HHb -Daten ergab ebenfalls einen signifikanten Diagnosehaupteffekt ($F = 6.49$, $df = 1/26$, $p = 0.017$) und einen signifikanten Interaktionseffekt ($F = 5.014$, $df = 1/26$, $p = 0.034$), jedoch keinen Bedingungshaupteffekt; die Post-hoc-t-Tests erklären die Interaktion. Für *OWM* liegt ein signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten der beiden Gruppen vor ($T = -3.738$, $df = 26/18.242$, $p = 0.001$), da die Gesunden deutlich stärkere HHb -Abfälle aufweisen als die Patienten. Im *VWM* unterscheiden sich die beiden Mittelwerte aber nicht signifikant ($F = 1.1231$, $df = 26/20.985$, $p = 0.232$), da sowohl Gesunde als auch Patienten in dieser Region HHb -Abfälle zeigen.



Abbildung 19: Gruppenvergleich der HHb-Daten

Es zeigt sich ein signifikanter Gruppenunterschied ($p = 0.017$) und eine Interaktion ($p = 0.034$).

keine Diagnose = Kontrollen, F31 = Patienten, Bedingung 1 = *VWM*-Aufgabe, Bedingung 2 = *OWM*-Aufgabe.

5.4 Diskussion

Die Patienten zeigen auch in den funktionell bedeutenden Regionen der *ROIs* O_2Hb -Abfälle und unterscheiden sich damit qualitativ auch dort von den Gesunden. Für die HHb-Daten unterscheiden sich die beiden Gruppen signifikant in der *OWM-ROI*, aber nicht in der *VWM-ROI*. Die *VWM-ROI* liegt in einer für die exekutive Funktion relevanten Region. Wenn lediglich die HHb-Daten betrachtet werden, scheinen die Patienten dort noch eine funktionelle Aktivität zu haben, die sich nicht signifikant von dem Aktivitätsniveau der Gesunden unterscheidet.

In funktionell relevanten Regionen zeigt sich somit ein simultaner Abfall von O_2Hb -Hb und HHb. Quaresima hatte einen ähnlichen Befund mit simultanem Abfall von O_2Hb und HHb bereits bei Schizophrenen entdeckt und diese im Rahmen eines *Steal*-Effekts gedeutet. In ihrem Ansatz führt eine vermehrte Aktivierung in subkortikalen Regionen zu einem verminderten Anteil von O_2Hb in den kortikalen Hirnregionen. Diese Annahme stützt sich auf die bisherigen bildgebenden Befunde, die darauf hinweisen, dass Aktivitäts-

änderungen im präfrontalen Kortex nicht als isoliertes Phänomen, sondern als Produkt einer Störung in einem komplexen Netzwerk zwischen PFC, vorderen cingulärem und limbischen System zu sehen ist. Eine Überaktivität des ACC bei bipolar Depressiven wurde bisher mehrfach beobachtet, korrelierte jedoch sowohl mit einer vermehrten als auch mit einer verminderten präfrontalen Aktivität [Vasic et al.2007]. Aufgrund des unzureichenden Wissen über die Wechselwirkungen zwischen den funktionell wichtigen Regionen während Arbeitsgedächtnisaufgaben kann diese These des *steal*-Phänomens nicht beurteilt werden.

5.5 Zusammenfassung

Die Patienten unterscheiden sich in den Daten des oxygenierten Hämoglobins deutlich von den Gesunden, denn sie zeigen über dem gesamten präfrontalen Kortex bei allen drei Aufgaben nur Signifikanzen für O₂Hb-Abfälle. Die O₂Hb-Abfälle stellen auf quantitativer Ebene einen ganz neuen Befund da. Bisherige Studien hatten nur verminderte O₂Hb-Anstiege im Vergleich zu den Gesunden gefunden. O₂Hb-Abfälle sind aber auf der Grundlage der hämodynamischen Antwortfunktion nicht vereinbar mit einer physiologischen Aktivierung. Über die Prozesse, die zu einem Abfall von O₂Hb führen, kann zum jetzigen Stand der Wissenschaft nur spekuliert werden. Die physiologischen Vorgänge, die zur neuronal-hämodynamischen Kopplung führen, sind noch weitgehend unbekannt. Für die HHb-Daten Verhalten sich die Patienten in einigen funktionell relevanten Regionen und den *ROIs* hypothesenkonform. In der *VWM-ROI*, die in der Region liegt, die wesentlich an der exekutiven Funktion beteiligt ist, sind die HHb-Abfälle nicht geringer als bei den Gesunden. Über dem superioren Sulcus frontalis, der wesentlich an der Verarbeitung visuell-räumlicher Informationen beteiligt ist, und im Bereich der *OWM-ROI* zeigen sich auch HHb-Abfälle. In diesen Regionen unterscheiden sich die beiden Gruppen – die Patienten zeigen geringere Abfälle als die gesunden Kontrollen. In funktionell relevanten Regionen zeigt sich somit ein simultaner Abfall von O₂Hb-Hb und HHb, der möglicherweise als Ausdruck eines *Steal*-Phänomens im Rahmen einer komplexen Netzwerkstörung zwischen PFC, vorderen cingulärem und limbischen System gedeutet werden kann.

6 Fragestellung 4: Korrelationen

6.1 Korrelationen der Verhaltensdaten

Die Anzahl der korrekten Antworten bei der *VWM*-Aufgabe korreliert signifikant positiv ($r = .608$, $df = 13$, $p < .027$) mit dem MWT-B der Patienten. Auch in der *OWM*- und der Kontrollaufgabe zeigte sich eine tendenzielle ($p < .057$ bzw. $p < .093$) Korrelation der korrekten Antworten mit dem MWT-B. Bei den Gesunden ergaben die statistischen Tests keine Korrelation der Verhaltensdaten mit dem Alter oder dem MWT-B.

Die Korrelation der Anzahl der korrekten Antworten mit dem MWT-B bei den Patienten deutet auf einen Zusammenhang zwischen dem IQ und dem Verhalten hin. Für die Interpretation muss berücksichtigt werden, dass der MWT-B ein Test ist, der unabhängig von der Motivation der Testperson das allgemeine Bildungsniveau abschätzt. Aus unserer Sicht wäre eine mögliche Erklärung, dass durch die Erkrankung eine Art toxischer Prozess abläuft, der sowohl das allgemeine Leistungsniveau, als auch bestimmte kognitive Fähigkeiten negativ beeinflusst. Für diese These spricht, dass Studien belegt haben, dass es durch die bipolare Erkrankung bei Patienten zu einer Abnahme des IQ und auch zur Verschlechterung der Leistung bei Arbeitsgedächtnisaufgaben kommt ([Robinson and Ferrier2006]).

6.2 Korrelationen der funktionellen Daten

- Gesunde

Bei den gesunden Kontrollen zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen den funktionellen Daten der *VWM-ROI* und dem Summencore des BDI.

	O ₂ Hb	HHb
Kontrast gegen Null:	$r=0.539$, $df=14$, $p=0.047$	$r=-0.469$, $df=14$, $p=0.091$
Kontrast gegen KON	$r=0.741$, $df=14$, $p=0.004$	$r=-0.667$, $df=14$, $p=0.009$

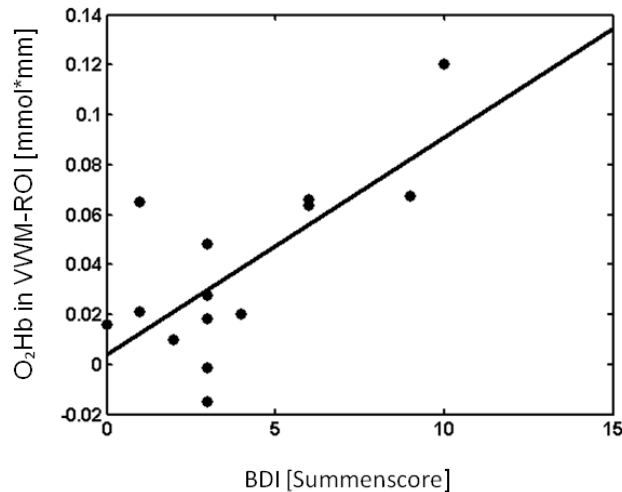


Abbildung 20: Korrelation der O₂Hb-Daten der *VWM-ROI* mit der Depressivität

- Patienten

Bei der Gruppe der Patienten ergab sich eine signifikante Korrelation zwischen dem Kontrast der HHb-Werte gegen die Kontrollaufgabe in der *VWM-ROI* und der Erkrankungsdauer ($r = -0.555$, $df = 14$, $p = 0.039$). Auffällig ist, dass die Stärke der Effekte mit der Erkrankungsdauer zunimmt. Es wurden keine weiteren Korrelationen gefunden.

Die Korrelation des BDI mit den funktionellen Daten der *VWM-ROI* bei den Gesunden könnte darauf hinweisen, dass Gesunde in der Lage sind, eine stärkere Depressivität durch Steigerung der neuronalen Aktivität auszugleichen und somit im Sinne einer erfolgreichen Kompensation ihre Leistungsfähigkeit aufrechtzuerhalten ([Locke and Braver2008]; [Walter et al.2008]). Für die Korrelation der funktionellen Daten mit der Erkrankungsdauer gibt es zwei mögliche alternative Erklärungen: Zum einen kann sich durch eine Art neuronales *remodelling* die Funktion des präfrontalen Kortex wieder einer gesunden Funktion angenähert haben. Nicht abzuschätzen ist, wie stark der Einfluss einer Therapie mit einem Phasenprophylaktikum ([Blumberg et al.2005] ; [Phillips et al.2008a]) war. Zum anderen kann es sich bei den Patienten, die einen langen Krankheitsverlauf haben, um eine Subgruppe handeln, die weniger starke funktionelle Veränderungen im präfrontalen Kortex aufweisen.

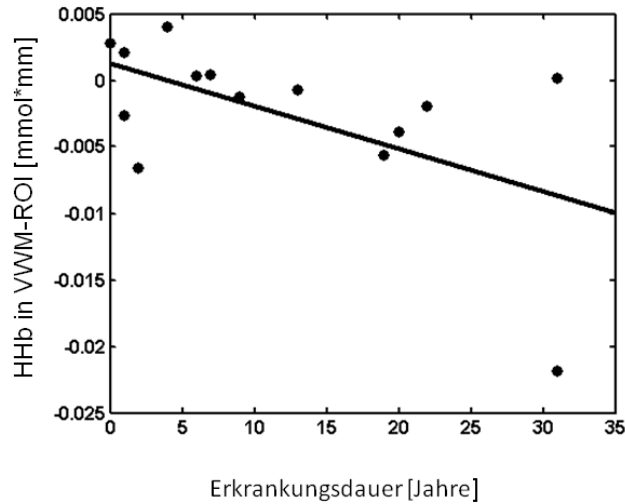


Abbildung 21: Korrelation der Erkrankungsdauer mit der HHb-Antwort der *VWM-ROI*

Die Stärke des Effekts nimmt mit der Erkrankungsdauer zu.

7 Fragestellung 5: Funktionelle Daten auf Einzelsubjektebene

7.1 Ergebnisse

Die in Abbildung dargestellten t-Maps zeigen, dass die funktionellen Daten sich interindividuell stark unterscheiden. In der Gruppe der Gesunden lassen sich bei einigen Probanden deutliche O_2Hb -Anstiege, bei anderen hingegen überwiegend O_2Hb -Abfälle erfassen. In den funktionell relevanten Regionen zeigten die meisten Gesunden O_2Hb -Anstiege. Dieser Gruppenbefund muss jedoch eingeschränkt werden, denn einige Versuchspersonen zeigen nicht in beiden *ROIs* oder nicht in beiden Kanälen der *ROIs* O_2Hb -Anstiege. Grundsätzlich finden sich bei den gesunden Versuchspersonen HHb-Abfälle, in den *ROIs* aber teilweise nicht in beiden Kanälen.

In der Gruppe der Patienten zeigen sich während der Arbeitsgedächtnisaufgaben bei der Mehrzahl der Personen O_2Hb -Abfälle. Bei zwei Patienten

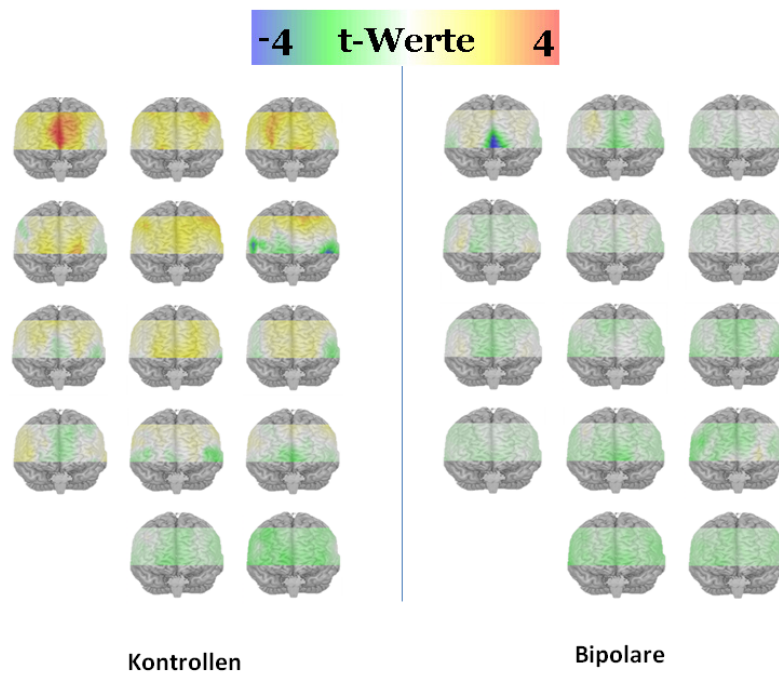


Abbildung 22: t-Maps der t-Tests gegen Null für O₂Hb auf Einzelsubjektebene

fanden sich jedoch in beiden *ROIs* O₂Hb-Anstiege; nur in der *VWM-ROI* bei drei anderen Patienten und nur in der *OWM-ROI* noch bei zwei anderen Patienten. Für die HHb-Daten ergaben sich bei den Patienten wie bei den Gesunden überwiegend HHb-Abfälle. Eine erkrankte Versuchsperson zeigte aber in allen Kanälen der *ROIs* HHb-Anstiege, eine weitere in denen der *VWM-ROI* und zwei andere in denen der *OWM-ROI*. Zusammengefasst verhalten sich für beide Aufgaben in der Gruppe der Gesunden fünf Personen und in der Gruppe der Patienten eine Person vollständig hypothesenkonform. In den Kanälen der *OWM-ROI* zeigen sieben Gesunde und zwei Patienten hypothesenkonformes Verhalten; in den Kanälen der *VWM-ROI* neun Gesunde und vier Patienten.

7.2 Diskussion

Die Wahrscheinlichkeit, dass die Gesunden eine Aktivierung zeigen, die mit dem Modell der hämodynamischen Kopplung konform ist, ist größer als bei den Patienten. Die dargestellten Gruppenbefunde sind somit Ausdruck einer unterschiedlichen Häufigkeitsverteilung der funktionellen Daten zwischen den beiden Gruppen. Eine gute diagnostische Vorhersagekraft auf individueller Ebene besitzen die funktionellen Daten aufgrund ihrer starken interindividuellen Unterschiede nicht. Die starken interindividuellen Schwankungen der funktionellen Daten der NIRS haben sich bereits in vielen Studien gezeigt. Ein wesentlicher Grund für die interindividuellen Unterschiede liegt in der multifaktoriellen Beeinflussung der Gehirnfunktion.

8 Fragestellung 6: Konfundierung der Ergebnisse

8.1 Beeinflussung der Ergebnisse durch die Versuchspersonen

Die Einzigartigkeit und Komplexität eines jeden Menschen und der dazugehörigen Hirnfunktion übt auf viele Forschende eine große Faszination aus, stellt aus wissenschaftlicher Sicht aber auch eine große Herausforderung dar. Die Unvergleichbarkeit der Versuchspersonen erschwert es, allgemeingültige wissenschaftliche Aussagen formulieren zu können. Durch die bisherige Forschung ist es aber gelungen, Faktoren zu identifizieren, die sowohl die Verhaltensdaten als auch die zugrundeliegenden funktionellen Daten systematisch beeinflussen. So spielen für die Ergebnisse die Motivation, das Alter, das Geschlecht, die Bildung bzw. das allgemeine kognitive Leistungsniveau eine große Rolle. In dieser Studie wurden die Gruppen der Versuchspersonen bezüglich Alter, Geschlecht und Bildung bzw. allgemeinem kognitiven Leistungsniveau vergleichbar gemacht, um eine systematische Beeinflussung durch diese Faktoren zu minimieren. Die Ergebnisse der leistungsbezogenen Daten weisen darauf hin, dass die Patienten nicht weniger motiviert sind als die Gesunden, denn sie zeigen keine schlechtere Leistung. Die Korrelation des BDI mit den funktionellen Daten bei den Gesunden könnte aber darauf hindeuten, dass sie in der Lage sind, eine schlechtere Kognition durch Mehraktivierung zu kompensieren. Unsere Daten geben keinen Hinweis dafür, dass

dies den Patienten auch gelingt.

Zudem hat die neurophysiologische Forschung weitere Faktoren identifizieren können, die die Befunde bei Depressiven systematisch beeinflussen ([Clark and Sahakian2008]; [Yurgelun Todd and Ross2006]):

- Schwere der akuten Episode
- medikamentös-antipsychotische Therapie
- Erkrankungsdauer
- positive Anamnese für eine Psychose
- positive Familienanamnese für affektive Erkrankungen

Mithilfe des BDI schätzten die Patienten ihr aktuelles Befinden ein. Die erzielten Punktwerte sind sehr unterschiedlich und reichen von vier bis 36 Punkte. Die sehr unterschiedlichen Werte in der Selbsteinschätzung sowie die Tatsache, dass wir nicht nur Depressive, sondern auch Patienten mit einer gemischten Episode untersucht haben, deutet auf eine inhomogene Patientengruppe hin. Jedoch sind die Patienten auf klinischer Ebene insofern vergleichbar, da sie alle soweit remittiert waren, dass sie an dem Versuch teilnehmen konnten. Unsere Ergebnisse gelten demnach für klinisch relativ gute Patienten. Diese Arbeit liefert jedoch keinen Beitrag zu dem Diskurs, ob bestimmte neurophysiologische Veränderungen typisch für eine akute Episode oder die Erkrankung an sich sind (vgl. Diskussion über *Trait*- oder *State*-Faktoren [Gruber et al.2009]; [Haldane and Frangou2004]; [Blumberg et al.2003]; [Strakowski et al.2004]).

Den Einfluss der medikamentösen Therapie können wir nicht beurteilen, da die Patienten zum einen unterschiedlich medikamentös behandelt wurden und zum anderen auch Patienten mit einer langjährigen Phasenprophylaxe eingeschlossen wurden. Besonders für Lithium, andere Langzeitprophylaktika und Neuroleptika gibt es Daten, die belegen, dass diese Medikamente die neuronale Aktivität DLPFC steigern ([Phillips et al.2008a]; [Keener and Phillips2007]; [Yurgelun Todd and Ross2006]). Auch die bereits erwähnte Korrelation zwischen der Stärke des HAb-Abfalls und der Erkrankungsdauer könnte durch eine Langzeitprophylaxe mitverursacht sein.

Die Studien, die eine Abhängigkeit der neuronalen Aktivität von der Erkrankungsdauer aufzeigen, weisen auch darauf hin, dass Patienten mit einer langen Erkrankungsdauer zu einer bestimmten Subgruppe gehören können ([MacQueen et al.2005]). Seit der Entwicklung des Konzepts der Endophänotypen geht man davon aus, dass es sich bei Patienten mit einer psychischen Erkrankung nicht um ein homogenes Patientenkollektiv handelt, sondern dass sich verschiedene Krankheitsentitäten dahinter verbergen ([MacQueen et al.2005]; [Zobel and Maier2004]). Die Patienten lassen sich anhand dieses Konzepts Gruppen zuordnen, die sich durch ihre Krankheitsätiologie, ihren klinischen Verlauf, die Prognose und das Therapieansprechen voneinander unterscheiden ([Phillips and Vieta2007]). Für bestimmte Subgruppen sind Episoden mit psychotischen Symptomen oder eine positive Familienanamnese für eine affektive Erkrankung ([Henseler and Gruber2007]) typisch. Wir haben diese Faktoren miterhoben, konnten sie jedoch aufgrund der geringen Fallzahl nicht auswerten.

Besondere Aufmerksamkeit sollte in weiteren Studien den Begleiterkrankungen zukommen, denn sie können typisch für eine Subgruppe sein, aber auch direkt die Ergebnisse beeinflussen. Patienten, die unter einem hohen Angstniveau leiden, schneiden auf der einen Seite in visuellen Arbeitsgedächtnisaufgaben schlechter ab ([Shackman et al.2006]) und neigen auf der anderen Seite zum Substanzabusus ([MacQueen et al.2005]). Die neurotoxische Wirkung durch z. B. einen Alkoholabusus führt dann wiederum zu funktionellen und strukturellen Veränderungen im Gehirn.

8.2 Zusammenfassung

Die Ergebnisse sind gültig für eine Gruppe von Patienten im klinisch relativ guten Zustand. Das Patientenkollektiv ist aber insgesamt sehr heterogen bezüglich der medikamentösen Therapie, des klinischen Verlaufs/ Erkrankungsdauer und der Begleiterkrankungen. Weitere Forschung sollte das Konzept der Endophänotypen berücksichtigen und versuchen, Patienten einer bestimmten Subgruppe zu untersuchen und zu vergleichen.

8.3 Methodische Limitationen

Neben den multifaktoriellen Einflüssen auf die neurophysiologischen Ergebnisse gibt es methodische Einschränkung der Aussagekraft der Daten.

Die ereigniskorrelierte Auswertung der Konzentrationsänderungen auf der Grundlage des Modells der hämodynamischen Kopplung ist eine reliable Methode, um Aktivierungen abzuschätzen ([Plichta et al.2006]). Jedoch ist keine exakte Abbildung der physiologischen Vorgänge möglich, da man mit den Daten nur abschätzen kann, wie ähnlich die Ergebnisse dem Modell der γ -Funktion sind. Die Aussagekraft ist darauf reduziert, dass die Ergebnisse der gesunden Kontrollen sehr gut mit dem Modell übereinstimmen. Aus den Daten der Patienten können wir ableiten, dass die Konzentrationsänderungen sich nicht dem Modell entsprechend verhalten und dass die gemessenen Werte unter den erwarteten liegen. Der tatsächliche Verlauf der Konzentrationsänderungen kann nicht erfasst werden. Es kann auch nicht beantwortet werden, ob der Unterschied z. B. durch eine verlängerte Latenz, eine veränderte Amplitude oder ein späteres Maximum bedingt ist. Unter Berücksichtigung der These des *Steal*-Phänomens scheint eine Kombination der NIRS mit anderen bildgebenden Verfahren für weitere Studien sinnvoll.

9 Zusammenfassung, Kritik, Ausblick

Diese Arbeit hat sich mit zwei zentralen Fragestellungen beschäftigt. Erstens. Haben bipolar depressive Patienten Defizite in visuellen Arbeitsgedächtnisaufgaben? Zweitens. Ist es mithilfe der fNIRS möglich, veränderte Aktivierungen im präfrontalen Kortex bei den Patienten im Vergleich zu den gesunden Kontrollen während visueller Arbeitsgedächtnisaufgaben zu erfassen. Um diese Fragen zu beantworten, wurden 14 bipolar Depressive und 14 gesunde, für Alter, Geschlecht, Händigkeit und Bildungsniveau vergleichbare Kontrollen mithilfe der NIRS während zwei verschiedener visueller Arbeitsgedächtnisaufgaben und einer Kontrollaufgabe untersucht. Die visuellen Arbeitsgedächtnisaufgaben wurden so gewählt, dass eine Aufgabe besonders das visuell-räumliche (VWM) und die andere besonders das objektbezogene Arbeitsgedächtnis (OWM) beansprucht, wodurch wir Aktivierungen in unterschiedlichen Regionen des präfrontalen Kortex erwarteten. Die Daten wurden getrennt für die drei Aufgaben jeweils für die Stimulations- und die Testphase erfasst und ereigniskorreliert ausgewertet. Für jede der Ar-

beitsgedächtnisaufgaben bildeten die zwei signifikantesten Kanäle, die sich zugleich hypothesenkonform im Sinne der hämodynamischen Antwortfunktion verhielten, die *ROI*. Bei den gesunden Kontrollen zeigte sich die für die VWM-Aufgabe erwartete funktionelle Gliederung im PFC, mit signifikanten Aktivierungen im Bereich des superiore Sulcus frontalis (BA 6/8) (Verarbeitung visuell-räumlicher Eindrücke), dem DFPLC (exekutive Funktion) und dem linken orbitofrontalen Kortex (objektbezogene Informationen). Für die VWM-Aufgabe befindet sich die *ROI* im rechten DLPFC. Für die OWM-Aufgabe reichten die Konzentrationsänderungen nicht für signifikante Aktivierung im Vergleich zur Kontrollaufgabe aus. Die Kanäle der *ROI* befindet sich im rechten DLPFC und im linken orbitofrontalen Kortex.

Auf Verhaltensebene unterscheiden sich die beiden Gruppen weder für die Anzahl der korrekten Antworten noch für die Reaktionszeiten signifikant. Die Patienten scheinen daher auf den ersten Blick kein Defizit in visuellen Arbeitsgedächtnisaufgaben zu haben. Für die VWM- und die Kontrollaufgabe unterscheiden sich die Reaktionszeiten zwischen den beiden Gruppen jedoch tendenziell. Dies passt zu den Befunden, die belegen, dass bipolare Patienten nur in visuellen Aufgaben, die eine Verarbeitung der visuellen Informationen erfordern, langsamer reagieren. Die fehlende Reduktion der Reaktionsgeschwindigkeit bei den Patienten im Vergleich zu den Gesunden während der OWM-Aufgabe könnte dadurch bedingt sein, dass die Informationen in dieser Aufgabe lediglich wieder abgerufen (*recall*) und nicht verarbeitet werden müssen.

Auf neurophysiologischer Ebene unterscheiden sich die beiden Gruppen grundlegend. Die Patienten zeigen im Gegensatz zu den Gesunden ausge dehnte O₂Hb-Abfälle über dem präfrontalen Kortex einschließlich funktionell wichtiger Regionen.

Für die HHb-Daten hingegen zeigt die Gruppe der Patienten sowie die der Gesunden HHb-Abfälle in den funktionell wichtigen Regionen. Im Bereich der OWM-ROI unterscheiden sich die gesunden Kontrollen und Patienten signifikant im Ausmaß des HHb-Abfalls. In der VWM-ROI (exekutive Funktion) zeigt sich kein signifikanter Gruppenunterschied.

Beide Befunde lassen sich im Kontext der bisherigen Forschung als verminderte präfrontale Aktivität interpretieren, werden aber durch zwei neue wesentliche Befunde erweitert. Der eine neue Befund ist, dass sich die verminderte Aktivierung in Form von O₂Hb-Abfällen zeigt. Beim jetzigen Stand der Wissenschaft lässt sich dafür noch keine hinreichende Erklärung finden.

Der andere wichtige Befund stellt die fehlende funktionelle Gliederung der O₂Hb-Daten dar. Um diese beiden Befunde zu klären, sind weitere Studien in Kombination mit anderen funktionellen bildgebenden Verfahren nötig.

Die deskriptive Untersuchung auf Einzelsubjektebene macht deutlich, dass sich die Personen einer Gruppe interindividuell stark unterscheiden und der Gruppenbefund durch eine unterschiedliche Häufigkeitsverteilung der funktionellen Befunde bedingt ist. Da sich die funktionellen Befunde auf Einzelsubjektebene so stark unterscheiden, besitzen die O₂Hb-Abfälle und die Höhe der HHb-Abfälle keine gute diskriminierende Vorhersagekraft, d. h. die Patienten können nicht eindeutig über die funktionellen Daten als solche erkannt werden (die Gesunden ebenfalls nicht).

Bei den gesunden Kontrollen hat sich eine Korrelation des BDI mit den funktionellen Daten der VWM-ROI gezeigt, die im Sinne einer erfolgreichen Kompensation ihre Leistungsfähigkeit durch Steigerung der neuronalen Aktivität bei depressiver Stimmungslage interpretiert werden kann. Bei den Patienten korrelierten die funktionellen Daten der VWM-ROI negativ mit der Erkrankungsdauer, d. h. Patienten, die lange erkrankt sind, haben dort stärkere HHb-Abfälle. Wir halten zwei mögliche alternative Erklärungen für plausibel: Zum einen kann sich durch eine Art neuronales Remodelling die Funktion des präfrontalen Kortex wieder einer gesunden Funktion angenähert haben. Zum anderen kann es sich bei Patienten, die einen langen Krankheitsverlauf haben, um eine Subgruppe handeln, die weniger starke funktionelle Veränderungen im präfrontalen Kortex aufweist.

Es ist davon auszugehen, dass die Ergebnisse durch die Inhomogenität der Patientengruppe bezüglich der affektiven Symptomatik und der medikamentösen Therapie konfundiert sind. Wir erwarten homogenere funktionelle Befunde, wenn entsprechend dem Konzept der Endophänotypen distinkte Subgruppen untersucht werden. Neben genetischen, neuropsychologischen und statistischen Ergebnissen können neurophysiologische Daten eventuell dazu beitragen, Endophänotypen zu identifizieren. Wenn homogene Patientengruppen auch homogenere neurophysiologische Befunde zeigen, könnte der NIRS eine große diagnostische Bedeutung zukommen und in Anlehnung an Eschweiler und Kollegen ([Eschweiler et al.2000]) Patientengruppen identifiziert werden, die von speziellen Therapieformen der TMS besonders profitieren.

Literatur

- [Adler et al.2006] Adler, C. M., DelBello, M. P., and Strakowski, S. M. (2006). Brain Network Dysfunction in Bipolar Disorder. *CNS Spectrums*, 11(4):312–320.
- [Adler et al.2004] Adler, C. M., Holland, S. K., Schmithorst, V., Tuchfarber, M. J., and Strakowski, S. M. (2004). Changes in neuronal activation in patients with bipolar disorder during performance of a working memory task. *Bipolar Disorders*, 6(6):540–549.
- [Arts et al.2008] Arts, B., Jabben, N., Krabbendam, L., and van Os, J. (2008). Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives. *Psychological Medicine*, 38(06):771–785.
- [Baddeley1992] Baddeley, A. (1992). Working memory. *Science*, 255(5044):556–559.
- [Badre and Wagner2007] Badre, D. and Wagner, A. D. (2007). Left ventrolateral prefrontal cortex and the cognitive control of memory. *Neuropsychologia*, 45(13):2883–2901.
- [Blumberg et al.2005] Blumberg, H., Donegan, N., Sanislow, C., Collins, S., Lacadie, C., Skudlarski, P., Gueorguieva, R., Fulbright, R., McGlashan, T., Gore, J., and Krystal, J. (2005). Preliminary evidence for medication effects on functional abnormalities in the amygdala and anterior cingulate in bipolar disorder. *Psychopharmacology*, 183(3):308–313.
- [Blumberg et al.2003] Blumberg, H., Leung, H.-C., Skudlarski, P., and Lacadie, C. M. (2003). A Functional Magnetic Resonance Imaging Study of Bipolar Disorder: State- and Trait-Related Dysfunction in Ventral Prefrontal Cortices. *Arch Gen Psychiatry*, 60(6):601–609.
- [Boas et al.2004] Boas, D. A., Dale, A. M., and Franceschini, M. A. (2004). Diffuse optical imaging of brain activation: approaches to optimizing image sensitivity, resolution, and accuracy. *NeuroImage*, 23(1):275–288.
- [Bora et al.2007] Bora, E., Vahip, S., and Akdeniz, F. (2007). The effect of previous psychotic mood episodes on cognitive impairment in euthymic bipolar patients. *Bipolar Disorders*, 9(5):468–477.
- [Bora et al.2009] Bora, E., Yucel, M., and Pantelis, C. (2009). Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: a meta-analysis of neuropsychological

- deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. *Journal of Affective Disorders*, 113(1-2):1–20.
- [Buxton et al.2004] Buxton, R. B., Uludage, K., Dubowitz, D. J., and Liu, T. T. (2004). Modeling the hemodynamic response to brain activation. *NeuroImage*, 23(1):220–233.
- [Callicott et al.1999] Callicott, J. H., Mattay, V. S., Bertolino, A., Finn, K., and Coppola, R. (1999). Physiological characteristics of capacity constraints in working memory as revealed by functional MRI. *Cereb. Cortex*, 9(1):20–26.
- [Champod and Petrides2010] Champod, A. S. and Petrides, M. (2010). Dissociation within the frontoparietal network in verbal working memory: a parametric functional magnetic resonance imaging study. *J Neuroscience*, 30(10):3849–3856.
- [Chang et al.2004] Chang, K., Adleman, N. E., Dienes, K., and Simeonova, D. I. (2004). Anomalous Prefrontal-Subcortical Activation in Familial Pediatric Bipolar Disorder: A Functional Magnetic Resonance Imaging Investigation. *Arch Gen Psychiatry*, 61(8):781–792.
- [Clark and Goodwin2004] Clark, L. and Goodwin, G. (2004). State- and trait-related deficits in sustained attention in bipolar disorder. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 254(2):61–68.
- [Clark and Sahakian2008] Clark, L. and Sahakian, B. J. (2008). Cognitive neuroscience and brain imaging in bipolar disorder. *Dialogues in clinical neuroscience*, 10(2):153–162.
- [Collette et al.2006] Collette, F., Hogge, M., Salmon, E., and Van der Linden, M. (2006). Exploration of the neural substrates of executive functioning by functional neuroimaging. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 30(1):209–221.
- [Courtney2004] Courtney, S. M. (2004). Attention and cognitive control as emergent properties of information representation in working memory. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 4(4):501–516.
- [Courtney et al.1996] Courtney, S. M., Ungerleider, L. G., Keil, K., and Haxby, J. V. (1996). Object and Spatial Visual Working Memory Activate Separate Neural Systems in Human Cortex. *Cereb. Cortex*, 6(1):39–49.

- [Crespi2007] Crespi, F. (2007). Near-Infrared Spectroscopy (NIRS): A Non-Invasive In Vivo Methodology for Analysis of Brain Vascular and Metabolic Activities in Real Time in Rodents. *Current Vascular Pharmacology*, 5(4):305–321.
- [Diamond et al.2009] Diamond, S. G., Perdue, K. L., and Boas, D. A. (2009). A cerebrovascular response model for functional neuroimaging including dynamic cerebral autoregulation. *Mathematical biosciences*, 220(2):102–117.
- [Drevets et al.1998] Drevets, W. C., Ongür, D., and Price, J. L. (1998). Neuroimaging abnormalities in the subgenual prefrontal cortex: implications for the pathophysiology of familial mood disorders. *Mol Psychiatry*, 3(3):220–226.
- [Ehlis et al.2008] Ehlis, A.-C., Bähne, C. G., Jacob, C. P., Herrmann, M. J., and Fallgatter, A. J. (2008). Reduced lateral prefrontal activation in adult patients with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) during a working memory task: A functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) study. *Journal of Psychiatric Research*, 42(13):1060–1067.
- [Eschweiler et al.2000] Eschweiler, G. W., Wegerer, C., Schlotter, W., and Spandl, C. (2000). Left prefrontal activation predicts therapeutic effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression. *Psychiatry Res*, 99(3):161–172.
- [Fallgatter and Strik2000] Fallgatter, A. J. and Strik, W. K. (2000). Reduced Frontal Functional Asymmetry in Schizophrenia During a Cued Continuous Performance Test Assessed With Near-Infrared Spectroscopy. *Schizophr Bull*, 26(4):913–919.
- [Ferrari et al.2004] Ferrari, M., Mottola, L., and Quaresima, V. (2004). Principles, techniques, and limitations of near infrared spectroscopy. *Can J Appl Physiol*, 29(4):463–487.
- [Frangou et al.2008] Frangou, S., Kington, J., Raymont, V., and Shergill, S. S. (2008). Examining ventral and dorsal prefrontal function in bipolar disorder: A functional magnetic resonance imaging study. *European Psychiatry*, 4(23):300–308.
- [Funahashi2006] Funahashi, S. (2006). Prefrontal cortex and working memory processes. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 139(1):251–261.

- [Gruber et al.2008] Gruber, O., Rosso, I. M., and Yurgelun Todd, D. (2008). Neuropsychological performance predicts clinical recovery in bipolar patients. *Journal of Affective Disorders*, (105):253–260.
- [Gruber et al.2009] Gruber, O., Tost, H., Henseler, I., Schmael, C., Scherk, H., Ende, G., and Ruf, M. (2009). Pathological amygdala activation during working memory performance: Evidence for a pathophysiological trait marker in bipolar affective disorder. *Human brain mapping*, 31(1):115–125.
- [Haldane and Frangou2004] Haldane, M. and Frangou, S. (2004). New insights help define the pathophysiology of bipolar affective disorder: neuroimaging and neuropathology findings. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 28(6):943–960.
- [Haxby et al.2002] Haxby, J. V., Hoffmann, E. A., and Gobbini, M. I. (2002). Human Neural Systems for Face Recognition and Social Communication. *Biological Psychiatry*, 51(1):59–67.
- [Haxby et al.2000] Haxby, J. V., Laurent, P., Ungerleider, L. G., and Courtney, S. M. (2000). Distinguishing the Functional Roles of Multiple Regions in Distributed Neural Systems for Visual Working Memory. *NeuroImage*, 11(2):145–156.
- [Heeger and Ress2002] Heeger, D. J. and Ress, D. (2002). What does fMRI tell us about neuronal activity? *Nature reviews. Neuroscience*, 3(2):142–151.
- [Henseler and Gruber2007] Henseler, I. and Gruber, O. (2007). Arbeitsgedächtnisstörungen bei psychiatrischen Erkrankungen. *Nervenarzt*, 78:991–996.
- [Holzhey Kunz1994] Holzhey Kunz, A., editor (1994). *Ludwig Binswanger, Ausgewählte Werke:: Der Mensch in der Psychiatrie*, volume 4. Heidelberg.
- [Hoshi2007] Hoshi, Y. (2007). Functional near-infrared spectroscopy: current status and future prospects. *J. Biomed. Opt.*, 12(6):062106–062109.
- [Huppert et al.2009] Huppert, T. J., Diamond, S. G., Franceschini, M. A., and Boas, D. A. (2009). HomER: a review of time-series analysis methods for near-infrared spectroscopy of the brain. *Appl. Opt.*, 48(10):D280–D298.
- [Jasdzewski et al.2003] Jasdzewski, G., Strangman, G., and Wagner, J. (2003). Differences in the hemodynamic response to event-related motor and visual paradigms as measured by near-infrared spectroscopy. *NeuroImage*, 20(1):479–488.

- [Jasper1958] Jasper, H. H. (1958). The ten–twenty electrode system of the International Federation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 10:371–375.
- [Kameyama et al.2006] Kameyama, M., Fukuda, M., Yamagishi, Y., and Sato, T. (2006). Frontal lobe function in bipolar disorder: A multichannel near-infrared spectroscopy study. *NeuroImage*, 29(1):172–184.
- [Keener and Phillips2007] Keener, M. T. and Phillips, M. (2007). Neuroimaging in Bipolar Disorder: A Critical Review of Current Findings. *Curr Psychiatry Rep*, 9(6):512–520.
- [Ketter and Wang2002] Ketter, T. A. and Wang, P. W. (2002). Predictors of treatment response in bipolar disorders: evidence from clinical and brain imaging studies. *J Clin Psychiatry*, 63(3):21–25.
- [Kuehner et al.2007] Kuehner, C., Bueger, C., Keller, F., and Hautzinger, M. (2007). Reliability and validity of the Revised Beck Depression Inventory (BDI–II): Results from German samples. *Nervenarzt*, 78(6):651–656.
- [Kurtz and Gerraty2009] Kurtz, M. M. and Gerraty, R. T. (2009). A meta-analytic investigation of neurocognitive deficits in bipolar illness:: Profile and effects of clinical state. *Neuropsychology*, 23(5):551–562.
- [Linden2007] Linden, D. E. (2007). The Working Memory Networks of the Human Brain. *The Neuroscientist*, 13(3):257–267.
- [Linden et al.2003] Linden, D. E., Bittner, R. A., Muckli, L., Waltz, J. A., and Kriegeskorte, N. (2003). Cortical capacity constraints for visual working memory: dissociation of fMRI load effects in a fronto–parietal network. *NeuroImage*, 20(3):1518–1530.
- [Locke and Braver2008] Locke, H. S. and Braver, T. S. (2008). Motivational influences on cognitive control:: behavior, brain activation, and individual differences. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 8(1):99–112.
- [Lundqvist et al.1998] Lundqvist, D., Flykt, A., and Öhman, A. (1998). The Karolinska Directed Emotional Faces—KDEF.
- [MacQueen et al.2005] MacQueen, G. M., Hajek, T., and Alda, M. (2005). The phenotypes of bipolar disorder: relevance for genetic investigations. *Mol Psychiatry*, 10(9):811–826.

- [Martinez Aran et al.2008] Martinez Aran, A., Torrent, C., Tabares Seisdedos, R., Salamero, M., and Vieta, E. (2008). Neurocognitive impairment in bipolar patients with and without history of psychosis. *J Clin Psychiatry*, 69(2):233–239.
- [Matsuo et al.2004] Matsuo, K., Watanabe, A., Onodera, Y., and Kato, N. (2004). Prefrontal hemodynamic response to verbal-fluency task and hyperventilation in bipolar disorder measured by multi-channel near-infrared spectroscopy. *Journal of Affective Disorders*, 82(1):85–92.
- [Mitchell and Malhi2004] Mitchell, P. B. and Malhi, G. S. (2004). Bipolar depression:: phenomenological overview and clinical characteristics. *Bipolar Disorders*, 6(6):530–539.
- [Obrig and Villringer2003] Obrig, H. and Villringer, A. (2003). Beyond the visible—imaging the human brain with light. *J Cereb Blood Flow Metab.*, 23(1):1–18.
- [Okamoto et al.2004] Okamoto, M., Dan, H., Sakamoto, K., and Takeo, K. (2004). Three-dimensional probabilistic anatomical cranio-cerebral correlation via the international 10-20 system oriented for transcranial functional brain mapping. *NeuroImage*, 21(1):99–111.
- [Phillips2006] Phillips, M. L. (2006). The neural basis of mood dysregulation in bipolar disorder. *Cognitive Neuropsychiatry*, 11(3):233–249.
- [Phillips et al.2008a] Phillips, M. L., Ladouceur, C. D., and Drevets, W. C. (2008a). A neural model of voluntary and automatic emotion regulation:: Implications for understanding the pathophysiology and neurodevelopment of bipolar disorder. *Mol Psychiatry*, (13 (9)):829–857.
- [Phillips et al.2008b] Phillips, M. L., Travis, M. J., Fagiolini, A., and Kupfer, D. J. (2008b). Medication Effects in Neuroimaging Studies of Bipolar Disorder. *Am J Psychiatry*, 165(3):313–320.
- [Phillips and Vieta2007] Phillips, M. L. and Vieta, E. (2007). Identifying Functional Neuroimaging Biomarkers of Bipolar Disorder: Toward DSM-V. *Schizophr Bull*, 33(4):893–904.
- [Plichta et al.2006] Plichta, M. M., Herrmann, M. J., Ehlis, A. C., Baehne, C. G., Richter, M. M., and Fallgatter, A. J. (2006). Event-Related Visual versus Blocked Motor Task: Detection of Specific Cortical Activation Patterns with Functional Near-Infrared Spectroscopy. *Neuropsychobiology*, 53(2):77–82.

- [Quaresima et al.2009] Quaresima, V., Giosuè, P., and Roncone, R. (2009). Prefrontal cortex dysfunction during cognitive tests evidenced by functional near-infrared spectroscopy. *Psychiatry Res*, 171(3):252–257.
- [Rathgeber and Gauggel2006] Rathgeber, K. and Gauggel, S. (2006). Neuropsychologie bipolarer Störungen: Neuropsychology of Bipolar Disorders. *Psychiat Prax*, 33(1):60–70.
- [Robinson and Ferrier2006] Robinson, L. J. and Ferrier, I. N. (2006). Evolution of cognitive impairment in bipolar disorder: a systematic review of cross-sectional evidence. *Bipolar Disorders*, 8(2):103–116.
- [Savitz and Drevets2009] Savitz, J. and Drevets, W. C. (2009). Bipolar and major depressive disorder: Neuroimaging the developmental-degenerative divide: Translational Aspects of Stopping and Response Control. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 33(5):699–771.
- [Schecklmann2009] Schecklmann, M. (2009). *Behavioraler und hirnpfysiologischer Zusammenhang von Arbeitsgedächtnis und Anworthemmung bei adulter Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung: Dissertation*. PhD thesis, Julius-Maximilians-Universität, Würzburg.
- [Schecklmann et al.2008] Schecklmann, M., Ehli, A. C., and Plichta, M. M. (2008). Functional near-infrared spectroscopy: a long-term reliable tool for measuring brain activity during verbal fluency. *NeuroImage*, 43(1):147–155.
- [Shackman et al.2006] Shackman, A. J., Pizzagalli, D. A., Lavric, A., and Davidson, R. J. (2006). Anxiety Selectively Disrupts Visuospatial Working Memory. *Emotion*, 6(1):40–61.
- [Strakowski et al.2004] Strakowski, S. M., DelBello, M. P., and Adler, C. M. (2004). The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a review of neuroimaging findings. *Mol Psychiatry*, 10(1):105–116.
- [Tsao and Livingstone2008] Tsao, D. Y. and Livingstone, M. S. (2008). Mechanisms of Face Perception. *Annu. Rev. Neurosci.*, 31(1):411.
- [Ungerleider et al.1998] Ungerleider, L. G., Courtney, S. M., and Haxby, J. V. (1998). A neural system for human visual working memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95(3):883–890.

- [Vasic et al.2007] Vasic, N., Wolf, R. C., and Walter, H. (2007). Exekutive Funktion bei depressiven Patienten: Zur Rolle der präfrontalen Aktivierung. *Nervenarzt*, 78(6):628–640.
- [Wager and Smith2003] Wager, T. D. R. and Smith, E. E. (2003). Neuroimaging studies of working memory: A meta-analysis. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 3(4):255–274.
- [Walter et al.2008] Walter, H., Abler, B., Ciaramidaro, A., and Erk, S. (2008). Motivating forces of human actions.: Neuroimaging reward and social interaction. *Brain research bulletin*, 67(5):368–381.
- [Yildiz Yesiloglu and Pauler Ankerst2006] Yildiz Yesiloglu, A. and Pauler Ankerst, D. (2006). Neurochemical alterations of the brain in bipolar disorder and their implications for pathophysiology: A systematic review of the in vivo proton magnetic resonance spectroscopy findings. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 30(6):969–995.
- [Yurgelun Todd and Ross2006] Yurgelun Todd, D. A. and Ross, A. J. (2006). Functional Magnetic Resonance Imaging Studies in Bipolar Disorder. *CNS Spectrums*, 11(4):287–297.
- [Zobel and Maier2004] Zobel, A. and Maier, W. (2004). Endophänotypen- ein neues Konzept zur biologischen Charakterisierung psychischer Störungen. *Nervenarzt*, 75(3):205–214.

A Anhang

A.1 Einverständniserklärung

Universitätsklinikum Würzburg
Klinikum der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Direktor: Prof. Dr. med. Jürgen Deckert

Labor für Psychophysiologie und funktionelle Bildgebung
Leiter: Prof. Dr. med. Andreas Falgatter
Ansprechpartner: Dipl.-Psych. M. Scheckmann

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Füchleinstraße 15
97080 Würzburg
Telefon: 0931-201-72440
Telefax: 0931-201-77590



AUFKLÄRUNG UND EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG ZUR TEILNAHME AN EINER UNTERSUCHUNG MIT NAH-INFRAROT-SPEKTROSKOPIE

Name: _____

Vorname: _____

Geburtsdatum: ____/____/____

WORUM HANDELT ES SICH BEI DER NAH-INFRAROT-SPEKTROSKOPIE?

Die Nah-Infrarot-Spektroskopie ist ein nicht eingreifendes Untersuchungsverfahren, mit dem die Durchblutung des Gehirns gemessen werden kann. Dazu werden Messinstrumente in eine kleine Gummiplatte auf die Kopfhaut gelegt und mit einem Gummiband befestigt. Über dieses Messinstrument wird nun unschädliches Licht genau festgelegter Wellenlängen abgegeben und die Menge an reflektiertem Licht gemessen. Aus diesem Messergebnis können dann Durchblutungsänderungen des Gehirns errechnet werden.

IST MIT IRGENDWELCHEN NEBENWIRKUNGEN ZU RECHNEN?

Nein. Die geplanten Untersuchungen sind nicht invasiv, das heißt, es werden keinerlei Eingriffe am Körper vorgenommen. Die Nah-Infrarot-Spektroskopie wird seit über 20 Jahren am Menschen angewandt. Nebenwirkungen sind bisher auch bei ununterbrochener Messung über mehrere Stunden nicht aufgetreten.

WAS SOLLEN SIE WÄHREND DER UNTERSUCHUNG TUN?

Während der Untersuchung sollen Sie bestimmte Antworten per Tastendruck geben, je nach Anweisung des Versuchsleiters. Die Untersuchung dauert insgesamt ca. 1,5 Stunden.

SINN UND ZWECKE DER UNTERSUCHUNG

Mit den Messungen soll die Gehirntätigkeit während der Ausführung geistiger Aufgaben untersucht werden. Dadurch sollen weitere Erkenntnisse über normale und durch Krankheit veränderte Prozesse des Gehirns gewonnen werden und auf lange Sicht zum besseren Verständnis von Entstehung, Verlauf und Behandlung von Krankheiten beitragen.

IST DIE TEILNAHME FREIWILLIG? KANN SIE WIDERRUFEN WERDEN?

Die Teilnahme an dieser Studie ist **absolut freiwillig**. Die Teilnahme kann **jederzeit** und ohne Angabe von Gründen auch während der Untersuchung widerrufen werden, ohne dass Ihnen daraus irgendwelche Nachteile entstehen.

EINVERSTÄNDNERKLÄRUNG

Diese Informationen habe ich gelesen und verstanden. Die Studie wurde mir vom Untersuchungsleiter erklärt, alle auftretenden Fragen wurden ausreichend beantwortet. Mit der Durchführung der oben beschriebenen Untersuchungen sowie einer Speicherung, Verarbeitung und evtl. Veröffentlichung der erhobenen Messwerte in wissenschaftlichen Fachzeitschriften in **anonymisierter** Form (d. h. ohne Angabe des Namens) bin ich einverstanden.

Ich wurde **darüber informiert, dass ich die Studie jederzeit ohne Angabe von Gründen abbrechen kann**. Ich erkläre mich somit freiwillig bereit, an der oben beschriebenen Studie teilzunehmen.

Datum

TeilnehmerIn

UntersuchungsleiterIn

A.2 Relevante Regionen bei Courtney

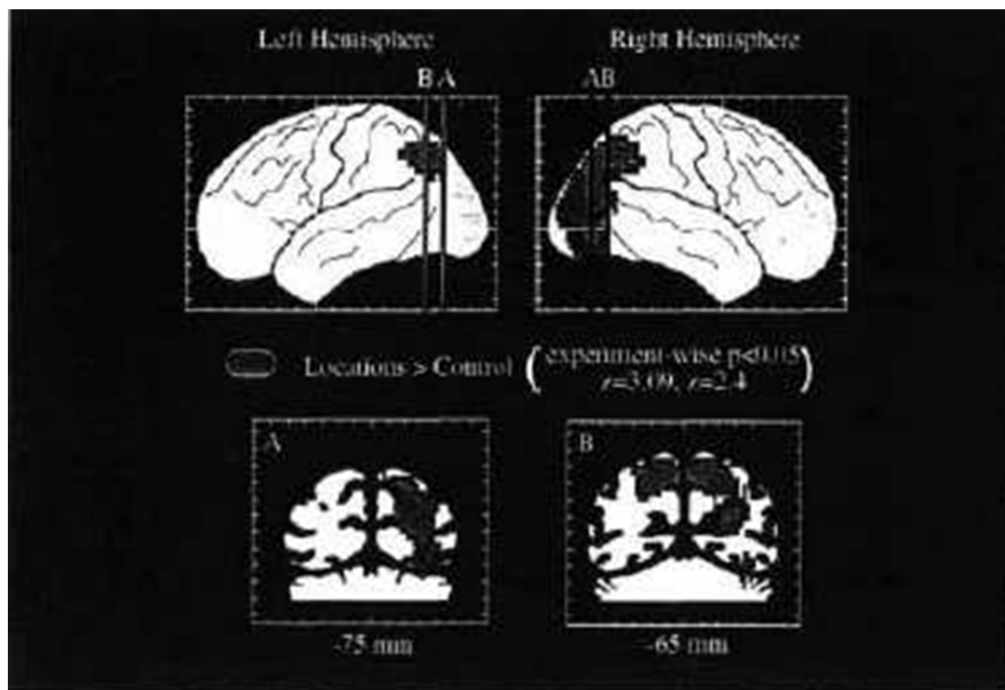


Abbildung 23: Regionen mit signifikanter Zunahme des regionalen zerebralen Blutflusses während der VWM-Aufgabe im Kontrast zur Kontrollaufgabe ([Courtney et al.1996])

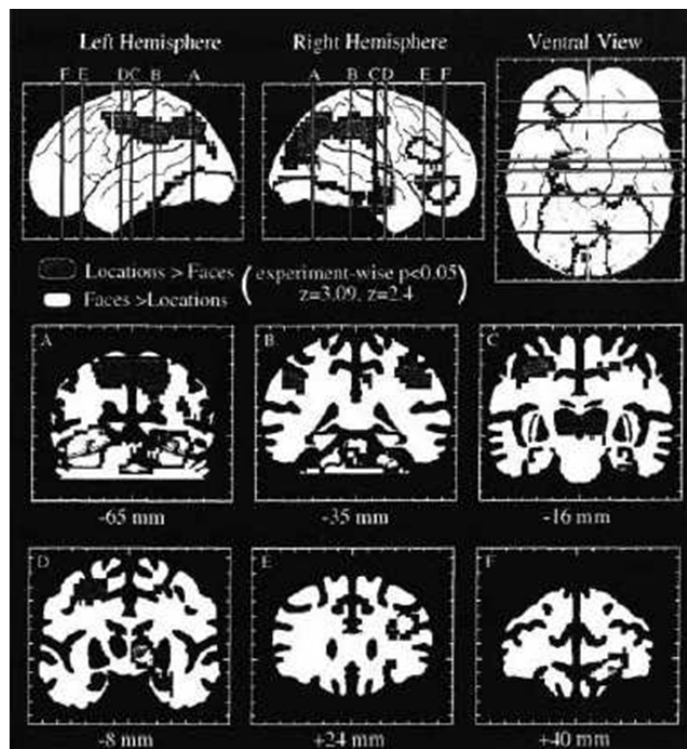


Abbildung 24: Regionen mit signifikanter Zunahme des regionalen zerebralen Blutflusses (rCBF) während der einen Arbeitsgedächtnisaufgabe im Kontrast zur anderen ([Courtney et al.1996])

Die Regionen, in denen der rCBF im *VWM* stärker zunimmt, sind schwarz dargestellt. Die Regionen, in denen der rCBF im *OWM* stärker zunimmt, sind weiß dargestellt.

A.3 funktionelle Daten der *ROIs* auf Einzelsubjektebene

OWM				VWM			
Kanal 24		Kanal 49		Kanal 14		Kanal 25	
O ₂ Hb	HHb	O ₂ Hb	HHb	O ₂ Hb	HHb	O ₂ Hb	HHb
-0,03985	-0,00421	-0,04951	0,0012	-0,00672	-0,0018	-0,02378	0,00237
0,02633	-0,00702	0,02431	-0,02518	0,05327	-0,01027	0,0808	-0,03013
-0,02231	-0,00744	-0,02646	-0,00431	0,08122	-0,00359	0,04548	-0,00008
0,07553	-0,01795	0,03775	-0,01191	-0,00948	-0,00387	0,02883	-0,01228
-0,00673	0,00228	-0,05644	-0,00623	0,02134	-0,00318	0,01905	-0,01164
0,0368	-0,00029	0,0576	-0,00397	0,06435	0,00019	0,06759	-0,00475
-0,01065	-0,00362	-0,01935	0,00268	0,01771	-0,0053	0,01356	-0,00676
0,05846	-0,02154	0,14534	-0,03957	0,09138	-0,01216	0,14892	-0,03592
0,03256	-0,00612	0,01218	0,00327	0,00122	-0,00351	-0,00391	-0,00032
0,00135	-0,00659	0,01151	-0,01843	0,02008	-0,00314	0,01657	-0,00513
0,05727	0,00054	0,09226	-0,0196	0,0598	-0,00237	0,07005	-0,00347
0,05022	-0,00619	0,04847	-0,01115	0,03038	-0,00658	0,06558	-0,00421
-0,03258	-0,00063	0,03662	-0,00364	0,03068	-0,00266	0,02466	0,0007
0,02722	-0,01193	0,08438	-0,02393	0,01681	-0,00374	0,02463	-0,01281

Abbildung 25: T-Werte in den *ROIs* der gesunden Kontrollen

OWM				VWM			
Kanal 24		Kanal 49		Kanal 14		Kanal 25	
O ₂ Hb	HHb	O ₂ Hb	HHb	O ₂ Hb	HHb	O ₂ Hb	HHb
0,02754	-0,00498	0,01904	-0,00161	0,0213	-0,00499	0,03552	-0,00832
0,02101	-0,00549	0,01184	0,00289	0,02916	-0,00051	0,01433	-0,00102
0,00567	-0,00138	0,01659	-0,00753	-0,00204	-0,00115	-0,01085	0,00197
0,00596	-0,00313	0,00835	0,00037	-0,00336	0,0007	-0,00057	-0,00014
-0,08511	-0,00181	-0,10868	0,00862	-0,04744	-0,00794	-0,0684	-0,00333
-0,04769	-0,01078	0,02464	-0,01906	-0,0389	-0,01911	-0,03127	-0,02464
0,00281	-0,00818	-0,02821	0,00669	-0,00413	0,00309	-0,00295	0,00244
0,04474	-0,02486	-0,06667	0,0474	-0,0216	-0,00203	-0,01705	-0,00054
-0,00078	0,00003	-0,04495	0,00289	-0,01572	0,00123	-0,0175	0,00291
0,02396	-0,00907	-0,01278	0,0048	0,00427	-0,00019	0,01014	-0,0052
-0,03219	0,01025	-0,00514	0,0031	0,01853	-0,00125	0,01976	0,00151
0,00911	-0,00052	-0,00105	0,00239	-0,00731	-0,0025	-0,00403	-0,00537
0,0106	0,00148	-0,03995	-0,00404	-0,01629	0,00634	-0,01071	0,00156
-0,00799	-0,00137	0,01219	0,00082	0,0014	-0,00151	0,00906	-0,00244

Abbildung 26: T-Werte in den *ROIs* der bipolaren Patienten

B Danksagung

Ich danke Prof. Dr. Andreas J. Fallgatter für die Möglichkeit zur Promotion, die fachliche und organisatorische Supervision sowie das motivierende Arbeitsklima in seiner Forschungsgruppe. Mein Dank gilt insbesondere meinem Betreuer, Dr. Martin Scheckmann, der mich in den letzten Jahren vieles gelehrt, mich gefordert und unterstützt hat. Besonders möchte ich mich für die statistische Nachhilfe, sein Engagement in der Rekrutierung der Patienten, die guten fachlichen Diskussionen und seine freundschaftliche Art bedanken. Ein herzliches Dankeschön auch an die Menschen, die als Versuchspersonen freiwillig an der Studie teilgenommen haben und dadurch meine Arbeit erst möglich gemacht haben. Meinen Eltern danke ich dafür, dass sie einfach die besten Eltern sind. Meiner Schwester, Steffi und Steffen danke ich dafür, dass sie immer für mich da sind. An meine Freunde: Vielen Dank für eure Hilfe und schön, dass es euch gibt.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Anschrift Stefanie Beck
Wulffstr. 7
12165 Berlin

Geboren 14.06.1983 in Bad Brückenau

Staatsangehörigkeit deutsch

berufliche Tätigkeit

ab 01/10 Assistenzärztin in der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin, Charité, Campus Benjamin Franklin, Berlin

Schulbildung

09/93-06/02 Franz-Miltenberger-Gymnasium Bad Brückenau

Studium

10/2002- 03/2004 Spanisch, Magister, Julius-Maximilians-Universität Würzburg

04/2003-06/2009 Humanmedizin, Staatsexamen, Julius-Maximilians-Universität Würzburg, Abschlussnote: sehr gut

06/2009 Approbation

Promotion

02/2008-08/2010 Visuelles Arbeitsgedächtnis bei Patienten mit bipolarer Störung - eine Untersuchung mit funktioneller Nah-Infrarot Spektroskopie
Arbeitsgruppe Prof. Dr. Fallgatter, Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie Universität Würzburg

Oberleichtersbach, 3. August 2010