



**Identifikation kognitiver Subgruppen bei der bipolaren Störung und  
Evaluation eines kognitiven Remediationsprogramms**

**Identification of cognitive subgroups in bipolar disorder  
and evaluation of a cognitive remediation program**

Dissertation zur Erlangung des naturwissenschaftlichen Doktorgrades  
der Graduate School of Life Sciences,  
Julius-Maximilians-Universität Würzburg,  
Klasse Neurowissenschaften

vorgelegt von

**Julia Volkert**

aus

Tauberbischofsheim

**Würzburg, 2015**

**Eingereicht am:** .....  
Bürostempel

**Mitglieder des Promotionskomitees:**

**Vorsitzender: Prof. Michael Sendtner**

**1. Betreuer: Prof. Dr. med. A. Reif**

**2. Betreuer: Prof. Dr. P. Pauli**

**3. Betreuer: Prof. Dr. med. J. Deckert**

**Tag des Promotionskolloquiums:** .....

**Doktorurkunde ausgehändigt am:** .....

# Inhaltsverzeichnis

0. <b>Zusammenfassung</b> .....	1
1. <b>Einleitung</b> .....	5
2. <b>Theoretischer Hintergrund</b> .....	7
2.1. Bipolare Störung .....	7
2.2. Kognitive Defizite bei der bipolaren Störung .....	9
2.2.1. Bedeutung der Kognition bei der bipolaren Störung .....	9
2.2.2. Kognitive Defizite während akuter Krankheitsphasen.....	9
2.2.3. Kognitive Defizite bei remittierten bipolaren Patienten .....	11
2.2.4. Moderatorvariablen von kognitiven Defiziten .....	12
2.2.5. Kognitive Defizite als Endophänotyp .....	15
2.3. Auswirkungen kognitiver Defizite auf das psychosoziale Funktionsniveau .....	17
2.4. Behandlungsmöglichkeiten kognitiver Störungen .....	18
2.4.1. Medikamentöse Therapieoptionen .....	18
2.4.2. Psychologische Therapieoptionen: Kognitive Remediation .....	18
2.4.2.1. Kognitive Remediation bei der schizophrenen Störung .....	19
2.4.2.2. Kognitive Remediation bei der bipolaren Störung .....	20
3. <b>Fragestellung und Hypothesen</b> .....	22
4. <b>Methoden</b> .....	24
4.1. Stichprobe.....	24
4.2. Ein- und Ausschlusskriterien .....	26
4.3. Versuchsplan .....	27
4.4. Messinstrumente.....	28
4.4.1. Affektive Symptomatik und momentanes Befinden .....	28
4.4.2. Personen- und krankheitsrelevante Variablen.....	29
4.4.2.1. Klinische Charakteristika der Patienten.....	29
4.4.2.2. Psychosoziales Funktionsniveau.....	29
4.4.2.3. Subjektive Lebensqualität .....	30
4.4.2.4. Subjektive kognitive Defizite .....	30

4.4.3.	Messung der kognitiven Leistungsfähigkeit .....	31
4.4.3.1.	Messung der intellektuellen Fähigkeiten .....	31
4.4.3.2.	Neuropsychologische Messung .....	31
4.4.3.2.1.	Beschreibung der Testbatterie .....	31
4.4.3.2.2.	Erfassung der Aufmerksamkeit .....	32
4.4.3.2.3.	Erfassung der Gedächtnisfunktionen .....	33
4.4.3.2.4.	Erfassung der exekutiven Funktionen .....	33
4.4.4.	Bildgebendes Verfahren: funktionelle Nahinfrarot-Spektroskopie.....	36
4.5.	Durchführung und Ablauf der Studie .....	39
4.5.1.	Durchführung der Testungen .....	39
4.5.2.	Durchführung des kognitiven Remediationsprogramms.....	40
4.5.2.1.	Einschluss von Patienten.....	40
4.5.2.2.	Inhalte und Umsetzung des Skillstrainings.....	40
4.5.2.3.	Aufbau des computerbasierten kognitiven Trainings .....	42
4.6.	Statistische Auswertung .....	43
<b>5.</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>46</b>
5.1.	Ergebnisse Teil I (Akutmessungen) .....	46
5.1.1.	Stichprobenmerkmale.....	46
5.1.2.	Drop-Out Analyse .....	47
5.1.3.	Vergleich der kognitiven Testleistung zwischen akut kranken bipolaren Patienten und Kontrollen (T1).....	48
5.1.4.	Vergleich der kognitiven Testleistung zwischen remittierten bipolaren Patienten und Kontrollen (T2) .....	49
5.1.5.	Veränderung der kognitiven Testleistung von T1 zu T2.....	51
5.1.6.	Überprüfung der Test-Retest-Reliabilität.....	52
5.1.7.	Zusammenhang zwischen kognitiver Leistung und klinischen Charakteristika	52
5.2.	Ergebnisse Teil II (Identifikation kognitiver Subgruppen) .....	55
5.2.1.	Stichprobenmerkmale.....	55
5.2.2.	Vergleich der kognitiven Testleistung zwischen euthymen bipolaren Patienten und Kontrollpersonen.....	56
5.2.3.	Identifikation einer kognitiven Defizit vs. Nondefizit Subgruppe.....	57
5.2.4.	Unterschiede in demographischen und klinischen Variablen zwischen der Defizit- und Nondefizitgruppe .....	58
5.2.5.	Klinische Prädiktoren der kognitiven Testleistung .....	60

5.2.6.	Funktionsniveau der bipolaren Patienten .....	61
5.2.6.1.	Funktionsniveau, Lebensqualität und subjektive kognitive Defizite .....	61
5.2.6.2.	Zusammenhang zwischen der Testleistung und dem Funktionsniveau .....	62
5.3.	Ergebnisse Teil III (Kognitive Remediation) .....	64
5.3.1.	Effekte des KR-Programms bei bipolaren Patienten .....	64
5.3.1.1.	Stichprobenmerkmale der bipolaren Trainings- und Kontrollgruppe .....	64
5.3.1.2.	Veränderung der Testleistung (Prä-Post) bei den bipolaren Patienten (Trainingsgruppe vs. Kontrollgruppe) .....	65
5.3.1.3.	Veränderung der Symptomatik und des Funktionsniveau (Prä-Post) bei den bipolaren Patienten (Training vs. Kontrollen) .....	68
5.3.2.	Effekte des KR-Programms bei unipolar depressiven Patienten .....	70
5.3.2.1.	Stichprobenmerkmale der unipolar depressiven Trainingsgruppe .....	70
5.3.2.2.	Veränderung der Testleistung (Prä-Post) bei den beiden Trainingsgruppen (bipolar vs. unipolar) .....	71
5.3.2.3.	Veränderung der Stimmung und des Funktionsniveau (Prä-Post) bei der unipolar depressiven Trainingsgruppe .....	73
5.3.3.	Effektstärken des KR-Programms .....	74
5.3.4.	Präfrontale Hirnaktivität vor und nach dem Training .....	75
5.3.4.1.	Verhaltensdaten: Reaktionszeiten in der CogShift-Aufgabe .....	75
5.3.4.2.	Verhaltensdaten: Fehlerzahlen in der CogShift-Aufgabe .....	76
5.3.4.3.	Bildgebungsdaten (fNIRS) .....	78
<b>6.</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>81</b>
6.1.	Teil I der Studie: Akutmessungen .....	81
6.1.1.	Zusammenfassung der Ergebnisse Teil I .....	81
6.1.2.	Unterschiede in der kognitiven Leistungsfähigkeit zwischen akut depressiven und (hypo-) manischen Patienten .....	81
6.1.3.	Veränderung der kognitiven Leistungsfähigkeit in der Remission .....	83
6.2.	Teil II der Studie: Identifikation kognitiver Subgruppen .....	85
6.2.1.	Zusammenfassung der Ergebnisse Teil II .....	85
6.2.2.	Moderatorvariablen der kognitiven Leistungsfähigkeit bipolarer Patienten .....	86
6.2.2.1.	Schlafstörungen und kognitive Defizite .....	86
6.2.2.2.	Subdepressive Symptome und kognitive Störungen .....	87
6.2.2.3.	Ein affektives Residuum bei der bipolaren Störung? .....	89
6.2.2.4.	Komorbide Störungen und kognitive Defizite .....	90

6.2.2.5.	Einfluss der medikamentösen Behandlung auf die kognitiven Leistungen	93
6.2.2.6.	Exekutive Funktionen als Trait-Merkmale der bipolaren Störung?	94
6.2.3.	Psychosoziale Folgen von kognitiven Störungen und Residualsymptomen	95
6.3.	Teil III der Studie: Kognitives Remediationsprogramm	97
6.3.1.	Zusammenfassung der Ergebnisse Teil III	97
6.3.2.	Verbesserung der neuropsychologischen Leistungen	97
6.3.3.	Veränderung des psychosozialen Funktionsniveaus	98
6.3.4.	Verbesserung subdepressiver Symptome	98
6.3.5.	Neurobiologische Veränderungen	100
6.4.	Interpretationseinschränkungen	102
6.4.1.	Limitationen Teil I (Akutmessungen)	102
6.4.2.	Limitationen Teil II (Identifikation kognitiver Subgruppen)	103
6.4.3.	Limitationen Teil III (KR-Programm)	103
6.5.	Schlussfolgerungen und Ausblick	105
7.	<b>Literaturverzeichnis</b>	106
8.	<b>Anhang</b>	121

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1.</b> Übersicht über die neuropsychologische Testbatterie .....	32
<b>Tabelle 2.</b> Demographische und klinische Variablen der akut depressiven, (hypo-) manischen bipolaren Patienten und der gesunden Kontrollen .....	46
<b>Tabelle 3.</b> Stimmungsratings und Medikation der depressiven und (hypo-) manischen bipolaren Patienten zu T1 (akut) und T2 ( euthym) .....	47
<b>Tabelle 4.</b> Gruppenvergleich der Testleistung (T1) der akut depressiven, (hypo-) manischen bipolaren Patienten und der gesunden Kontrollen .....	49
<b>Tabelle 5.</b> Gruppenvergleich der kognitiven Testleistung (T2) der euthymen bipolaren Patienten und der gesunden Kontrollen .....	50
<b>Tabelle 6.</b> Darstellung der unterdurchschnittlichen Testmaße .....	50
<b>Tabelle 7.</b> Veränderung (T1 zu T2) der kognitiven Leistung der depressiven, (hypo-) manischen bipolaren Patienten und der gesunden Kontrollen .....	51
<b>Tabelle 8.</b> Zusammenhang ( $r_{\text{partial}}$ ) zwischen klinischen Variablen der euthymen bipolaren Patienten und der Testleistung (T2) .....	54
<b>Tabelle 9.</b> Demographische Variablen der bipolaren Patienten und der Kontrollen.....	56
<b>Tabelle 10.</b> Vergleich der kognitiven Leistung der bipolaren Patienten und der Kontrollen..	57
<b>Tabelle 11.</b> Anzahl der klinisch auffälligen Testbefunde bipolare Patienten vs. Kontrollen..	58
<b>Tabelle 12.</b> Charakteristika der kognitiven Defizit- vs. Nondefizit-Subgruppe der bipolaren Patienten .....	59
<b>Tabelle 13.</b> Regressionsanalyse bei den bipolaren Patienten .....	61
<b>Tabelle 14.</b> Unterschiede im psychosozialen Funktionsniveau, der Lebensqualität und der subjektiv wahrgenommenen kognitiven Defizite zwischen der kognitiven Defizit- vs. Nondefizit- Subgruppe .....	62
<b>Tabelle 15.</b> Vergleich der demographischen und klinischen Variablen der bipolaren Trainingsgruppe und der bipolaren Kontrollgruppe.....	65
<b>Tabelle 16.</b> Vergleich der Testleistung (Prä-Post) der bipolaren Trainingsgruppe und Kontrollgruppe .....	67
<b>Tabelle 17.</b> Vergleich der Veränderung der Stimmung und des Funktionsniveaus (Prä-Post) bei der Trainingsgruppe und der Kontrollgruppe.....	69

<b>Tabelle 18.</b> Vergleich der demographischen und klinischen Variablen der bipolaren Trainingsgruppe und der unipolar depressiven Trainingsgruppe.....	70
<b>Tabelle 19.</b> Veränderung der Testleistung (Prä-Post) bei den beiden Trainingsgruppen (bipolare vs. unipolare Patienten).....	72
<b>Tabelle 20.</b> Veränderung der Stimmung und des Funktionsniveaus (Prä-Post) bei der unipolar depressiven Trainingsgruppe.....	73
<b>Tabelle A1.</b> Unterschiede zwischen akut kranken bipolaren Patienten und Kontrollen zu T1 .....	123
<b>Tabelle A2.</b> Wilcoxon-U- Tests für die Unterschiede zwischen den Prä- und Post-Messungen bei der bipolaren Trainingsgruppe und der bipolaren Kontrollgruppe .....	124
<b>Tabelle A3.</b> Mann-Whitney-U- Tests für die Unterschiede zwischen der bipolaren Trainingsgruppe und der bipolaren Kontrollgruppe vor und nach dem Training .....	124
<b>Tabelle A4.</b> Wilcoxon-U- Tests für die Unterschiede zwischen der Prä- und Post-Messungen bei der unipolaren Trainingsgruppe .....	125
<b>Tabelle A5.</b> Mann-Whitney-U- Tests für die Unterschiede zwischen der bipolaren und unipolaren Trainingsgruppe vor und nach dem Training.....	125
<b>Tabelle A6.</b> Unterschiede zwischen den Prä- und Post-Messungen (CogShift- Reaktionszeiten und Fehlerzahlen) bei der bipolaren und unipolaren Trainingsgruppe und der bipolaren Kontrollgruppe .....	126
<b>Tabelle A7.</b> Unterschiede zwischen der bipolaren und unipolaren Trainingsgruppe und der bipolaren Trainings- und Kontrollgruppe in der CogShift- Aufgabe (Prä- Post) .....	126
<b>Tabelle A8.</b> Ergebnisse der 2x2x2 Varianzanalyse im oxygenierten Hämoglobin während der CogShift-Aufgabe .....	126

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1.</b> Teilnehmerzahlen des kognitiven Remediationsprogramms .....	25
<b>Abbildung 2.</b> Darstellung der Messzeitpunkte.....	27
<b>Abbildung 3.</b> Messmethode der funktionellen Nahinfrarot-Spektroskopie .....	36
<b>Abbildung 4.</b> Hämodynamische Reaktion des oxygenierten und deoxygenierten Bluts mit dem Peak nach 6-8 sec .....	37
<b>Abbildung 5.</b> Veränderung der Testleistung Prä-Post (Effektstärken) der bipolaren/ unipolaren Trainingsgruppe und der bipolaren Kontrollgruppe .....	74
<b>Abbildung 6.</b> Vergleich der Reaktionszeiten (ms) der bipolaren und unipolaren Trainingsgruppe und der bipolaren Kontrollgruppe in der CogShift Aufgabe (Bedingung shift vs. no-shift vor und nach dem Training).....	76
<b>Abbildung 7.</b> Vergleich der Fehlerzahlen der bipolaren und unipolaren Trainingsgruppe und der bipolaren Kontrollgruppe in der CogShift Aufgabe (Bedingung shift vs. no-shift vor und nach dem Training) .....	77
<b>Abbildung 8.</b> Darstellung der gemittelten Aktivierung in der zuvor definierten Region of Interest: Veränderungen des oxygenierten Hämoglobins (O <sub>2</sub> Hb) während der Bedingungen (shift vs. no-shift) der CogShift Aufgabe (Fehlerbalken bezeichnen die Standardabweichung des Mittelwerts).....	78
<b>Abbildung 9.</b> Gemittelter Zeitverlauf des oxygenierten Hämoglobins [O <sub>2</sub> Hb] im Kanal 25 vor (links) und nach dem Training (rechts) bei den drei Gruppen. ....	79
<b>Abbildung 10.</b> fNIRS- Aktivierungsmaps der drei Gruppen in der shift-Bedingung der CogShift- Aufgabe vor und nach dem Training.....	80

# Abkürzungsverzeichnis

ADHS	Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitätsstörung
ANOVA	Varianzanalyse
BDI-II	Beck-Depressionsinventar, Version 2
BP	Bipolare Patienten
CVLT	California Verbal Learning Test
DGBS	Deutsche Gesellschaft für bipolare Störungen e.V.
DSM-V	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5. Edition
EKT	Elektrokonvulsionstherapie
FGA	First Generation Antipsychotika
FLEI	Fragebogen zur geistigen Leistungsfähigkeit
fNIRS	Funktionelle Nahinfrarotspektroskopie
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
GAF	Global Assessment of Functioning Scale
ICD-10	Internationale statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
KG	Kontrollgruppe
KR	Kognitive Remediation (kognitives Trainingsprogramm)
MADRS	Montgomery-Asperg Depression Rating Scale
Mini-ICF	Rating für Aktivitäts- und Partizipationsstörungen
MS	Mood Stabilizer (stimmungsstabilisierende Medikation)
MWT-B	Mehrfach-Wahl-Wortschatz-Test
BP-NOS	Bipolar Subtyp- Not otherwise specified
PANAS	Positive and Negative Affect Scale
REM-Schlaf	Rapid-Eye-Movement
RT	Reaktionszeit
RWT	Regensburger Wortflüssigkeitstest
SGA	Second Generation Antipsychotika
TAP	Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung
TOL	Tower of London
UP	Unipolar depressive Patienten
WHO	World Health Organization
WHOQL-BREF	Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität

## 0. Zusammenfassung

Die bipolare Störung ist eine psychische Erkrankung, die sich durch wiederkehrende depressive und (hypo-) manische Phasen auszeichnet. Neben Stimmungsschwankungen leiden viele Patienten unter kognitiven Beeinträchtigungen, die nicht nur während akuter Episoden, sondern auch in der Remission, d.h. in euthymer Stimmungslage persistieren. Die vorliegende Arbeit beschäftigte sich mit den klinischen Korrelaten von kognitiven Defiziten und der Effektivität eines kognitiven Trainings bei bipolaren Patienten (BP). In der ersten Teilstudie wurde untersucht, wie sich die kognitive Leistung der Patienten von der akuten Phase bis zur Remission verändert. Dazu wurden 55 akut depressive und (hypo-) manische BP und 55 gesunde Kontrollpersonen wiederholt mit einer neuropsychologischen Testbatterie untersucht. 29 Patienten konnten nach mindestens 3-monatiger Remission erneut getestet werden. Die Ergebnisse zeigen, dass die akut kranken BP domänenübergreifend kognitive Störungen im Vergleich zu gesunden Kontrollen aufweisen, wobei die depressiven Patienten eher in der Verarbeitungsgeschwindigkeit, der Aufmerksamkeit und dem Gedächtnis beeinträchtigt waren. Die akut manischen Patienten hatten hingegen auffällige Defizite in den exekutiven Funktionen. Die Performanz der BP besserte sich zwar in der Remission, es waren aber weiterhin im Vergleich zu den Kontrollen Defizite in der psychomotorischen Geschwindigkeit, dem Arbeitsgedächtnis und dem verbalen Gedächtnis festzustellen. Es zeigte sich außerdem, dass die Verarbeitungsgeschwindigkeit, die Aufmerksamkeit und das verbale Gedächtnis in Zusammenhang mit subdepressiven Symptomen und Schlafstörungen standen, wohingegen die exekutiven Testmaße nicht mit diesen „State“-Faktoren assoziiert waren. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass die exekutiven Funktionen als Trait-Merkmale der bipolaren Störung in Frage kommen, wohingegen Aufmerksamkeit und Gedächtnis durch das Vorliegen von Residualsymptomen beeinträchtigt sind.

Ziel des zweiten Teils dieser Arbeit war es, eine kognitive Defizit- vs. Nondefizit Subgruppe innerhalb der BP zu identifizieren, um herauszufinden welche soziodemographischen oder krankheitsrelevanten Charakteristika mit kognitiven Störungen in Zusammenhang stehen. Dazu wurde die neuropsychologische Testleistung von 79 euthymen BP und 70 gesunden Kontrollen verglichen. Es zeigte sich erwartungsgemäß, dass die BP in der psychomotorischen Geschwindigkeit, der Aufmerksamkeit, dem Arbeitsgedächtnis, dem verbalen Gedächtnis, der Wortflüssigkeit und dem problemlösenden Denken trotz stabiler Remission signifikant schlechtere Leistungen erbrachten als die gesunden Kontrollen. Im Anschluss wurde die bipolare Stichprobe anhand ihrer Testleistung in eine Defizit- und eine Nondefizit Gruppe aufgeteilt. Die Ergebnisse zeigen, dass 54% der BP in allen Tests eine völlig normgerechte Leistung erbrachten. Die Studie bestätigte demnach, dass nicht alle Patienten kognitive Defizite aufweisen, sondern Subgruppen bestehen, die sich in verschiedenen Variablen voneinander unterscheiden: Die Defizit-Subgruppe berichtete signifikant mehr subdepressive Symptome und es lagen häufiger persistierenden Schlafstörungen und die Diagnose einer komorbiden Erkrankung vor (Angststörung, ADHS und Migräne). Zudem zeigte sich ein Zusammenhang zwischen

Polypharmazie und kognitiven Defiziten. Diese Ergebnisse demonstrieren, dass ein Teil der kognitiven Störungen bei BP durch eine nicht vollständige Remission und sekundäre Symptome bedingt sind. Es ergab sich keine Assoziation zwischen kognitiver Leistung und krankheitsrelevanten Variablen, wie z.B. Anzahl der Phasen, Bipolar-Subtyp oder Ersterkrankungsalter. Diese Daten widersprechen zwar nicht der Hypothese, dass kognitive Störungen durch neurodegenerative Prozesse bedingt sind, sie weisen jedoch darauf hin, dass bei der bipolaren Störung häufig Residualsymptome vorliegen, welche im Rahmen von Studie als auch bei der therapeutischen Arbeit stärker als bisher berücksichtigt werden müssen.

In beiden Teilstudien zeigte sich zudem, dass kognitive Störungen mit einem reduzierten psychosozialen Funktionsniveaus in Verbindung stehen. Dieses Ergebnis steht in Einklang mit bisherigen Untersuchungen, die berichten, dass Patienten mit kognitiven Defiziten soziale und berufliche Einschränkungen aufweisen, die wiederum mit einem schlechteren Krankheitsverlauf assoziiert ist. Aufgrund dessen wurde von einigen Autoren vorgeschlagen, mit Hilfe spezieller Interventionen wie der kognitiven Remediation (KR) die geistigen Funktionen zu rehabilitieren. In der vorliegenden Interventionsstudie wurde deshalb der Frage nachgegangen, ob die neurokognitive Leistungsfähigkeit und das psychosoziale Funktionsniveau der bipolaren Stichprobe durch KR verbessert werden kann. Zudem sollte untersucht werden, inwiefern kognitives Training zu Veränderungen der präfrontalen Hirnaktivität führt. Dafür wurde vor und nach dem Training eine Messung mit der Methode der funktionellen Nahinfrarotspektroskopie (fNIRS) durchgeführt. Das 3-monatige KR-Programm bestand aus einem computerisierten kognitiven Training und der Vermittlung von kognitiven Skills im Rahmen von 12-wöchentlichen Gruppensitzungen. Im Anschluss an das Training wurden die Teilnehmer (26 bipolare und als Vergleichsgruppe 13 unipolare Patienten) im Rahmen einer Post-Messung wiederholt untersucht. Zudem wurde zum Vergleich eine Kontrollgruppe von 10 BP im Abstand von 3 Monaten untersucht, die keine Intervention, sondern die Standardbehandlung erhielt. Aufgrund zahlreicher Drop-Outs konnten am Ende des Erhebungszeitraums die Daten von 16 bipolaren und 10 unipolar depressiven Patienten ausgewertet werden. Die Trainingsteilnehmer erbrachten im Gegensatz zu der Kontrollgruppe signifikante Leistungssteigerungen in den Tests zur Erfassung der psychomotorischen Geschwindigkeit, dem Arbeitsgedächtnisses, dem verbalen Gedächtnis und dem problemlösenden Denken. Zudem zeigte sich nach dem Training eine Verbesserung des psychosozialen Funktionsniveaus und eine Reduktion der subdepressiven Symptomatik. Eine Veränderung der präfrontalen Hirnaktivierung konnte jedoch nicht verifiziert werden. Die Ergebnisse lassen demnach schlussfolgern, dass Patienten mit affektiven Störungen von einem kognitiven Training profitieren, wobei die damit einhergehenden funktionalen Veränderungen der Hirnaktivität in Studien mit größeren Stichproben untersucht werden müssen.

---

## Abstract

Bipolar disorder is a recurrent and highly disabling affective disorder characterized by mood instability as well as cognitive disturbances. Considerable evidence has demonstrated that neuropsychological deficits are prevalent both during acute episodes and euthymia. Recent studies verified cognitive impairments during euthymia with deficits up to one standard deviation below average in psychomotor speed, attention, working memory, long term memory and executive functioning. Up to now, the mechanisms behind why some bipolar patients (BP) do not reach their former level of cognitive performance and psychosocial functioning while others remit completely, are not understood. In the first part of this doctoral thesis a longitudinal study was conducted which aimed to characterize changes in cognitive functioning from acute illness to remission in BP. For this purpose, 55 acutely admitted BP (35 depressed, 20 hypo-/ manic) and 55 healthy controls (HC) were tested with an extended neuropsychological test battery (attention, working memory, verbal memory and executive functioning). The measurement was repeated after three month of remission in 29 BP and 55 controls. The results showed global impairments in acutely admitted BP compared to HC. In particular, depressed patients showed a characteristic psychomotor slowing while (hypo-) manic patients had severe deficits in working memory and frontal-executive functions. During remission, cognitive functions in BP partially recovered while psychomotor speed, working memory and verbal memory were still impaired. Furthermore, it was shown that “state” factors such as subclinical symptoms and persisting sleep disorder were significantly associated with speed, attention and verbal memory. In contrast, working memory was correlated with psychotic symptoms (life time), indicating this cognitive domain as trait-related. Therefore, the results of this study indicate that residual symptoms could be potential confounders in studies on cognition and the search for cognitive endophenotypes in BD. However, to clarify trait vs. disease process effects in cognition in BD, more studies with a prospective design are needed.

The second study of the present thesis aimed to identify a “cognitive deficit vs. non-deficit” subgroup within BD to find clinical correlates of cognitive impairments. Therefore, the neuropsychological test performance of 79 euthymic outpatients (BD-I and II) was compared to 70 matched, healthy controls. As expected, the sample of euthymic BP performed significantly worse than controls in psychomotor speed, divided attention, working memory, verbal memory, word fluency and problem solving. However, 54 % of the patients did not have any neurocognitive deficits at all, and whether or not a patient belonged to the non-deficit group was not influenced by disease severity (e.g. number of previous episodes, duration of illness, age of onset or bipolar subtype). Instead, our results demonstrated that patients suffering from persistent sleep disturbances and sub-threshold depressive symptomatology show more severe cognitive dysfunctions. In addition, comorbid disorders like anxiety, ADHD and migraine were associated with cognitive deficits. Furthermore, polypharmacy seemed to have a negative influence on cognitive functioning in BP. In sum, these results suggest that a

---

major part of cognitive impairment in bipolar disorder is due to partial remission and secondary symptoms, especially sleep disorder and sub-syndromal depression. Even though our results do not disprove the idea of neurodegenerative processes in bipolar disorder, our data underscore the importance of residual symptoms. This has implications for future research and calls for the improvement of treatment options for cognitively impaired BP.

The results of both studies reported above, showed an association between cognitive deficits and low psychosocial functioning. This is in line with previous studies showing strong associations between cognitive impairment and low social or occupational functioning which has in turn negative effects on illness progression. Therefore, many researchers suggest interventions not only to improve affective symptoms, but also cognitive dysfunctions. Cognitive remediation (CR) is a new psychological treatment specifically targeting cognitive functioning and coping skills, which is commonly assessed in patients with schizophrenia. Although BP have less severe, but similar cognitive deficits compared to patients suffering from schizophrenia, there is only little evidence on the efficacy of CR programs in patients with affective disorders. In the present thesis we developed a tailored CR program to evaluate the effect on the patients' objective neuropsychological performance and everyday psychosocial functioning. Furthermore, we assessed the effect of CR on neural activity. For this purpose we applied functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) to measure frontal cortex activation prior and after CR. The CR program was composed of 12 group sessions which were conducted weekly. It consisted of a computerized training of several cognitive functions and a cognitive-skills part including mindfulness-based strategies as well as memorizing, problem solving, verbal reasoning, planning, organization in daily life and effective communication techniques. 39 bipolar und unipolar depressive patients took part in the cognitive training, however, due to several drop-outs only 26 patients could be measured again after the training. A comparable control group consisting of 10 BP was measured at baseline and follow-up after three month of treatment. Within the patient group a significant improvement of cognitive performance after cognitive training could be assessed: Compared to the control group, BP showed an improved performance in divided attention, working memory, verbal memory and problem solving after the CR program; unipolar depressive patients additionally improved in psychomotor speed and susceptibility to interference. Both bipolar and unipolar patients showed a higher psychosocial functioning and a reduction of subdepressive symptoms after the CR program. However, we did not reveal any pre-post changes in neural activity of the prefrontal cortex as measured by fNIRS. Therefore, our results demonstrate that patients with affective disorders benefit from CR with regard to mood symptoms and neurocognitive/ psychosocial functioning. However, the relation between behavioral changes and changes in functional activation following CR requires further studies.

## 1. Einleitung

Im Jahre 1899 berichtete Emil Kraepelin erstmals in seinem psychiatrischen Lehrbuch über die noch heute geltende Zweiteilung der „endogenen Psychosen“ (Kraepelin, 1899). Er prägte damit maßgeblich die diagnostische Klassifizierung psychischer Störungen. Der Psychiater teilte die Krankheitsbilder nicht nur nach der Ausprägung der Symptome ein, sondern berücksichtigte zusätzlich die Veränderung der Symptome im Laufe der Zeit und damit den Verlauf eines Krankheitsbildes.

Er unterschied zwischen:

- Dementia praecox („vorzeitig Verblödung“) mit chronischem Verlauf und schlechter Prognose
- und dem „manisch-depressivem Irresein“ mit phasenhaftem Verlauf und guter Prognose.

Mit Letzterem bezeichnete er den heutigen Begriff der bipolaren Störung, die je nach verwendeten Kriterien eine Prävalenz von bis zu 2,4% aufweist (Merikangas et al., 2007). Die bipolar-affektive Störung ist gekennzeichnet durch wiederkehrende depressive, (hypo-) manische Phasen oder Mischzustände. Die Patienten befinden sich nach Remission in mehr oder weniger langen Phasen mit euthymer, d.h. stabiler, ausgeglichener Stimmungslage. Kraepelin nahm an, dass manisch-depressive Patienten Phasen von völliger Beschwerdefreiheit erleben, wohingegen sich bei der Dementia praecox (nach heutigem Verständnis Schizophrenie) die Geistesfunktionen zunehmend verschlechtern. Die Forschung der letzten Jahrzehnte untersuchte den Langzeitverlauf der bipolaren Störung und konnte entgegen der Annahme von Kraepelin auch bei bipolaren Patienten (BP) kognitive Leistungseinbußen feststellen (Mann-Wrobel, Carreno, & Dickinson, 2011). Es zeigte sich, dass sowohl die kognitiven Defizite als auch das Hirnaktivierungsmuster bei BP vergleichbar mit den Defiziten sind, die bei Patienten mit Schizophrenie gefunden wurden (Bora, Yucel, & Pantelis, 2010; Lewandowski, Cohen, & Ongur, 2011). Allerdings scheinen die Defizite bei BP insgesamt weniger stark ausgeprägt zu sein (Vohringer et al., 2013). Auch die Patienten selbst beklagen, neben den affektiven Symptomen der Erkrankung, massive Einschränkungen der kognitiven Leistungsfähigkeit und Alltagstauglichkeit. Ein Zitat der Künstlerin Linda Logan aus Chicago, welches 2013 in einem Artikel des New York Times Magazins zum Thema Bipolare Störungen erschien, verdeutlicht die Einschränkungen durch die Erkrankung: „Word retrieval was difficult and slow. It was as if the door to whatever part of the brain that housed creativity had locked. Clarity of thought, memory, and concentration had all left me. I was slowly fading away“ (Logan, 2013).

Die Forschung zur bipolaren Störung konzentrierte sich lange Zeit auf die affektive Symptomatik der Patienten und die psychopharmakologischen Behandlungsmöglichkeiten. Dagegen sind im letzten Jahrzehnt zahlreiche Studien erschienen, die zeigen, dass kognitive Beeinträchtigungen während euthymer Phasen sehr häufig sind und mit Einschränkungen des psychosozialen Funktionsniveaus zusammenhängen (Gilbert & Marwaha, 2013). Metaanalysen berichten von mittleren

---

bis hohen Effektstärken (Arts, Jabben, Krabbendam, & van Os, 2008; Bora, Yucel, & Pantelis, 2009; Torres, Boudreau, & Yatham, 2007). In neuropsychologischen Testungen zeigen BP eine allgemeine psychomotorischen Verlangsamung, Aufmerksamkeitsstörungen, Gedächtnisdefizite (v.a. Arbeitsgedächtnis und verbales Gedächtnis) und Beeinträchtigungen der exekutiven Funktionen (Ancin, Cabranes, Santos, Sanchez-Morla, & Barabash, 2013; Burdick, Goldberg, & Harrow, 2010; Hellvin et al., 2012; Martinez-Aran et al., 2004; Ryan et al., 2012; Thompson et al., 2005). Es ist bis heute nicht geklärt, ob sich die kognitiven Auffälligkeiten bei der bipolaren Störung erst im Verlauf der Erkrankung entwickeln (Lewandowski et al., 2011) oder früh in der Entwicklung als neurobiologische Anomalitäten vorhanden sind und damit möglicherweise einen Risikofaktor für die Erkrankung darstellen (Bora et al., 2009).

In der vorliegenden Studie sollte der Frage nachgegangen werden, durch welche Charakteristika oder Krankheitsvariablen sich BP auszeichnen, die kognitive Störungen aufweisen. Dazu wurden BP in einer akuten Krankheitsphase und in Remission mit einer ausführlichen neuropsychologischen Testbatterie untersucht. Es wurde versucht, soziodemographische und klinische Variablen ausfindig zu machen, die mit dem Auftreten von kognitiven Störungen zusammenhängen. Übergeordnetes Ziel für die Zukunft ist eine optimierte Diagnosestellung und Therapie der Patienten in Bezug auf kognitive Störungen. Dies wurde im zweiten Teil der vorliegenden Arbeit umgesetzt, indem ein kognitives Remediationsprogramm für BP mit kognitiven Störungen durchgeführt wurde. Bisherige psychotherapeutische Maßnahmen und Verhaltenstrainings zielen auf die affektive Symptomatik und eine Veränderung dysfunktionaler Denk- und Verhaltensmuster ab (Meyer, 2013). Mit der kognitiven Remediation soll gezielt die kognitive Leistungsfähigkeit der BP gestärkt werden, um damit indirekt eine Verbesserung des psychosozialen Funktionsniveaus und der Lebensqualität zu erreichen. Mit Hilfe der vorliegenden Pilotstudie wurde demnach die Effektivität eines kognitiven Remediationsprogramms bei euthymen BP evaluiert.

## 2. Theoretischer Hintergrund

### 2.1. Bipolare Störung

Die bipolare Störung zeichnet sich durch Veränderungen der Stimmung, des Antrieb und der Aktivität in zwei entgegengesetzte Pole aus. Das Ersterkrankungsalter liegt im Mittel bei 22 Jahren (McElroy et al., 2001), Frauen und Männer sind gleich häufig betroffen (Wittchen, 2000). Der **Verlauf der Erkrankung und die Symptome** bzw. die Anzahl und Ausprägung der Krankheitsepisoden ist individuell sehr unterschiedlich. Während depressiver Phasen ist die Symptomatik vergleichbar mit der unipolar depressiven Erkrankung, wobei die Phasen bei BP abrupter beginnen (Hegerl et al., 2008). Die Patienten leiden über mindestens zwei Wochen durchgehend unter gedrückter Stimmung, Antriebslosigkeit und Verlust von Freude und Interesse. Weiterhin zeigen sich typischerweise Schlafstörungen, Appetitlosigkeit sowie Gefühle von Hoffnungslosigkeit und Minderwertigkeit, bis hin zu suizidalen Gedanken. Sobald ein Patient erstmals eine manische oder gemischte Episode erlebt, wird die Diagnose der bipolaren Störung nach der Internationalen Klassifikation psychischer Störungen (ICD-10; WHO, 1992) mit der Kodierung F31 gestellt. Die Manie zeigt sich in einer ungewöhnlich gehobenen Stimmung oder auch Gereiztheit, die mindestens eine Woche anhält und eine schwere Beeinträchtigung der Lebensführung darstellt. Weitere Symptome sind Antriebssteigerung, Ruhelosigkeit, Rededrang, Ideenflucht, Gedankenrasen, vermindertes Schlafbedürfnis, Verlust sozialer Hemmungen sowie eine überhöhte Selbsteinschätzung. Patienten, die voll ausgeprägte Manien aufweisen, werden als Bipolar Typ-I diagnostiziert. Liegen weniger ausgeprägte manische Symptome vor („Hypomanie“), die über mindestens vier Tage anhalten und das alltägliche Leben weniger stark beeinträchtigen, spricht man vom Bipolar Typ-II. Ca. 20% der Patienten leiden unter einem schnellen und häufigen Phasenwechsel (mindestens vier Phasen pro Jahr), was als „rapid cycling“ bezeichnet wird (Carvalho et al., 2014). Ein manisch-depressiver Mischzustand ist durch das gleichzeitige Vorhandensein von Symptomen der Depression und Manie gekennzeichnet. So kann ein Patient beispielsweise unter einer gedrückten Stimmung und Angstgefühlen leiden und gleichzeitig sehr unruhig, antriebsgesteigert und im Denken und Reden beschleunigt sein. Zusätzlich wird in den Klassifikationssystemen unterschieden, ob BP während der akuten Krankheitsphasen unter psychotischen Symptomen leiden oder nicht.

Bezüglich der **Ätiologie der bipolaren Störung** geht man derzeit von einem Vulnerabilitäts-Stress-Modell aus. Zahlreiche Familienstudien haben eine erhöhte Prävalenz der bipolaren Störung bei Angehörigen von BP aufgezeigt (Alda, 1997). Verwandte ersten Grades haben ein erhöhtes Erkrankungsrisiko von 40 %, bei eineiigen Zwillingen liegt das Lebenszeitrisiko bei 70 % (Muller-Oerlinghausen, Berghofer, & Bauer, 2002). Die Ergebnisse genomweiter Assoziationsstudien ergaben einige vielversprechende Kandidatengene (Domschke & Reif, 2012). Bisher gibt es allerdings nur wenig konkrete Gen-Loci, die die Vulnerabilität für die bipolare Störung in einem nur geringen Maß

erhöhen. Trotzdem wird davon ausgegangen, dass eine genetische (und/ oder erworbene) Disposition vorliegt, die sich in neurobiologischen Veränderungen der Emotionsregulation sowie einer Dysregulation der Neurotransmitter Serotonin, Noradrenalin und Dopamin manifestiert (Strakowski et al., 2012). Bildgebende Studien der letzten Jahren zeigen zudem ein normabweichendes neurobiologisches Aktivierungsmuster bei BP (Benabarre et al., 2005; Grunze, Meisenzahl, & Grunze, 2013). Insbesondere die neuronalen Netzwerke, die in der Emotionsregulation beteiligt sind, zeigen strukturelle und funktionelle Auffälligkeiten (Adler, DelBello, & Strakowski, 2006; Wessa, Kanske, & Linke, 2014). Es wird angenommen, dass eine reduzierte Konnektivität zwischen ventral-präfrontalen Netzwerken, den limbischen Regionen und der Amygdala vorliegt. Dysregulation der limbischen Regionen führen schließlich zu einem Ungleichgewicht der Homöostase und zur Symptomatik mit Stimmungslabilität und Verhaltensänderungen (Strakowski et al., 2012). Weiterhin zeigt sich bei BP eine erhöhte Aktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HHN-Achse), die bei der Steuerung von Stressreaktionen beteiligt ist (Manji & Lenox, 2000). In Interaktion mit biologischen Faktoren spielen psychosoziale Belastungsfaktoren als Triggerfaktoren eine wichtige Rolle. Stress, zwischenmenschliche Konflikte, belastende Lebensereignisse sowie Alkohol- oder Drogenmissbrauch spielen beim Ausbruch der Erkrankung und bei späteren Rezidiven eine wichtige Rolle.

In der **Behandlung der bipolaren Störung** versucht man Rezidiven entgegenzusteuern, sodass sich die Patienten möglichst lange stabil in phasenfreien Intervallen befinden. Dafür wird nach der antidepressiven oder antimanischen Behandlung in der Akutphase im Sinne einer Rückfallprophylaxe eine medikamentöse Erhaltungstherapie fortgesetzt (Pfennig et al., 2012). Klassische stimmungsstabilisierende Medikamente sind Lithium, Valproat, Lamotrigin und Carbamazepin. Weiterhin können Antipsychotika wie z.B. Quetiapin zur Phasenprophylaxe eingesetzt werden (Pfennig et al., 2012). Weitere wichtige Bausteine der Therapie sind Psychoedukation, Psychotherapie und möglicherweise die Unterstützung durch SozialarbeiterInnen. Ziel dieser Therapien ist ein verbesserter Umgang mit der Erkrankung, eine Rückfallprophylaxe sowie eine Verbesserung der Lebensqualität (Meyer, 2013). Ziel ist es, den Patienten Strategien an die Hand zu geben, um künftige Episoden zu verhindern oder zumindest reduzieren zu können. Weiterhin werden individuelle Problembereiche oder komorbide Störungen des Patienten bearbeitet. Häufige komorbide psychische Erkrankungen sind Alkoholmissbrauch oder -abhängigkeit (29%) (Cerullo & Strakowski, 2007), Angststörungen (21%) (Chen & Dilsaver, 1995b), Zwangsstörungen (21%) (Chen & Dilsaver, 1995a) und Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS; 9.5%) (Nierenberg et al., 2005).

## **2.2. Kognitive Defizite bei der bipolaren Störung**

### **2.2.1. Bedeutung der Kognition bei der bipolaren Störung**

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit kognitiven Störungen und ihren Krankheitskorrelaten im Rahmen der bipolaren Störung. Der Terminus „Kognition“ ist ein Sammelbegriff für die geistigen Fähigkeiten und umfasst die Domänen Gedächtnis, Wahrnehmung, Bewusstsein, Aufmerksamkeit, Wissensrepräsentation und Sprache (Funke, 2006). Obwohl kognitive Defizite bei BP sehr häufig sind, sind sie nicht als diagnostisches Merkmal der bipolaren Störung im europäischen ICD-10 oder dem neu erschienenen DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) der Amerikanischen Psychiatrischen Assoziation verankert (APA, 2013). Allerdings wurde im Vorfeld der Ausarbeitung des DSM-5 von vielen Wissenschaftlern gefordert, kognitive Defizite als „Disease Specifier“ einzuführen (Colom & Vieta, 2009; Henry & Etain, 2010). Dies wurde jedoch mit der Begründung abgelehnt, dass die bisherigen Forschungsergebnisse noch zu inkonsistent seien. Diese Diskussion unterstreicht jedoch die Bedeutsamkeit kognitiver Störungen bei der bipolaren Erkrankung und zeigt, dass weitere Forschungsbemühungen notwendig sind. Im Folgenden wird die aktuelle Befundlage zu kognitiven Defiziten während depressiver, (hypo-) manischer und euthymer Phasen der Erkrankung dargestellt.

### **2.2.2. Kognitive Defizite während akuter Krankheitsphasen**

Eine Vielzahl von Studien berichtet von kognitiven Defiziten in allen Phasen der bipolaren Erkrankung, wobei die kognitive Leistungsfähigkeit in akuten Krankheitsphasen deutlich schlechter ist als in euthymen Stimmungslagen (Kurtz & Gerraty, 2009). Die Patienten selbst beklagen während akuter depressiver Episoden massive Konzentrations- und Gedächtnisprobleme, die auch als depressive Pseudodemenz bezeichnet werden (Burdick, Endick, & Goldberg, 2005). Diese subjektiven Beeinträchtigungen können nicht allein durch eine veränderte Wahrnehmung durch die depressive Stimmungslage erklärt werden, sondern lassen sich im Rahmen von neuropsychologischen Testung objektivieren (Martinez-Aran et al., 2005). Im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen und den euthymen BP lässt sich eine signifikant reduzierte psychomotorische Geschwindigkeit, Defizite in Aufmerksamkeit, Gedächtnis und den exekutiven Funktionen feststellen (Gallagher, Gray, Watson, Young, & Ferrier, 2014; Ha et al., 2014; Rubinsztein, Michael, Underwood, Tempest, & Sahakian, 2006). Diese kognitiven Störungen bei akut depressiven BP scheinen ähnlich ausgeprägt zu sein, wie bei unipolar depressiven Patienten (UP) (Godard, Grondin, Baruch, & Lafleur, 2011; Wolfe, Granholm, Butters, Saunders, & Janowsky, 1987). Während manischer Episoden zeigt sich klinisch ein Komplex aus Denkbeschleunigung, Ideenflucht, Hyperaktivität, Rededrang und Impulsivität. Ergänzend dazu demonstrieren klinische Studien, dass akut manische Patienten signifikant erhöhte Fehlreaktionen und Auslassungen in Reaktionszeitsaufgaben zeigen (Ryan et al., 2012; Sax et al., 1999; Swann, Pazzaglia, Nicholls, Dougherty, & Moeller, 2003). Allerdings finden sich bei manischen Patienten auch auffällige Ergebnisse in Tests zu verbalem und episodischem Gedächtnis, dem Arbeitsgedächtnis und dem

problemlösenden Denken (Clark, Iversen, & Goodwin, 2001; Fleck et al., 2003; Sweeney, Kmiec, & Kupfer, 2000). In einer Studie von McGrath et al. (1997) wurde gezeigt, dass akut manische BP eine ähnlich schlechte Testleistung erbringen wie schizophrene Patienten, die sich in einer akuten psychotischen Phase befinden. Im Vergleich zu gesunden Kontrollen hatten beide Gruppen eine reduzierte Testleistung in frontal-exekutiven Tests, die auch noch in der subakuten Phase nach vier Wochen nachgewiesen werden konnten.

Interessanterweise zeigen Querschnittstudien, dass akut erkrankte BP schlechtere neuropsychologische Leistungen erbringen als gesunde Kontrollpersonen, es scheint allerdings kaum Unterschiede im Leistungsprofil zwischen depressiven und manischen Patienten zu geben (Basso, Lowery, Neel, Purdie, & Bornstein, 2002; Martinez-Aran et al., 2004; Ryan et al., 2012). Dies widerspricht jedoch dem klinischen Erscheinungsbild der kognitiven Symptome während Manie und Depression und weist somit die Grenzen der neuropsychologischen Diagnostik auf. Zudem liegen keine Studien vor, die direkt die Testleistung von akut depressiven und manischen Patienten vergleichen. Auch bezüglich der kognitiven Leistungen in Mischzuständen finden sich keine aussagekräftigen Studienergebnisse, da die meisten Studien Patienten in Manie und Mischzuständen in einem Sample zusammenfassten (Malhi et al., 2007). Dagegen ist nachvollziehbar belegt, dass sich die neuropsychologischen Leistungen der akut kranken Patienten im Laufe der Remission verbessern, jedoch weiterhin unterhalb der gesunden Normstichprobe liegen (Kurtz & Gerraty, 2009).

Aufgrund dieser Tatsache stellt sich die Frage, ob diese kognitiven Störungen eine stabile Eigenschaft darstellen, beispielsweise ein genetisches Risiko für die Erkrankung, oder ob sie durch andere Symptome oder die medikamentöse Behandlung bedingt sind (s. Punkt 2.2.5. zum Thema Endophänotyp). Um der Frage nach Trait- und State-Effekten nachzugehen sind Längsschnittstudien notwendig, bei denen die BP über die verschiedenen Phasen der Erkrankung hinweg untersucht werden. Derzeit liegen nur drei Studien vor, die bei BP den Langzeitverlauf der kognitiven Leistung untersucht haben. In der Studie von Chaves et al. (2011) wurden klinisch stabile BP, die allerdings von den Autoren als leicht „symptomatisch“ beschrieben wurden, in einem Prä-Post-Design innerhalb von drei Monaten getestet. Bei Baseline und Follow-Up wurde die Veränderung der Stimmung der Patienten in Relation zur kognitiven Testleistung gesetzt. Es zeigte sich, dass BP zu beiden Testzeitpunkten Beeinträchtigungen in der psychomotorischen Geschwindigkeit und der Aufmerksamkeit aufwiesen. Die Wortflüssigkeit und das verbale Langzeitgedächtnis waren von Veränderungen der affektiven Symptomatik beeinflusst, die sonstigen neuropsychologischen Maße zeigten unabhängig von einer Verbesserung der Stimmung persistierende Defizite.

Eine interessante Studie von Malhi et al. (2007) verfolgte einen anderen Ansatz. Die Autoren begleiteten BP über einen Zeitraum von 30 Monaten und führten kognitive Testungen in allen Phasen der Erkrankung durch. Nach Abschluss der Studie lagen leider nur von vier Patienten Daten aus allen drei Phasen vor (Depression, Manie, Remission); von acht Patienten konnten aus zwei verschiedenen Erkrankungsphasen (Depression oder Manie und Euthymie) Daten erhoben werden. Die Autoren fanden bei akut depressiven und manischen Patienten moderate Beeinträchtigungen in Aufmerksamkeit, Gedächtnis und den exekutiven Funktionen, wobei dieselben remittierten Patienten größtenteils normgerechte Testleistungen erbrachten. Lediglich subtile Defizite in Aufmerksamkeit und Gedächtnis waren im remittierten Zustand feststellbar. Zu ähnlichen Ergebnissen kommt eine aktuelle Längsschnittstudie, in der 293 unipolar depressive und 223 bipolar depressive Patienten in einer Baselinetestung und nach 6-wöchiger Therapie untersucht wurden (Xu et al., 2012). Hier zeigte sich, dass beide Patientengruppen im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe ähnliche kognitive Einbußen aufwiesen. In der Remissionsphase verbesserte sich die Leistung der Patienten, wobei weiterhin Defizite in der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit und der visuellen Gedächtnisleistung feststellbar waren. Bei den UP waren im Gegensatz zu den BP zusätzlich die exekutiven Funktionen beeinträchtigt. Leider lässt diese Studie keine eindeutigen Schlüsse bezüglich Trait- oder State-Effekt der Kognition zu, da sich die Patienten in der Follow-up Messung (nach 6 Wochen Behandlung) in einem relative instabilen Zustand befanden und man nicht von einer stabilen euthymen Stimmungslage ausgehen kann. Zusammenfassend lässt sich festhalten: Eine Interpretation der wenigen Längsschnittstudien zur Kognition bei BP ist aufgrund der methodischen Probleme (kleine Stichproben, zu kurze Intervalle zwischen Wiederholungsmessungen und unklare Symptomatik der Patienten) nur eingeschränkt möglich. Diese vage Befundlage soll durch den ersten Teil der vorliegenden Studie erweitert werden, indem BP sowohl in einem akuten Krankheitsstadium als auch in der Remission neuropsychologisch untersucht wurden.

### **2.2.3. Kognitive Defizite bei remittierten bipolaren Patienten**

Bis vor einigen Jahren wurde ähnlich zu den Befunden von Kraepelin (1899) angenommen, dass BP nach einer akuten Krankheitsperiode wieder vollständig remittieren und mit der Stabilisierung der Stimmungslage auch wieder ihre vorherige kognitive Leistungsfähigkeit erreichen. Allerdings zeigen zahlreiche Studien des letzten Jahrzehnts, dass die kognitiven Beeinträchtigungen (psychomotorische Verlangsamung, Aufmerksamkeits-/Gedächtnisdefizite, Störungen der exekutiven Funktionen) während euthymer Phasen persistieren (Mann-Wrobel et al., 2011; Vohringer et al., 2013). Die kognitive Testleistung von BP liegt bis zu einer Standardabweichung unter der Testleistung gesunder Kontrollen (Torres et al., 2007). Eine Ausnahme stellen sogenannte „kristalline“ verbale Fähigkeiten und der prämorbid IQ dar (Arts et al., 2008; Hellvin et al., 2012). Die Studienergebnisse legen nahe, dass die bipolare Störung womöglich ähnlich wie die Schizophrenie einen progredienten Verlauf hat und/oder

die Patienten überdauernd residuale Symptome aufweisen. Die meisten Studien zu Kognition bei BP schlussfolgerten aus ihren Ergebnissen, dass *alle* BP kognitive Defizite aufweisen. Diese irrtümliche Annahme kam zustande, da über das bipolare Sample Mittelwerte berechnet wurden, sodass interindividuelle Unterschiede verdeckt wurden.

In den letzten Jahren mehren sich allerdings Hinweise, dass die kognitiven Defizite bei BP eventuell weniger stark ausgeprägt sind als bisher angenommen. Dieser Verdacht wird durch eine aktuelle Metaanalyse von Bourne et al. (2013) gestärkt, die nicht veröffentlichte Studien berücksichtigte und zusätzliche konfundierende Variablen einbezogen hat: Die Autoren fanden niedrigere Effektstärken ( $d = 0.23-0.63$ ) im Vergleich zu früheren Metaanalysen ( $d = 0.5-1$ ). Andere Untersuchungen berichten, dass nur ein Teil der untersuchten BP kognitive Beeinträchtigungen aufweist (Altshuler et al., 2004; Aminoff et al., 2013; Iverson, Brooks, Langenecker, & Young, 2011; Martino, Igoa, et al., 2008). Auch die klinische Erfahrung zeigt, dass es große Unterschiede im Leistungsprofil BP gibt. Viele Patienten remittieren nach schweren affektiven Phasen vollständig und erreichen ihr ursprüngliches Leistungsniveau, während andere Patienten mit zunehmendem Krankheitsverlauf Einschränkungen der Kognition und Belastbarkeit beklagen und nur noch in Teilzeit arbeiten oder komplett berentet werden. Es scheint demnach innerhalb der bipolaren Störung Subgruppen zu geben, wobei die zugrundeliegenden Mechanismen bisher nicht untersucht sind. Eine akkurate Erfassung der kognitiven und psychosozialen Beeinträchtigungen ist jedoch ausschlaggebend für weiterführende Studien zur Ätiopathogenese der bipolaren Störung. Sowohl für genetische Untersuchungen als auch für Studien zur Therapieresponse wäre es hilfreich, homogenere Gruppen innerhalb der bipolaren Störung bilden zu können. Ziel der vorliegenden Studie war demnach die Aufteilung der BP in eine „kognitive Defizit- vs. Nondefizit-Subgruppe“, um mögliche Moderatorvariablen, die mit der Kognition bei BP in Zusammenhang stehen, identifizieren zu können.

#### **2.2.4. Moderatorvariablen von kognitiven Defiziten**

In den letzten Jahren wurde vermehrt der Frage nachgegangen, inwiefern ein Zusammenhang zwischen der kognitiven Leistung und diversen soziodemographischen und klinischen Variablen besteht. Ziel dieser Untersuchungen war es, mögliche Einflussfaktoren auf die kognitiven Fähigkeiten bipolarer Patienten zu finden. So ergaben sich beispielsweise Hinweise, dass Patienten mit der Diagnose Bipolar-Typ I stärkere kognitive Defizite aufweisen als Patienten mit Bipolar Typ-II, welche im Vergleich zu Typ I nur die leichter ausgeprägten hypomanischen Phasen aufweisen (Aminoff et al., 2013; Ancin et al., 2013; Palsson et al., 2013; Torrent et al., 2006). Es ist jedoch fraglich, ob dieser Unterschied tatsächlich auf den Diagnosetyp zurückzuführen ist, da andere Studien keinen Unterschied zwischen Bipolar-Typ I und Typ II finden konnten (Chaves et al., 2011; Dittmann et al., 2008). Allerdings ist vorstellbar, dass Patienten mit BP-Typ I schlechtere kognitive Leistungen aufweisen, da sie voll

ausgeprägte manische Phasen erleben und häufiger unter psychotischen Symptomen leiden (Palsson et al., 2013). Einige Autoren fanden einen signifikanten Zusammenhang zwischen psychotischen Symptomen in der Lebensspanne der Patienten und kognitiven Defiziten (Aminoff et al., 2013; Bora, Yucel, Pantelis, & Berk, 2011), was diese Vermutung stärken würde. Allerdings gibt es auch hier entgegengesetzte Befunde (Brissos, Dias, Soeiro-de-Souza, Balanza-Martinez, & Kapczynski, 2011). Die Tatsache, dass BP-Typ I Patienten stärkere kognitive Beeinträchtigungen aufweisen, könnte beispielsweise auch mit dem häufigeren Einsatz antipsychotischer Medikamente in der Therapie dieser Patientengruppe zusammenhängen (Arts, Jabben, Krabbendam, & van Os, 2011; Jamrozinski, Gruber, Kemmer, Falkai, & Scherk, 2009).

Zahlreiche Studien belegen, dass BP, die mit Antipsychotika behandelt werden, signifikant schlechtere kognitive Leistungen erbringen als BP, die mit anderen Phasenprophylaktika behandelt werden (Palsson et al., 2013; Torrent et al., 2011). Im Gegensatz zur schizophrenen Störung scheinen die atypischen Antipsychotika keinen positiven Effekt auf die Kognition haben, sondern im Gegenteil eher mit stärkeren kognitiven Dysfunktionen zusammenzuhängen (Davidson et al., 2009; Keefe et al., 2007). Lithium, Valproat oder Lamotrigin scheinen nur einen geringen bis keinen negativen Effekt auf Konzentration und Gedächtnis zu haben (Altshuler et al., 2004; Arts et al., 2011; Lopez-Jaramillo et al., 2010). Einige Studienergebnisse berichten sogar von einem neuroprotektiven und neurotrophen Effekt von Lithium (Diniz, Machado-Vieira, & Forlenza, 2013). Allerdings fand man keine Unterschiede in der kognitiven Leistungsfähigkeit zwischen BP, die mit bzw. ohne Lithium behandelt wurden (Altshuler et al., 2004; Arts et al., 2011; Lopez-Jaramillo et al., 2010). Zudem zeigte sich in einer Längsschnittstudie über sechs Jahre, dass die kognitiven Defizite bei BP trotz einer langfristigen Phasenprophylaxe mit Lithium unverändert stabil sind (Mora, Portella, Forcada, Vieta, & Mur, 2013). Im Gegensatz dazu, kommt die Metaanalyse von Dias et al. (2012) zu dem Schluss, dass Lithium mit einer leichten Reduktion der psychomotorischen Geschwindigkeit und dem verbalen Gedächtnis zusammenhängt. Abgesehen von den anticholinergen Auswirkungen der trizyklischen Antidepressiva wirken sich die antidepressiven Medikamente nicht negativ auf die kognitiven Funktionen aus (Amado-Boccaro, Gougoulis, Poirier Littre, Galinowski, & Loo, 1995). Aus der aktuellen Studienlage kann man demnach davon ausgehen, dass die kognitiven Defizite bei der bipolaren Störung nicht vollständig durch Nebenwirkungen der Psychopharmakotherapie erklärt werden können. Dafür spricht auch der Befund, dass bei BP, die keine Psychopharmaka einnehmen, ebenfalls kognitive Einschränkungen feststellbar sind (Bourne et al., 2013; Goswami et al., 2009; Taylor et al., 2007).

Bezüglich soziodemographischer Parameter ist die Studienlage weniger widersprüchlich: Die kognitiven Defizite lassen sich nicht durch einen Alterseffekt erklären (Arts et al., 2008; Bora et al., 2009), es liegen auch keine Geschlechtsunterschiede vor (Mann-Wrobel et al., 2011). Allerdings zeigt sich, dass BP mit hohem Bildungsniveau geringere kognitive Beeinträchtigungen aufweisen (Mann-Wrobel et al., 2011). Dieser Befund kann jedoch auch dahingehend interpretiert werden, dass

BP mit einem frühen Erkrankungsbeginn bzw. einem schwereren Krankheitsverlauf (und damit einhergehenden kognitiven Defiziten) im Vorfeld geringere Möglichkeiten hatten, eine weiterführende schulische bzw. berufliche Ausbildung zu absolvieren.

Einige der bisherigen Studien berichten einen Zusammenhang zwischen der Schwere bzw. der Dauer (Chronizität) der bipolaren Erkrankung und kognitiven Defiziten. Es wurde beispielsweise gezeigt, dass BP stärkere kognitive Störungen aufweisen, je mehr Krankheitsepisoden sie erlebt haben (Martinez-Aran et al., 2004; Thompson et al., 2005), je häufiger sie manische Phasen hatten (Aminoff et al., 2013; Bourne et al., 2013; Lopez-Jaramillo et al., 2010), je länger die Krankheitsdauer insgesamt war (Ryan et al., 2012; Torrent et al., 2012) und je mehr Krankenhausaufenthalte nötig waren (Ancin et al., 2013; Ryan et al., 2012). Diese Ergebnisse führten bei vielen Autoren zu der Annahme, dass es im Verlauf der bipolaren Störung zu einer Verschlechterung bzw. einem zunehmenden Abbau der kognitiven Leistungen kommt (Lewandowski et al., 2011). Als zugrundeliegender Prozess wird vermutet, dass wiederholte affektive Episoden ähnlich wie Stress neurotoxisch und damit neurodegenerativ wirken (Lopez-Jaramillo et al., 2010). Unter der Annahme dieser Hypothese würde man erwarten, dass ältere BP im Vergleich zu Kontrollen eine auffällig reduzierte kognitive Leistung haben. Die Studienergebnisse sind hierzu jedoch sehr widersprüchlich: Einige Autoren berichten von einem erhöhten Demenzrisiko bei BP und einer signifikant schlechteren kognitiven Leistung älterer BP (durchschnittliches Alter: 60 Jahre) im Vergleich zu altersgematchten Kontrollen (Gildengers et al., 2009). Andere Studien zeigen hingegen, dass ältere BP keinen besonders auffälligen kognitiven Abbau aufweisen (Delaloye et al., 2011; Depp et al., 2008; Strejilevich & Martino, 2013). Eine Längsschnittstudie von Torrent et al. (2012) ergab zudem, dass sich die kognitiven Defizite (mit der Ausnahme von exekutiven Funktionen) über 9 Jahre nicht verschlechterten, obwohl die Patienten in der Zwischenzeit schwere depressive oder manische Episoden erlitten. Ein weiteres Gegenargument sind die Studienergebnisse, die belegen, dass BP schon bei Erkrankungsbeginn, d.h. direkt nach der ersten manischen Episode, kognitive Defizite aufweisen und sich in ihrer Leistung nicht von BP mit multiplen Episoden in der Vergangenheit unterscheiden (Bombin et al., 2013; Clark & Goodwin, 2004; Torres et al., 2010).

Die Tatsache, dass kognitive Beeinträchtigungen schon früh im Verlauf der bipolaren Erkrankung feststellbar sind, führte zu einer konträren Annahme über den Ursprung kognitiver Störungen bei BP: Die „neurodevelopmentale“ Hypothese geht davon aus, dass die bipolare Störung durch eine frühe neuronale Entwicklungsstörung bedingt ist, die sich sowohl in emotionalen als auch kognitiven Auffälligkeiten zeigt (Bombin et al., 2013; Sanches, Keshavan, Brambilla, & Soares, 2008). Diese Theorie ist bekannt aus der Schizophrenie-Forschung. Es herrscht derzeit Konsens, dass entwicklungsbedingte Faktoren bei kognitiven Auffälligkeiten im Rahmen der Schizophrenie eine Rolle spielen (Bora, 2014). Kinder und Jugendliche, die später eine schizophrene Störung entwickeln, weisen eine anomale neuronale Entwicklung auf, die sich in prä-, peri- oder postnatalen Komplikationen,

neurologischen *Soft Signs* oder motorischen/sprachlichen Defiziten im Kleinkindalter äußern (Murray & Lewis, 1987). Auch bei BP finden sich schon zu Beginn der Erkrankung kognitive Defizite (Bombin et al., 2013; Bora et al., 2009), und im Vergleich zu Gesunden liegen häufiger neurologische *Soft Signs* (Zhao et al., 2013) und prä- und perinatale Auffälligkeiten vor (Parboosing, Bao, Shen, Schaefer, & Brown, 2013). Zudem wurden bei der Schizophrenie und der bipolaren Störung dieselben potentiellen Risikogene identifiziert, von denen bekannt ist, dass sie bei der neuronalen Entwicklung beteiligt sind (Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics, 2013). Im Gegensatz zur schizophrenen Störung, lassen sich bei der bipolaren Störung jedoch keine auffälligen Denkstörungen vor Ausbruch der Erkrankung feststellen (Olvet et al., 2010). Außerdem findet man bei BP rückblickend in der Kindheit und Jugend eine normale, zum Teil sogar überdurchschnittliche kognitive Leistungsfähigkeit und Schulleistung (Kumar & Frangou, 2010). Trotzdem bleibt die Vermutung, dass BP Risikofaktoren aufweisen, die zu einer normabweichenden kortikalen Entwicklung des Gehirns führen, welche wiederum die Entwicklung der kognitiven Fähigkeiten behindern. Diese Risikofaktoren könnten genetisch determiniert sein (s. Punkt 2.2.5.) oder extern in der prä-, peri- oder postnatalen Phase einen negativen Einfluss auf die Hirnentwicklung haben (Bora, 2014).

### **2.2.5. Kognitive Defizite als Endophänotyp**

Bisher ist demnach also nicht geklärt, ob kognitive Störungen bei der bipolaren Erkrankung entwicklungsbedingt oder auf neurodegenerative Prozesse zurückzuführen sind. Möglicherweise treffen beide Hypothesen zu und müssen im Rahmen von zukünftigen Forschungsarbeiten differenziert werden. Ein Ansatz, der hierzu vor allem im Rahmen von genetischen Studien verfolgt wird, ist die Suche nach stabilen Trait-Merkmalen der bipolaren Störung. Es gibt Hinweise, dass kognitive Defizite als gen-naher biologischer Marker, d.h. als intermediärer Phänotyp (Endophänotyp) dienen könnten (Raust et al., 2014). Das Konzept der Endophänotypen geht davon aus, dass psychische Störungen neurobiologisch bedingt bzw. verursacht sind (Gottesman & Gould, 2003). Das Konzept wird in der psychiatrischen Genetik genutzt, um Suszeptibilitätsgene für komplexe heterogene Erkrankungen zu identifizieren. Es werden neurobiologische Krankheitskorrelate gesucht, die stabil und genetisch beeinflusst sind. Die genetische Determination des Endophänotyps sollte somit einfacher und damit besser für genetische Studien geeignet sein als der heterogene Krankheitsphänotyp (Zobel & Maier, 2004). Die Forschungsergebnisse der letzten Jahre zeigen, dass kognitive Funktionen, insbesondere das Arbeitsgedächtnis, das verbale Gedächtnis und die Verarbeitungsgeschwindigkeit als Endophänotypen der bipolaren und der schizophrenen Störung in Frage kommen (Daban et al., 2012; Glahn et al., 2010). Diese Studienergebnisse ließen einige Autoren vermuten, dass kognitive Auffälligkeiten eine genetische Vulnerabilität für die bipolaren Störung darstellt (Arts et al., 2008; Hasler, 2006).

Damit neurokognitive Defizite als Endophänotyp der bipolaren Störung berücksichtigt werden können, müssen jedoch einige Kriterien erfüllt sein (Gottesman & Gould, 2003):

- 1) Es müssen Hinweise auf die Vererbung von kognitiven Funktionen vorliegen.
- 2) Bei psychisch gesunden Verwandten von BP (ersten Grades) muss ebenfalls eine reduzierte neuropsychologische Leistungsfähigkeit im Vergleich zu gesunden Personen feststellbar sein.
- 3) Die kognitiven Defizite müssen auch bei remittierten, euthymen BP vorhanden sein (Trait-Merkmal) und dürfen nicht state-spezifisch sein.

Zu Punkt 1) lassen sich Befunde von Zwillingsstudien anbringen, die zeigen, dass verbales Lernen, Gedächtnis und die exekutiven Funktionen bei gesunden Personen heritabel sind (Swan & Carmelli, 2002; Swan et al., 1999). Die aktuelle Studienlage gibt zudem Hinweise für Kriterium 2): Angehörige ersten Grades von BP zeigen leichte neuropsychologische Auffälligkeiten (Arts et al., 2008; Balanza-Martinez et al., 2008; Harvey, Wingo, Burdick, & Baldessarini, 2010). Psychisch gesunde Kinder und Geschwister bipolarer Patienten erbringen im Vergleich zu gesunden Kontrollen eine reduzierte Leistung im verbalen Gedächtnis (Kieseppa et al., 2005; Klimes-Dougan, Ronsaville, Wiggs, & Martinez, 2006), dem Arbeitsgedächtnis und den exekutiven Funktionen (Balanza-Martinez et al., 2008; Maziade et al., 2009). Das geforderte Kriterium in Punkt 3) kann eindeutig belegt werden: Zahlreiche Studienergebnisse fanden ausgeprägte neuropsychologische Defizite bei euthymen, d.h. symptomfreien BP (Bourne et al., 2013; Mann-Wrobel et al., 2011).

Die Befundlage spricht demnach für das Konzept der kognitiven Defizite als Endophänotyp der bipolaren Störung. Allerdings sind die kognitiven Auffälligkeiten, die bisher bei BP gefunden wurden, sehr unspezifisch und weisen eine hohe Ähnlichkeit zu den Defiziten von Patienten mit Major Depression, Schizophrenie und anderen psychiatrischen Störungen auf (Millan et al., 2012). Bis zum heutigen Zeitpunkt ist es nicht gelungen, kognitive Marker zu identifizieren, die spezifisch und reliabel mit der Pathophysiologie der bipolaren Störung zusammenhängen (Raust et al., 2014). Die Identifikation kognitiver Endophänotypen ist jedoch bei der bipolaren Erkrankung von hoher Relevanz, da mit deren Hilfe Rückschlüsse auf die Ätiologie und die zugrundeliegenden Mechanismen der Erkrankung möglich sind. Hieraus würden sich Vorteile für genetische Studien, für die Früherkennung von Hochrisiko-Personen und den Einsatz individualisierter Interventionen (sowohl medikamentös als auch psychotherapeutisch) ergeben. Vor dem Hintergrund dieser Tatsache wurde in der vorliegenden Studie versucht, State- und Trait-Faktoren zu identifizieren, die mit kognitiven Störungen bei BP zusammenhängen.

### **2.3. Auswirkungen kognitiver Defizite auf das psychosoziale Funktionsniveau**

Zahlreiche Quer- und Längsschnittstudien zeigen, dass neurokognitive Beeinträchtigungen und subdepressive Symptome die stärksten Vorhersagefaktoren für das langfristige Funktionsniveau BP sind (Bonnin et al., 2010; Depp et al., 2012; Martinez-Aran et al., 2007). Eine aktuelle Studie von Gilbert and Marwaha (2013) bestätigte, dass kognitive Beeinträchtigungen ein wichtiger Prädiktor des psychosozialen Funktionsniveaus und des beruflichen Status bei BP darstellt. Zudem wurde in einer prospektiven Studie ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem neurokognitiven Leistungsprofil und der Wiedereingliederung ins Berufsleben nach einer akuten Krankheitsphase verdeutlicht (Bearden et al., 2011).

Diese Forschungsergebnisse verdeutlichen die Relevanz kognitiver Defizite bei der bipolaren Störung. Insbesondere exekutive Dysfunktionen führen bei BP zu einem niedrigeren Bildungsniveau (Biederman et al., 2011) und damit zu einem geringeren beruflichen Status (Altshuler et al., 2007; Bonnin et al., 2010), zu einer schlechteren sozialen Integration (Yen et al., 2009) und zu einer reduzierten Lebensqualität (Brissos, Dias, & Kapczinski, 2008). Zudem haben BP mit kognitiven Beeinträchtigungen ein erhöhtes Rezidivrisiko, vermutlich weil der Umgang mit der Erkrankung und die Compliance schlechter sind (Martino et al., 2013). Möglicherweise sprechen BP mit kognitiven Störungen schlechter auf psychoedukative und psychotherapeutische Interventionen an. Ein niedriges psychosoziales Funktionsniveau führt wiederum zu enormen Einschränkungen der Lebensqualität (IsHak et al., 2012) und zu steigenden sozioökonomischen Kosten durch Frühberentungen und notwendige medizinische und psychosoziale Betreuungsformen (Morselli, Elgie, & Cesana, 2004). Die aufgeführten Befunde demonstrieren eindrücklich die Relevanz kognitiver Dysfunktionen bei der bipolaren Störung. Um langfristige Funktionsbeeinträchtigungen vermeiden zu können, fordern einige Autoren, dass neben der affektiven Symptomatik auch die kognitive Leistungsfähigkeit mit spezifischen Interventionen behandelt wird (Martinez-Aran et al., 2011). Dies erscheint umso wichtiger, da erwiesen ist, dass Einschränkungen in der Alltagsfunktion bei BP auch unabhängig von affektiven Symptomen vorliegen (Iosifescu, 2012).

## **2.4. Behandlungsmöglichkeiten kognitiver Störungen**

### **2.4.1. Medikamentöse Therapieoptionen**

Es liegen nur wenige Studien vor, die den Effekt einer medikamentösen Behandlung auf kognitive Defizite bei der bipolaren Störung überprüften. Zum einen gibt es Hinweise, dass Cholinesterase-Hemmer, wie z.B. Galantamin (Iosifescu et al., 2009) oder Donepezil (Jacobsen & Comas-Diaz, 1999) einen positiven Effekt auf die Kognition von BP haben. Diese Medikamente sind zur symptomatischen Behandlung der leichten bis mittelschweren Demenz vom Alzheimer-Typ zugelassen und wirken über eine Erhöhung der Acetylcholin-Konzentration im synaptischen Spalt. Zum anderen wurde der *N*-Methyl-D-Aspartat (NMDA) -Rezeptor-Antagonist Memantin untersucht, der ebenfalls zur Behandlung der Alzheimer-Demenz eingesetzt wird (Strzelecki et al., 2013). Weiterhin zeigt eine Studie von Burdick et al. (2012), dass der Dopamin-Agonist Pramipexol einen positiven Effekt auf die kognitiven Störungen bei euthymen BP hat. Leider stammen die bisherigen Ergebnisse überwiegend aus Fallstudien, sehr kleinen Stichproben bzw. die Studien wurden ohne Kontrollbedingungen durchgeführt. Daher ist derzeit nicht absehbar, dass in naher Zukunft kognitive Beeinträchtigungen bei BP medikamentös behandelt werden können (Millan et al., 2012). Insgesamt ist die Befundlage zur medikamentösen Therapie kognitiver Dysfunktionen sehr gering und widersprüchlich, sodass sich die Forschung derzeit verstärkt auf psychologische Konzepte konzentriert, die im Folgenden aufgeführt werden.

### **2.4.2. Psychologische Therapieoptionen: Kognitive Remediation**

Bei der kognitiven Remediation (KR) handelt es sich um eine psychologische Intervention, die bei Patienten mit hirnrorganischen Beeinträchtigungen im Rahmen von Rehabilitationsmaßnahmen schon seit vielen Jahren angewandt wird (Ben-Yishay & Diller, 1993). Das Konzept stammt aus dem Gebiet der Neurorehabilitation und wird in der Literatur auch unter den Begriffen „kognitives Training“ und „kognitive Rehabilitation“ verwendet (Vauth, Dietl, Stieglitz, & Olbrich, 2000). In den letzten Jahren wird die Intervention vermehrt bei psychiatrischen Patienten angewandt. Bei der KR geht es unmittelbar um die Verbesserung oder Wiederherstellung kognitiver Funktionen (Aufmerksamkeit, Gedächtnis und Exekutivfunktionen) und damit langfristig um den „Erkrankungoutcome“: Patienten soll es ermöglicht werden von anderen Therapieformen, die gewisse kognitive Fertigkeiten erfordern (z.B. Psychoedukation und Psychotherapie) besser zu profitieren (Martinez-Aran et al., 2011). Zudem soll durch das Training das Alltagsleben der Patienten erleichtert werden, indem sich positive Auswirkungen auf das soziale Leben, die berufliche Leistungsfähigkeit, die klinische Symptomatik und die Lebensqualität ergeben. Hintergrund von KR ist das Wissen um die neuronale Plastizität im Gehirn. Durch Aktivierung der neuronalen Bahnen und der Bildung von neuen Verknüpfungen mit Hilfe eines Trainings sollen die kognitiven Fähigkeiten verbessert werden. Aktuelle Befunde zeigen, dass kognitives Training bei gesunden Personen Dendritenwachstum, Synaptogenese, Neurogenese im Hippocampus, verbesserte

Blutzirkulation und die Stoffwechselaktivität im Gehirn fördert (Valenzuela & Sachdev, 2009). Da einige Autoren berichten, dass Aufmerksamkeitstrainings die neuronalen Netzwerke fördern, die exekutiven Kontrollprozessen unterliegen, besteht zudem die Hoffnung, dass kognitives Training auch zu einer Verbesserung der emotionalen Kontrolle führen könnte (Raz & Buhle, 2006).

Bei der KR lassen sich zwei basale Prinzipien unterscheiden: Restitution und Kompensation. Bei der Restitution geht es um die generelle Stimulation durch repetitive Übungen zu Konzentration, Gedächtnis und logischem Denken. Kompensation meint hingegen die Erarbeitung hilfreicher Strategien, um kognitive Defizite auszugleichen (z.B. Gedächtnishilfen, Selbstinstruktionen). Die Forschungsarbeiten der letzten Jahre zeigen, dass eine Kombination der beiden Prinzipien und eine individualisierte Anpassung an die Defizite des Patienten die besten Therapieerfolge ermöglichen (Vauth et al., 2000). Zudem scheint relevant zu sein, die Motivation des Patienten zu stärken, da diese ebenfalls einen starken Einfluss auf die kognitive Leistung hat und somit maßgeblich dazu beitragen kann, dass ein Patient vom kognitiven Training profitiert. KR ist eine sehr neue Intervention im Bereich der Psychiatrie und es erscheint derzeit eine Vielzahl kognitiver Trainingsprogramme auf den Markt. Die Bedingungen für ein erfolgreiches Training sind mittlerweile gut erforscht, die tatsächlichen Wirkfaktoren sind jedoch noch nicht geklärt. Es wird empfohlen an 3 - 5 Tagen pro Woche jeweils 30 Minuten kognitives Training durchzuführen und zwar über mindestens drei Monate (Croisile, 2011). Vinogradov et al. (2012) fassen in einem Review zusammen, dass zunächst basale kognitive Funktionen intensiv trainiert werden sollten, bevor höhere kognitive Leistungen einbezogen werden. Zudem müsse der Trainingslevel an den Leistungsstand des Patienten angepasst sein und die Aufgaben müssten motivierend gestaltet sein. Darüber hinaus scheint es hilfreich zu sein, eine Art „Metakognition“ zu fördern. Dabei sollen die Patienten lernen, wie Aufmerksamkeit und Gedächtnis funktioniert, um dieses Wissen effektiv beim Training ihrer kognitiven Leistung einsetzen zu können (Wykes & Spaulding, 2011). Die Autoren kommen außerdem zu dem Schluss, dass für eine Verbesserung des psychosozialen Funktionsniveaus schizophrener Patienten strategieorientierte Interventionen in Ergänzung zu kognitiven Übungen notwendig sind, damit die erlernten Fähigkeiten aus dem Trainingssetting in den Alltag übertragen werden (Wykes, Huddy, Cellard, McGurk, & Czobor, 2011).

#### **2.4.2.1. Kognitive Remediation bei der schizophrenen Störung**

Im letzten Jahrzehnt wurde eine Vielzahl von Studien zur Überprüfung der Wirksamkeit von KR bei schizophrenen Patienten durchgeführt, da kognitive Störungen als eine der wichtigsten Verlaufsp Parameter der Schizophrenie gelten (Thorsen, Johansson, & Loberg, 2014). Eine Metaanalyse von McGurk et al. (2007) basiert auf 26 klinischen Studien mit 1151 schizophrenen Patienten: Sie belegt, dass KR eine Steigerung basaler neuropsychologischer Leistungen im Bereich mittlerer Effektstärken bewirkt. Zudem ergeben sich positive Auswirkungen auf das psychosoziale

Funktionsniveau der Patienten. Allerdings zeigt sich ein vergleichsweise geringer Effekt von KR auf die klinische Symptomatik. Bildgebungsstudien zeigen außerdem bei schizophrenen Patienten eine Aktivierungsänderung durch kognitives Training (Subramaniam et al., 2012). So wurde mittels der Methode Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie (SPECT) gezeigt, dass schizophrene Patienten nach KR einen erhöhten präfrontalen Blutfluss aufweisen, was als Reduktion der Hypofrontalität in dieser Patientengruppe interpretiert wurde (Penades et al., 2002). Wykes et al. (2002) demonstrierte ebenfalls mit der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT), dass schizophrene Patienten nach KR eine erhöhte frontale Aktivierung während der Bearbeitung einer Arbeitsgedächtnis-Aufgabe aufweisen. Die Ergebnisse zu KR bei gesunden Personen und schizophrenen Patienten zeigen zusammenfassend erfolgsversprechende Ansätze zur Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit.

#### **2.4.2.2. Kognitive Remediation bei der bipolaren Störung**

Die bisherige Studienlage zu KR bei affektiven Störungen ist gering. Obwohl kognitives Training bei schizophrenen Patienten bereits standardmäßig angewendet wird, ist der Einsatz bei unipolaren und bipolaren Patienten selten und wurde bis heute kaum untersucht. Eine Metaanalyse über 16 Studien, die Patienten mit bipolarer Störung, schizoaffektiver Störung und Schizophrenie eingeschlossen haben, berichtet, dass auch BP von KR profitieren können (Effektstärke: 0.32) (Anaya et al., 2012). Die Arbeitsgruppe von Prof. Medalia aus Columbia (USA) entwickelte ein spezielles KR-Programm (NEAR= „Neuropsychological Educational Approach to Remediation“) und untersuchte den Effekt bei 14 remittierten Patienten mit der Diagnose unipolare Depression und zwei euthymen BP (Typ II) im Vergleich zu einer Warteliste-Kontrollgruppe (Medalia, 2009). Die Autoren berichten von hohen Effektstärken bezüglich des verbalen Gedächtnisses und dem psychosozialen Funktionsniveau nach Durchführung des NEAR-Programms (Naismith, Redoblado-Hodge, Lewis, Scott, & Hickie, 2010). Preiss et al. (2013) verglichen eine Gruppe von 15 Patienten mit einer leichten Depression (unipolar und bipolar), die über acht Wochen ein computerisiertes kognitives Training absolvierten, mit einer Gruppe von 16 Patienten ohne spezifisches Therapieangebot. Die Autoren berichten von signifikanten Verbesserungen der objektiven exekutiven Testmaßen und der subjektiven Einschätzung kognitiver Defizite bei der Interventionsgruppe. Zudem zeigte sich, dass die Interventionsgruppe signifikant niedrigere Depressionswerte nach dem Training aufwies als die Kontrollgruppe. Problematisch an dieser Studie ist die fehlende Kontrolle des Einflusses der Stimmung auf die Kognition. Kognitive Defizite sind ein prominentes Symptom der Depression. So lässt sich bei dieser Studie leider nicht ausschließen, dass die Verbesserungen der kognitiven Leistung lediglich auf eine Reduktion der depressiven Symptomatik z.B. durch die intensive Betreuung bzw. die Erfolgserlebnisse während des Trainings zurückzuführen sind. Der Nutzen eines kognitiven Trainings sollte an euthymen Patienten untersucht werden; bei Patienten mit akuter Symptomatik sollte hingegen eine Optimierung der antidepressiven Therapie durchgeführt werden.

---

Die erste Studie, bei der KR ausschließlich an einer Stichprobe von BP angewandt wurde, stammt von Deckersbach et al. (2010). Das viermonatige Training umfasste Strategien zur Verbesserung residualer Symptome, Techniken zu Alltagsorganisation, Planung, Zeitmanagement und Methoden zur Konzentrations- und Gedächtnissteigerung. An dem Training nahmen 18 Patienten teil, welche sich laut Autoren im psychosozialen und beruflichen Funktionsniveau signifikant verbesserten. Zu beachten ist, dass in dieser Studie der Fokus des Trainings darauf lag, die berufliche Leistungsfähigkeit zu verbessern. Dazu wurden ausschließlich Kompensationsstrategien vermittelt (kein kognitives Training per se), außerdem wurde keine Kontrollgruppe eingeschlossen, was die Interpretation der Ergebnisse einschränkt. Die multizentrische Studie von Torrent et al. (2013) ergab im Gegensatz dazu deutlich aussagekräftigerer Befunde, da sie unter randomisiert-kontrollierten Bedingungen durchgeführt wurde. Die Autoren verglichen den Effekt von KR, Psychoedukation und Routinebehandlung (*treatment as usual*). 239 ambulante BP (Typ I und II) wurden eingeschlossen und erhielten eine dieser drei Interventionen. Nach drei Monaten konnten 183 Patienten wiederholt untersucht werden, nachdem sie eine der Interventionen abgeschlossen hatten. Die Zielvariable war das psychosoziale Funktionsniveau der Patienten, welches mit Hilfe des *Functional Assessment Short Test* von einem verblindeten Untersucher erfasst wurde. Die Studienergebnisse ergaben, dass KR das psychosoziale Funktionsniveau der Patienten im Vergleich zur Routinebehandlung mit einer geringen Effektstärke von 0.3 verbesserte, allerdings ergab sich kein Unterschied zur Psychoedukations-Gruppe. Ebenso war keine Verbesserung in den neuropsychologischen Testmaßen festzustellen. Allerdings gelang es 9 Patienten aus der KR-Bedingung, während des Interventionszeitraums eine Arbeitsstelle zu finden und anzutreten. Dies war bei keinem Patienten aus der Gruppe mit der Routinebehandlung der Fall.

Zusammenfassend lassen sich die derzeitigen Studienresultate zu KR bei affektiven Störungen als vielversprechend interpretieren, sodass im dritten Teil der vorliegenden Arbeit die Effektivität eines KR-Programms bei BP (und zum Vergleich einer Stichprobe unipolar depressiver Patienten) überprüft wurde. Da im deutschsprachigen Raum bisher kein strukturiertes KR-Manual zur Verfügung steht, wurde anhand der vorliegenden Literatur und der klinischen Erfahrung als Verhaltenstherapeutin ein KR-Programm erarbeitet, welches ein Computertrainingsprogramm mit einem Skillstraining im Gruppensetting kombiniert (s. Anhang F). Dieses Training wurde allen Patienten angeboten, die in der neuropsychologischen Testbatterie kognitive Defizite aufwiesen. Aufgrund der Vorbefunde bei schizophrenen Patienten sollte außerdem untersucht werden, inwiefern sich durch KR funktionelle Änderungen der Hirnaktivierung ergeben, um zusätzlich Schlüsse über die Wirkmechanismen von kognitivem Training ziehen zu können.

### 3. Fragestellung und Hypothesen

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, patientenbezogene Variablen zu identifizieren, die mit überdauernden kognitiven Störungen bei der bipolaren Störung assoziiert sind. Dadurch soll in Zukunft die Behandlung der Patienten individualisiert auf die Defizite der Patienten angepasst und damit optimiert werden können. Wir gingen davon aus, dass nicht alle BP kognitive Einschränkungen aufweisen und erwarteten, dass man anhand unterschiedlicher kognitiver Leistungsprofile Subgruppen innerhalb der BP identifizieren kann. Die Aufteilung in eine kognitive Defizit- und Nondefizit-Subgruppe sollte es ermöglichen, patientenbezogene Charakteristika zu identifizieren, die mit kognitiven Beeinträchtigungen zusammenhängen. Zudem sollte untersucht werden, ob es kognitive Funktionen gibt, die als Trait-Merkmal der bipolaren Störung angesehen werden können, d.h. kognitive Einschränkungen, die überdauernd und unabhängig vom Erkrankungsverlauf vorliegen.

Zur Beantwortung dieser Fragestellung, wurden BP sowohl während einer akuten Erkrankungsphase (depressiv oder hypo-/manisch), als auch im remittierten Zustand, d.h. in euthymer Stimmungslage, mit einer neuropsychologischen Testbatterie untersucht. Es gab demnach zwei Messzeitpunkte T1 und T2, wobei die Patienten in der Zwischenzeit remittiert sein mussten. Zudem wurde ein Teil der BP nur einmalig in euthymer Stimmungslage getestet.

#### **TEIL 1: Hypothesen zu den Wiederholungsmessungen (akut vs. euthym):**

- A) Es wurde angenommen, dass BP in einer akuten Krankheitsepisode schlechtere kognitive Testleistungen (T1) erbringen als im euthymer Zustand (T2) und im Vergleich zu den gesunden Kontrollen (jeweils zu T1 und T2). Die Testleistung der BP sollte sich nach Remission verbessern, allerdings weiterhin unterhalb des Leistungsprofils der gesunden Kontrollen liegen. Die kognitive Leistung der gesunden Kontrollgruppe sollte sich hingegen zwischen Messzeitpunkt T1 und T2 nicht verändern.
- B) Zudem wurde erwartet, dass sich das kognitive Leistungsprofil der akut depressiven und (hypo-) manischen Patienten aufgrund der unterschiedlichen Symptomatik voneinander unterscheidet.

#### **TEIL 2: Hypothesen zu der Identifikation einer Defizit- vs. Nondefizit-Subgruppe:**

- C) Es wurde erwartet, dass remittierte BP im Vergleich zu den gesunden Kontrollen eine schlechtere kognitive Leistungsfähigkeit aufweisen (geringere Reaktionszeiten, mehr Fehler und Auslassungen in den neuropsychologischen Tests).
- D) Nach der Bildung von Subgruppen anhand des individuellen kognitiven Leistungsprofils sollte sich der Unterschied zu der Kontrollgruppe differenzieren: Die Defizit-Gruppe sollte sich trotz euthymer Stimmung signifikant von der gesunden Kontrollgruppe in der Testleistung

unterscheiden. Dahingegen wurde erwartet, dass sich die Non-Defizit-Gruppe von der gesunden Stichprobe in keinem der erhobenen Maße unterscheidet.

- E)** Der **korrelative Teil der Studie wurde hypothesenfrei** durchgeführt, da es bisher keine konkreten Anhaltspunkte für mögliche Zusammenhänge zwischen Kognition und Personenvariablen gibt. Daher wurden alle zur Verfügung stehenden demographischen und krankheitsrelevanten Variablen der euthymen Patienten hypothesenfrei mit der kognitiven Testleistung korreliert.
- F)** Schließlich wurde erwartet, dass kognitive Defizite mit einem reduzierten psychosozialen Funktionsniveau und einer geringeren Lebensqualität assoziiert sind. Zudem wurde angenommen, dass sich die objektiven kognitiven Defizite mit der subjektiven Wahrnehmung der Patienten decken.

### **TEIL 3: Evaluation eines kognitiven Remediationsprogramms**

Die übergeordnete Fragestellung im dritten Teil der vorliegenden Studie lautete: Inwiefern lassen sich die neuropsychologischen Defizite der Patienten durch ein kognitives Remediationsprogramm (KR) verbessern? Es sollte überprüft werden, ob das gezielte, individualisierte Training einen Einfluss auf die objektive und subjektive kognitive Leistungsfähigkeit sowie das psychosoziale Funktionsniveau und die Lebensqualität der Patienten hat. Außerdem sollte mit Hilfe des bildgebenden Verfahrens funktionelle Nahinfrarot-Spektroskopie (fNIRS) festgestellt werden, ob sich durch das Training in fronto-temporalen Bereichen neuroplastische (konnektive) Veränderungen ergeben.

Die konkreten **Hypothesen zum kognitiven Remediationsprogramm** lauteten:

- G)** Es wurde erwartet, dass sich die kognitive Leistungsfähigkeit (Aufmerksamkeit, Gedächtnis und exekutive Funktionen) der Patienten mit der Intervention KR verbessert, während sich die Testleistung der Patienten in der Kontrollgruppe nicht verändert.
- H)** Annahme ist, dass KR das psychosoziale Funktionsniveau, die Lebensqualität und die vom Patienten subjektiv empfundenen kognitiven Beeinträchtigungen verbessert.
- I)** Zudem wurde erwartet, dass das KR zu einer erhöhten fronto-temporalen Aktivierung führt, die mit dem bildgebenden Verfahren fNIRS vor und nach dem kognitiven Training erfasst wurde. Es wurde angenommen, dass bei den Patienten in fronto-temporalen Bereichen nach dem Training eine erhöhte Durchblutung messbar ist, welche bei den Patienten der Kontrollgruppe nicht feststellbar ist.

---

## 4. Methoden

### 4.1. Stichprobe

An der vorliegenden Studie nahmen insgesamt 134 Patienten mit einer bipolaren Störung teil, die akut depressiv, (hypo-) manisch oder remittiert waren. Zudem wurden 18 remittierte Patienten mit der Diagnose einer unipolaren Depression eingeschlossen. Die Patienten wurden zum Teil aufgrund des Längsschnittdesigns mehrfach untersucht. Die Studie wurde in der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der Universitätsklinik Würzburg durchgeführt und durch ein Stipendium der Graduate School of Life Science Würzburg finanziert. Die Erhebung der Daten erfolgte anonymisiert und fand im Zeitraum April 2012 bis Januar 2015 statt. Die ethischen Richtlinien der Deklaration von Helsinki in der aktuellsten Version liegen der Studie zugrunde, auch vom Ethikkomitee der Universität Würzburg wurde sie bewilligt. Die Studienteilnehmer wurden ausführlich über die Studie aufgeklärt und unterzeichneten eine schriftliche Einverständniserklärung. Alle Patienten wurden in einem Gespräch über das Forschungsvorhaben, den Zweck und den geplanten Ablauf der Studie informiert. Sie erhielten außerdem schriftlich und mündlich Hinweise zum Datenschutz und der Freiwilligkeit der Teilnahmen.

Im ersten Teil der Studie wurden N=55 akut erkrankte Patienten untersucht, die sich in stationärer Behandlung auf der Bipolar-Schwerpunktstation in der psychiatrischen Universitätsklinik Würzburg befanden. N=35 Patienten waren zum Zeitpunkt der Akutmessungen in einer depressiven Phase und N=20 in einer akut (hypo-) manischen Phase (N=15 manisch und N=5 hypoman). Alle Patienten erklärten sich einverstanden, dass sie drei Monate nach ihrer Entlassung aus der Klinik kontaktiert werden dürfen, um die Wiederholungsmessung in einem remittierten Zustand zu wiederholen. Allerdings konnten bis zum Abschluss der Datenerhebung nur 29 Patienten ein zweites Mal in einer euthymen Stimmungslage getestet werden. Die Gründe hierfür waren überwiegend, dass die Patienten auch bei wiederholter Kontaktaufnahmen nicht remittiert waren oder nicht mehr erreichbar waren (s. Auswertung der Drop-Outs in Punkt 4.1.2.). Schließlich konnten 20 der 35 ehemals depressiven sowie 9 der 20 ehemals akut manischen Patienten nach durchschnittlich  $21.1 \pm 5.3$  Wochen wiederholt untersucht werden.

Für den zweiten Teil der vorliegenden Arbeit wurden 79 euthyme BP eingeschlossen, die zuvor nicht in einer akuten Krankheitsepisode getestet wurden. Die Stichprobe bestand größtenteils aus ehemaligen Patienten der Schwerpunktstation für bipolare Störungen (N=46, 58%) und der Fachambulanz für bipolare Störungen der Universitätsklinik Würzburg (N=7, 9%). Weiterhin wurden 3 (4%) Patienten über niedergelassene Psychiater rekrutiert und 23 (29%) über eine Ausschreibung der Studie auf der Homepage der Deutschen Gesellschaft für bipolare Störungen (DGBS). Am kognitiven Remediationsprogramm (Gruppensetting) nahmen 26 BP teil. Davon wohnten 5 BP zu weit entfernt von Würzburg, sodass sie nicht an den wöchentlichen Gruppensitzungen teilnehmen konnten. Diese

Patienten erhielten eine persönliche Einführung in das Trainingsprogramm und eine Mappe mit allen Arbeitsmaterialien zum Skillstraining. In wöchentlichen Telefonaten mit diesen Patienten wurden eventuelle Schwierigkeiten, der Einsatz von Strategien und der Fortschritt im Training besprochen. 10 BP hatten zwar kognitive Defizite, zeigten jedoch kein Interesse am Trainingsprogramm, sodass sie in die Kontrollgruppe eingeschlossen wurden. Zudem wurden 18 unipolar depressive Patienten rekrutiert, die dieselbe Diagnostik und Intervention wie die BP erhielten; diese wurden jedoch primär als Auffüller einbezogen, um für die Trainingsgruppen genügend Teilnehmer zu haben. Da die UP gezielt mit dem Flyer zum kognitiven Training rekrutiert wurden, meldeten sich entsprechend nur Patienten, die subjektiv unter kognitiven Beeinträchtigungen litten. Im Erhebungszeitraum wurden insgesamt sechs Trainingsgruppen gestartet. Aufgrund zahlreicher Drop-Outs im Laufe des 12-wöchigen Trainings konnten für die Prä-Post-Auswertung des Trainings nur die Daten von 16 bipolaren und 9 unipolaren Patienten verwendet werden (s. Abbildung 1). 14 Patienten mussten im Nachhinein aus der Interventionsstudie ausgeschlossen werden. Die Gründe waren: Neun Patienten hatten im Verlauf des Remediationsprogramms eine erneute Krankheitsepisode, bei zwei Patienten erfolgte während des Trainings eine Medikamentenumstellung, bei einer Patientin wurde im Verlauf des Training eine Lithium-Überdosierung festgestellt, und zwei Patienten wurden ausgeschlossen, da sie aufgrund mangelnder Motivation oder anderen Gründen nicht mehr zum Training erschienen.

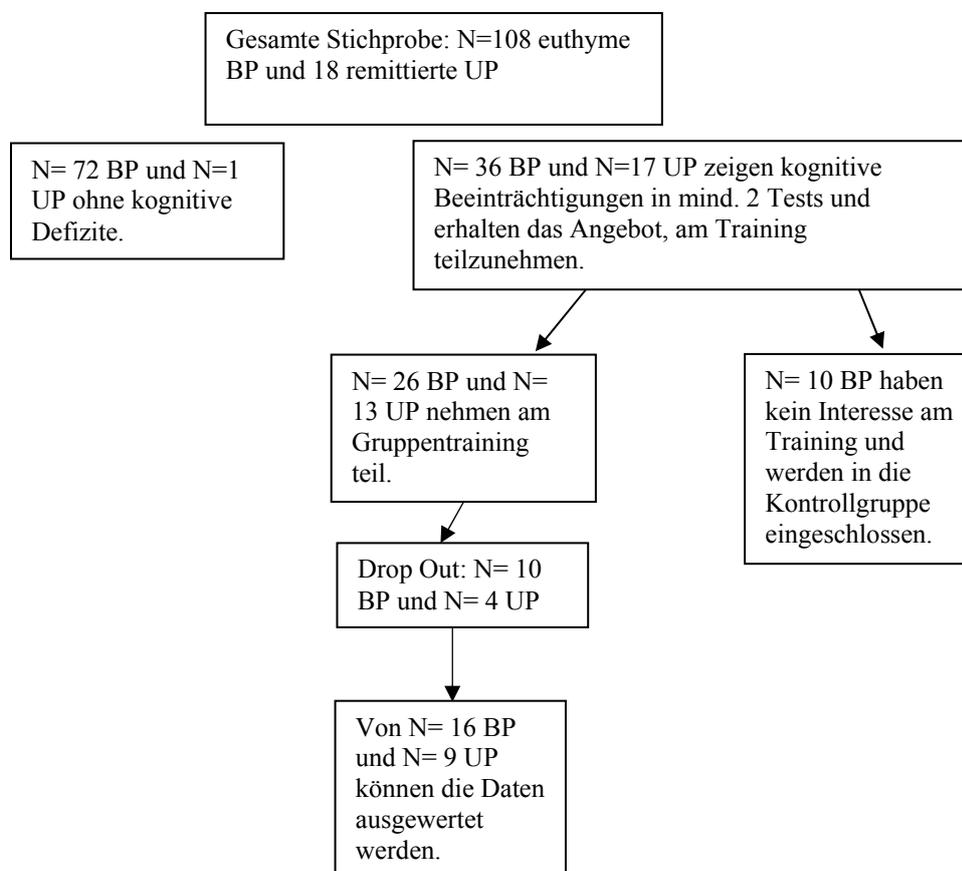


Abbildung 1. Teilnehmerzahlen des kognitiven Remediationsprogramms

## 4.2. Ein- und Ausschlusskriterien

Das Hauptkriterium für eine Teilnahme an der Studie war die Diagnose einer bipolaren Störung (Bipolar-Subtyp I und II) nach den diagnostischen Kriterien (F31) des ICD-10 (WHO, 1992). Die Diagnose wurde von einem klinisch erfahrenen Psychiater gestellt. Für den Einschluss in die Studie war es nicht relevant, ob die Patienten über kognitive Defizite klagten oder nicht; Patienten im Alter von 18 bis 55 Jahren wurden eingeschlossen. Für die Akutmessungen (T1) wurden akut depressive oder (hypo-) manische Patienten eingeschlossen, die insofern stabilisiert waren, dass sie den Instruktionen der Testung folgen konnten und nicht überfordert waren. Patienten mit Mischzuständen wurden nicht untersucht. Für die Teilnahme an den ambulanten neuropsychologischen Testungen (T2) und dem kognitiven Remediationstraining sollten die BP über mindestens 3 Monate remittiert sein und sich stabil fühlen (Kriterien der Stimmungsratings: MADRS $\leq$ 12; YMRS $\leq$ 5). Eine weitere Voraussetzung war, dass in den letzten 2 Monaten keine Medikamentenumstellung erfolgte. Außerdem war ein verbaler Intelligenzquotient (IQ)  $>$  80 und ein ausreichendes Beherrschen der deutschen Sprache gefordert. Bei Nichtmuttersprachlern wurde auf die Durchführung der sprachgebundenen Test verzichtet.

Für alle Patienten wurden verschiedene Ausschlusskriterien definiert, um sicherzustellen, dass die kognitive Leistungsfähigkeit nicht durch andere Faktoren beeinträchtigt ist. Diese Ausschlusskriterien umfassten einen aktuellen Alkohol- und Drogenmissbrauch, jede Form von Substanzabhängigkeit, neurologische Erkrankungen und Hirntraumata. Weiterhin wurden die sonstigen Bipolar-Subtypen (III und NOS) und die Diagnose einer schizoaffektiven Störung ausgeschlossen. Patienten, die in den vergangenen sechs Monaten eine Elektrokonvulsionstherapie (EKT) erhalten haben, wurden aufgrund möglicher kognitiver Nebenwirkungen nicht als Studienteilnehmer eingeschlossen.

Die Kontrollgruppe bestand aus N=70 gesunden Kontrollpersonen, die nach Geschlecht, Alter und Bildungsniveau zum Patientensample vergleichbar waren. Die gesunden Kontrollpersonen wurden von zwei Medizindoktoranten rekrutiert. Sie wurden mit derselben Testbatterie wie die Patienten im Abstand von drei Monaten wiederholt getestet, um mögliche Lerneffekte und die Test-Retest-Reliabilität der Testabfolge zu erfassen. Die psychische Gesundheit der Kontrollpersonen wurde mithilfe des Diagnostischen Interviews bei psychischen Störungen (Mini-Dips; Sheehan et al., 1998) sichergestellt. Psychische oder neurologische Erkrankungen (aktuell oder *lifetime*), Substanzmissbrauch oder -abhängigkeit und schwere körperliche Erkrankungen oder Medikamenteneinnahme wurden als Ausschlusskriterien bei den gesunden Kontrollpersonen zugrunde gelegt.

### 4.3. Versuchsplan

Für den ersten Teil der Arbeit wurde im Längsschnitt ein quasiexperimenteller Zwei-Gruppen-Messwiederholungsplan umgesetzt. Die Gruppe der akut kranken BP und die gesunden Kontrollen wurden zu zwei Testzeitpunkten mit einer neuropsychologischen Testbatterie untersucht (T1 und T2), wobei die BP bei der Wiederholungsmessung remittiert sein mussten. Für den zweiten Teil der Arbeit wurde im Querschnitt die kognitive Leistung von euthymen BP (ohne Akutmessung) mit den Testergebnissen von gesunden Kontrollen verglichen. Im dritten Teil wurde schließlich die Effektivität eines kognitiven Remediationsprogramms überprüft. Diese Intervention wurde allen BP angeboten, die in euthymer Stimmungslage die Tests durchliefen und in mindestens zwei neuropsychologischen Testverfahren unterdurchschnittliche Werte erbrachten. Nach dem Training fand schließlich eine weitere Messung der kognitiven Leistungen statt (T3). Falls die Patienten nicht am Training teilnehmen wollten oder konnten, wurden sie in die Kontrollgruppe eingeschlossen. Aufgrund der kleinen Fallzahlen war keine Randomisierung bei der Gruppenzuteilung (Intervention vs. Kontrollgruppe) möglich. Stattdessen fand eine natürliche Selektion statt, da nur die Patienten am Training teilnehmen konnten, die in der Nähe der Klinik wohnten und Zeit bzw. Interesse an dem intensiven Gruppentraining hatten. Die Kontrollgruppe erhielt keine Intervention und wurde nach drei Monaten ebenfalls mit der Testbatterie untersucht. Zusätzlich zu den neuropsychologischen Tests wurden vor und nach dem Training Fragebögen und Interviews zum psychosozialen Funktionsniveau, der Lebensqualität und zu subjektiv wahrgenommenen kognitiven Defiziten eingesetzt. Um Testleitereffekte zu vermeiden, führte ein verblindeter Kollege die Interviews zum Testzeitpunkt T3 durch. Zudem wurden die Patienten in einem Prä-Post-Design mit dem bildgebenden Verfahren funktionelle Nahinfrarot-Spektroskopie untersucht. Abbildung 2 zeigt den Ablauf der Messzeitpunkte. Insgesamt 6 BP durchliefen alle drei Messzeitpunkte.

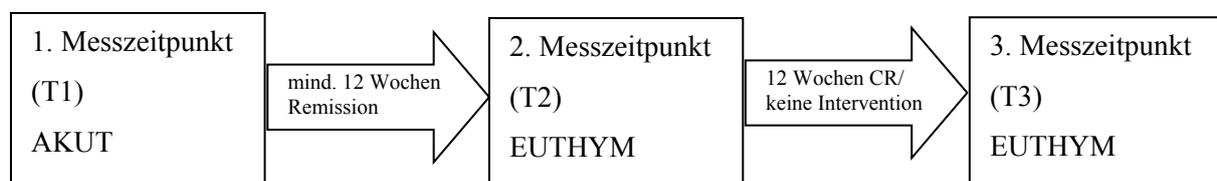


Abbildung 2. Darstellung der Messzeitpunkte

## 4.4. Messinstrumente

### 4.4.1. Affektive Symptomatik und momentanes Befinden

Zu Beginn der neuropsychologischen Diagnostik wurde der motivationale Zustand und das momentanen Befinden der Probanden mit Hilfe der „**Positive and Negative Affect Schedule**“ (PANAS; Watson, Clark, & Tellegen, 1988) erhoben. Dadurch sollte ein möglicher Einfluss der aktuellen Stimmung auf die Testleistung der Probanden kontrolliert werden. Mithilfe dieses Selbsteinschätzungsbogens wurden die Probanden angeleitet, auf einer 5-stufigen Skala die Intensität von 20 vorgegebenen Affekten (jeweils 10 positive und 10 negative Affekte) einzuschätzen. Sie sollten dabei angeben, wie sie sich „im Moment“ fühlen. Es ergaben sich schließlich zwei Werte PA (Positiver Affekt) und NA (Negativer Affekt) mit maximal 50 Punkten. Je höher der Wert, desto besser bzw. schlechter das derzeitige Befinden.

Die derzeitige Symptomatik der BP wurde anhand strukturierter Interviews und Fragebögen erfasst. Bei der **Montgomery Asberg Depression Scale (MADRS)** handelt es sich um eine Fremdbeurteilungsskala zur quantitativen Einschätzung der Stimmung depressiver Patienten (Montgomery & Asberg, 1979). Für jedes der zehn Items, die jeweils einem Symptom entsprechen, erfolgt die Beurteilung auf der Grundlage eines Interviews sowie den Beobachtungen des Interviewers. Die zehn Items erfassen folgende Bereiche: sichtbare Traurigkeit, berichtete Traurigkeit, innere Spannung, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Konzentrationsschwierigkeiten, Antriebslosigkeit, Gefühllosigkeit, depressive Gedanken, Suizidalität. Der abgefragte Zeitraum betrifft die letzten 7 Tage. Die Einschätzung der Items erfolgt siebenstufig, wobei jede zweite Stufe durch eine Beschreibung verankert ist. Die maximale Punktzahl beträgt 60 Punkte. Als grober Anhaltspunkt für das Vorliegen einer schweren Depression wird von den Autoren ein Wert von 35 Punkten als Cut-off angegeben. Als Richtwert für eine leichte Depression gilt eine Spanne von 18-23 Punkten.

Für die Selbsteinschätzung einer depressiven Symptomatik der Patienten wurde das **Beck Depressionsinventar (BDI-II)** eingesetzt (Beck, Steer, Ball, & Ranieri, 1996). Bei diesem Fragebogen beantworten die Probanden 21 Fragen, die verschiedene depressive Symptome beschreiben: Traurigkeit, Pessimismus, Versagensgefühle, Verlust von Freude, Schuldgefühle, Bestrafungsgefühle, Selbstablehnung, Selbstvorwürfe, Selbstmordgedanken, Weinen, Unruhe, Interessenverlust, Entschlussunfähigkeit, Wertlosigkeit, Energieverlust, Veränderung der Schlafgewohnheiten, Reizbarkeit, Veränderungen des Appetits, Konzentrationsschwierigkeiten, Ermüdung oder Erschöpfung, Verlust an sexuellem Interesse. Die Probanden sollen sich bei der Einschätzung auf die vergangenen zwei Wochen beziehen. Die Summenwerte werden folgendermaßen interpretiert: 0-8 Punkte keine depressive Symptomatik, 9-13 minimale, 14-19 leichte, 20-28 mittelschwere, 29-63 schwere Depression.

Mithilfe der Fremdbeurteilungsskala **Young Mania Rating Scale** (YMRS; Young, Biggs, Ziegler, & Meyer, 1978) wurde die (hypo-) manische Symptomatik der BP erfasst. Die Einschätzung basierte auf einem Interview, wobei das beobachtbare Verhalten während des Interviews miteinbezogen wurde. Als Erhebungszeitraum für das Interview wird eine Spanne von 3-5 Tagen angegeben. Die elf Items umfassen die folgenden Bereiche: gehobene Stimmung, erhöhte motorische Aktivität/ Energie, sexuelles Interesse, Schlaf, Reizbarkeit, Rededrang, formale Denkstörungen, inhaltliche Denkstörungen, störend-aggressives Verhalten, Erscheinung und Krankheitseinsicht. Der Summenwert der Skala kann zwischen 0 und 60 variieren. Laut Autoren kann bei einer Punktzahl von  $< 5$  von einem remittierten Zustand ausgegangen werden. Ein Punktwert  $> 17$  soll eine starke Beeinträchtigung durch die manische Symptomatik widerspiegeln.

#### **4.4.2. Personen- und krankheitsrelevante Variablen**

##### **4.4.2.1. Klinische Charakteristika der Patienten**

In einem Interview wurden von allen Probanden die folgenden demographischen Variablen erhoben und in die Datenauswertung miteinbezogen: Alter, Geschlecht, Bildung (Schulabschluss, Anzahl der Schuljahre) Berufstätigkeit, Familienstand, Händigkeit, Alkoholkonsum, Nikotinabhängigkeit. Mithilfe von weiteren Interviews sowie der Auswertung der Patientenakten wurden zusätzliche krankheitsrelevante Charakteristika der Patienten erhoben: Die derzeitige Medikation, das Vorliegen von chronischen Schlafstörungen und anderen körperlichen Erkrankungen (insbesondere der Schilddrüse). Darüber hinaus wurden die folgenden Variablen erfasst (Life Time): Bipolar-Subtyp, Anzahl der Klinikaufenthalte, Erkrankungsbeginn (erste Krankheitsepisode), bisherige Phasenzahl, bisherige Anzahl depressiver und (hypo-) manischer Phasen, prädominante Polarität, Vorkommen und Anzahl von Mischzuständen, psychotische Symptome, Suizidversuche, Substanzmissbrauch oder Substanzabhängigkeit, Familienanamnese, Vorhandensein komorbider Erkrankungen (z.B. ADHS, Migräne, Angststörung) und Anwendung von Elektrokonvulsionstherapie (EKT).

##### **4.4.2.2. Psychosoziales Funktionsniveau**

Die **Global-Assessment of Functioning Scale (GAF)** wird im praktischen Klinikalltag häufig eingesetzt und findet innerhalb der Achse V des DSM-5 Anwendung (Hall, 1995). Die psychischen, sozialen und beruflichen Funktionen eines Patienten werden dabei auf einem hypothetischen Kontinuum von psychischer Gesundheit bis Krankheit definiert und anhand eines Wertes von 0 bis 100 eingeordnet. Dabei bedeutet ein Wert von 100 eine optimale Funktionsfähigkeit in allen Bereichen. Die Abstufung kann vom Untersucher anhand aller ihm zur Verfügung stehenden Informationen getroffen werden.

Als weiteres Instrument kam das **Mini-ICF-APP-Rating für Aktivitäts- und Partizipationsstörungen** zum Einsatz, welches sich an der Internationalen Klassifikation der Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit (ICF) orientiert, die von der Weltgesundheitsorganisation definiert wurde (Linden, 2009). Das Fremdbeurteilungsverfahren wird im Rahmen eines halbstrukturierten Interviews durchgeführt und als änderungssensitives Maß empfohlen. Es wird eingeschätzt, inwiefern ein Patient bei der Durchführung von verschiedenen Aktivitäten beeinträchtigt ist. Insgesamt 13 Bereiche werden abgefragt und auf einer 5-stufigen Likertskala eingeschätzt: Fähigkeit zur Anpassung an Regeln und Routinen, Fähigkeit zur Planung und Strukturierung von Aufgaben, vorhandene Flexibilität und Umstellungsfähigkeit, Fähigkeit zur Anwendung fachlicher Kompetenzen, Entscheidungs- und Urteilsfähigkeit, Durchhaltefähigkeit, Selbstbehauptungsfähigkeit, Kontaktfähigkeit zu Dritten, Gruppenfähigkeit sowie die Fähigkeit zu familiären bzw. intimen Beziehungen, zu Spontan-Aktivitäten, zur Selbstpflege und zur Verkehrsfähigkeit. Die Interrater-Reliabilität liegt zwischen  $r=.70$  (ungeschulte Rater) und  $r=.92$  (geschulte Rater).

#### 4.4.2.3. Subjektive Lebensqualität

Um die subjektive Lebensqualität der Probanden zu erheben, wurde der Fragebogen **WHOQOL-BREF** eingesetzt (Angermeyer, 2000). Dies ist eine Kurzform des Instruments WHOQOL-100, das von der World Health Organisation zur Erfassung der subjektiven Lebensqualität herausgegeben wurde. Die Grundlage dieses Fragebogens ist die Definition von Lebensqualität: Sie wird als „die individuelle Wahrnehmung der eigenen Lebenssituation im Kontext der jeweiligen Kultur und des jeweiligen Wertesystems sowie in Bezug auf persönliche Ziele, Erwartungen, Beurteilungsmaßstäbe und Interessen“ beschrieben. Der Fragebogen besteht aus 26 Items, die auf einer 5-stufigen Likertskala beantwortet werden. Die Fragen bilden die folgenden Dimensionen als Skalen ab: physisches Wohlbefinden, psychisches Wohlbefinden, soziale Beziehungen und Umwelt. Weiterhin ergibt sich ein Global-Wert. Die Testautoren geben für die interne Konsistenz (Cronbachs Alpha) der Subskalen Werte zwischen  $\alpha = .57$  und  $\alpha = .88$  an.

#### 4.4.2.4. Subjektive kognitive Defizite

Mit dem **Fragebogen zur geistigen Leistungsfähigkeit (FLEI)** wurde die subjektiv erlebte geistige Funktionsfähigkeit in den Bereichen Gedächtnis, Aufmerksamkeit und Exekutivfunktion erfasst (Beblo et al., 2010). Bei diesem Fragebogen beantwortet der Proband 35 Aussagen mittels einer fünfstufigen Ratingskala. Zur Auswertung werden für die einzelnen Skalen Rohwerte berechnet, die sich aus den Summen der Skalenwerte ergeben. Diese Werte werden zu einem Gesamtwert der geistigen Leistungsfähigkeit zusammengefasst. Außerdem ergeben sich getrennte Subskalen-Werte für

---

Aufmerksamkeitsdefizite, Gedächtnisdefizite und Defizite in den exekutiven Funktionen. Laut Testautoren liegt das Reliabilitätsmaß Cronbach Alpha je nach Skala zwischen  $\alpha = .82$  und  $\alpha = .94$ .

### **4.4.3. Messung der kognitiven Leistungsfähigkeit**

#### **4.4.3.1. Messung der intellektuellen Fähigkeiten**

Die verbale intellektuelle Leistungsfähigkeit der Patienten und der gesunden Kontrollpersonen wurde mittels des **Mehrfach-Wahl-Wortschatz-Tests (MWT-B)** erfasst (Lehrl, Triebig, & Fischer, 1995). Bei diesem Verfahren sollen die Patienten auf einem Bogen pro Zeile das Wort identifizieren, welches tatsächlich ein Wort des deutschen Sprachraums darstellt. Der Summenwert ist normiert und liefert einen IQ-Wert, der als grobes Screening der prämorbidem Intelligenz angesehen wird.

#### **4.4.3.2. Neuropsychologische Messung**

##### **4.4.3.2.1. Beschreibung der Testbatterie**

Die neuropsychologische Testbatterie umfasste sieben standardisierte Tests zur Objektivierung verschiedener kognitiver Konstrukte, die stets in derselben Reihenfolge und vom selben Testleiter durchgeführt wurden (s. Tabelle 1 und Anhang A). Die Auswahl der einzelnen Tests erfolgte anhand der bisherigen Literatur, sodass alle kognitiven Bereiche operationalisiert wurden, die bisher in Studien zu kognitiven Defiziten bei der bipolaren Störung auffällig waren. Die Testung dauerte insgesamt 90 Minuten und erfolgte überwiegend am Computer. Der Testleiter erklärte den Probanden die Aufgabenstellung der einzelnen Tests, wobei zusätzlich eine schriftliche Instruktion am Computerbildschirm genutzt wurde. Im Anschluss wurde vor jedem Test eine kurze Übung durchgeführt, damit die Probanden mit der Aufgabe vertraut waren. Es wurden zwei Programme genutzt, um die kognitiven Leistungen der Probanden computerisiert erfassen zu können: die „Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung“ (TAP) und das „Wiener Testsystem“. Die TAP wurde von Zimmermann (2011) entwickelt und ist ein etabliertes Diagnoseprogramm für Aufmerksamkeitsstörungen. Das Wiener Testsystem von der Schuhfried GmbH ist ein umfassendes Tool für die computerisierte Diagnostik mit einer Vielzahl an psychologischen Tests. Als Maß für die Testleistung zeichnen die Programme Reaktionsgeschwindigkeiten in Millisekunden auf und errechnen daraus den Mittelwert und Median der Reaktionszeiten, die Standardabweichung und abhängig vom Test die Anzahl der Ausreißer, Auslassungen und Fehler. Mittelwerte und Standardabweichung sind um Ausreißer bereinigt, indem sie bei Vorliegen von Ausreißern ohne diese neu berechnet werden. Für die vorliegende Studie wurden drei Subtests aus der TAP ausgewählt und drei Subtests aus dem Wiener Testsystem, die im Folgenden beschrieben werden (s. Tabelle 1).

Tabelle 1. Übersicht über die neuropsychologische Testbatterie

Kognitive Domäne	Test	Testdauer	Testautoren
Psychomotorische Geschwindigkeit	Kompatible Trials des Stroop- Test (Reaktionszeiten)	6 min	Puhr & Wagner (2011)
Aufmerksamkeit	Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP) Untertest: „Geteilte Aufmerksamkeit“	4 min	Zimmermann & Fimm (2011)
Verbales Kurz- und Langzeitgedächtnis	California Verbal Learning Test (CVLT)	15 min	Niemann et al. (2008)
Wortflüssigkeit	Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT)	4 min	Aschenbrenner et al. (2000)
Arbeitsgedächtnis	TAP-Untertest „Arbeitsgedächtnis“	4 min	Zimmermann & Fimm (2011)
Kognitive Flexibilität	TAP-Untertest: „Flexibilität“	3 min	Zimmermann & Fimm (2011)
Interferenzneigung	Inkompatible Trials des Stroop-Test (Interferenzbedingung)	6 min	Puhr & Wagner (2011)
Problemlösung	Tower of London (TOL)	10 min	Kaller et al. (2011)

#### 4.4.3.2. Erfassung der Aufmerksamkeit

Die geteilte Aufmerksamkeit ist per Definition die Fähigkeit, seine Aufmerksamkeit auf mehrere Reize zu richten oder mehrere Tätigkeiten zur gleichen Zeit durchzuführen (Zimmermann, 2011). In der Aufgabe zur Überprüfung der geteilten Aufmerksamkeit der TAP müssen die Probanden zwei Reize gleichzeitig beachten. Für die vorliegende Untersuchung wurde die auditiv-visuelle Durchführungsform I (synchron) gewählt. Zum einen muss ein Feld mit aufleuchtenden Kreuzen beobachtet werden und die Probanden erhalten die Instruktion, bei einer bestimmten Konstellation der Kreuze die Reaktionstaste zu drücken. Gleichzeitig hören die Probanden abwechselnd einen hohen und tiefen Ton und sollen immer dann reagieren, wenn sie zweimal hintereinander denselben Ton hören. Die Fähigkeit zur Teilung der Aufmerksamkeit wird also durch simultan ablaufende Prozesse getestet. Der Test dauert vier Minuten und hat laut Testautoren je nach Variable einen Reliabilitätskoeffizient zwischen  $r=.44$  und  $r=.64$ . Für die vorliegende Studie wurde bei der Auswertung die Anzahl der *Auslassungen* berücksichtigt.

#### 4.4.3.2.3. Erfassung der Gedächtnisfunktionen

Der California Verbal Learning Test (CVLT) ist ein verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest, der aus zwei Wortlisten mit jeweils 16 Items besteht (Niemann, Sturm, Thöne-Otto, & Wilmes, 2011). Die Aufgabe der Patienten ist es, sich die Wortliste einzuprägen und nach jedem Durchgang möglichst viele Worte aus dem Gedächtnis zu reproduzieren. Wortliste A ist die Lernliste; Wortliste B dient als Interferenzaufgabe. Die Wortliste A wird insgesamt fünfmal hintereinander dargeboten. Nach der Interferenzaufgabe erfolgt der kurzfristige freie Abruf der Wortliste A, dem sich der Abruf mit der Vorgabe der semantischen Oberbegriffe anschließt. Nach einem nicht angekündigten Intervall von 20 Minuten ist wieder der freie Abruf gefordert, dem erneut der Abruf mit Hilfestellung folgt. In dieser Zeitspanne wurden in der vorliegenden Studie zwei weitere Testverfahren durchgeführt. Für die abschließende Wiedererkennungsaufgabe werden sowohl semantisch wie phonematisch ähnliche Ablenkungs-Items und kategoriale Prototypen verwendet. Es stehen drei normierte Parallelversionen zur Verfügung, die in dieser Studie für die drei Messzeitpunkte genutzt wurden. Die Durchführungsdauer betrug insgesamt ca. 15 Minuten. Der Test wurde mündlich mit den Probanden durchgeführt, lediglich zu Auswertung wurde die Computerversion des Wiener Testsystems genutzt. Drei Variablen wurden in die Auswertung einbezogen: Lernsumme, kurzfristiger Abruf, langfristiger Abruf (jeweils Anzahl der memorierten Begriffe).

#### 4.4.3.2.4. Erfassung der exekutiven Funktionen

Beim **Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT)** handelt es sich um eine formallexikalische Wortflüssigkeitsaufgabe, die das divergente Denken überprüft (Aschenbrenner, 2000). Es ist bekannt, dass diese Aufgabenstellung v.a. Patienten mit präfrontalen Defiziten Schwierigkeiten bereitet. Für die Lösung der Wortflüssigkeitsaufgabe wird außerdem die Leistung des Kurzzeit- und des Arbeitsgedächtnisses benötigt. In der Aufgabe wird der Proband aufgefordert, innerhalb von 2 Minuten nach bestimmten Regeln (keine Repetitionen, keine Eigennamen und keine Wortstammverlängerungen) möglichst viele Wörter mit einem bestimmten Anfangsbuchstaben zu nennen. Um bei Wiederholungsmessungen Trainingseffekte zu vermeiden, wurden Parallelversionen gewählt (T1: S-Worte, T2: P-Worte, T3: M-Worte). Für die Auswertung der Daten wurde jeweils die *Gesamtzahl der korrekten Wörter* innerhalb der zwei Minuten erfasst. Dieser Test lag nicht in einer computerisierten Version vor, sondern wurde mündlich mit den Probanden durchgeführt. Die Validität des RWT ist durch Validierungsstichproben und Korrelation mit anderen anerkannten Testverfahren nachgewiesen. Die Retest-Reliabilität über drei Wochen variiert für die einzelnen Untertests zwischen  $r = .72$  und  $r = .89$ .

Das Konzept des **Arbeitsgedächtnisses** („working memory“) ist per Definition „ein System mit begrenzter Kapazität zur temporären Speicherung und zielgerichteten Verarbeitung von Informationen, die zur Ausführung komplexer kognitiver Aufgaben benötigt werden“ (Baddeley, 1974). Es wird den exekutiven Funktionen zugeschrieben, da es im präfrontalen Kortex lokalisiert werden konnte. Der Untertest „Arbeitsgedächtnis“ aus der TAP erfasst dieses Konstrukt mit Hilfe einer 2-Back Aufgabe (Zimmermann, 2011). Für die vorliegende Arbeit wurde die Schwierigkeitsstufe 3 gewählt. Den Probanden wird die Aufgabe gestellt, sich eine Abfolge von einstelligen Zahlen anzuschauen. Wenn eine Zahl erscheint, die kurz zuvor (als vorletztes) schon einmal erschien, soll der Proband mit Tastendruck reagieren. Für die Auswertung wurde die *Anzahl der Auslassungen* berücksichtigt. Laut Testautoren liegt eine ausreichende Test-Retest-Reliabilität von  $r=.60$  vor.

Bei dem Subtest **Kognitive Flexibilität** (Reaktionswechsel) der TAP stehen den Probanden zwei Tasten zur Verfügung, die sie mit der linken und rechten Hand betätigen (Zimmermann, 2011). Am Computerbildschirm werden simultan rechts und links von einem Fixationspunkt konkurrierende Reize (ein Buchstabe und eine Zahl) dargeboten, wobei jeweils die Taste auf der Seite zu drücken ist, auf welcher sich der Zielreiz befindet. Der Zielreiz verändert sich alternierend, im Wechsel erscheint jeweils ein Buchstabe oder eine Zahl. Der Proband muss zunächst die Taste auf der Seite drücken, auf welcher der Buchstabe erscheint. Anschließend betätigt er die Taste auf der Seite, auf welcher die Zahl erscheint. Die Aufgabe besteht also darin, zwischen den zwei Arten von Zielreizen zu wechseln. Es werden insgesamt 100 Trials gezeigt. Dadurch ergibt sich eine Dauer von ca. 3-5 Minuten, je nachdem, wie schnell und wie häufig die Probanden falsch reagierten. Der Test weist eine gute Retest-Reliabilität von  $r=.98$  auf. Für die Auswertung des Tests wurden die *Anzahl der Fehlreaktionen* berücksichtigt.

Der **Farb-Wort-Interferenz-Test (Stroop)** erfasst „die Fähigkeit zur Inhibition überlernter Antworten bei einfachen Aufgaben“ (Puhr, 2011). Da in der Aufgabe die Unterdrückung einer automatisierten Reaktion notwendig ist, lässt sich erfassen, wie gut die Fähigkeit zur Kontrolle von Handlungsimpulsen ausgeprägt ist. Das Paradigma zur Farb-Wort-Interferenz geht davon aus, dass die Lesegeschwindigkeit eines Farbwortes herabgesetzt ist, wenn das Wort in andersfarbiger Schrift geschrieben ist (Stroop, 1935). Andererseits kann die Farbe eines Wortes nur verzögert benannt werden, wenn Farbe und Farbwort nicht übereinstimmen. Der vorliegende Test ist eine computerunterstützte Realisierung dieses Paradigmas. Es gibt insgesamt vier Versuchsbedingungen, ohne und mit Interferenzeinflüssen (kongruent und inkongruent). Bei den kongruenten Durchgängen wird die reine Lese- und Benennungsgeschwindigkeit der Farben bzw. Farbworte erfasst (Median der Reaktionszeiten). Diese Ausgangsleistung wird mit der Lese- und Benenn-Interferenz in Beziehung gesetzt. Für die vorliegende Studie wurde die computerisierte Version S4 des Wiener Testsystems genutzt. Der Proband sollte je nach Reaktion die entsprechende Farbe drücken, die am Bildschirm erscheint und erhielt die Instruktion „möglichst schnell, aber ohne Fehler zu reagieren“. Der Median der Reaktionszeiten der kongruenten Durchgänge (Lesen und Benennen) wurde als Objektivierung der psychomotorischen

Grundgeschwindigkeit der Probanden ausgewertet. Bei den inkongruenten Durchgängen ergaben sich die Testscores *Lese-Interferenzneigung* und *Benenn-Interferenzneigung*, welche in der Studie als exekutives Maß verwendet wurden. Die *Lese-Interferenzneigung* berechnete sich durch die Differenz der Reaktionszeit Baseline Lesen minus Reaktionszeit der Lesen-Interferenzbedingung; die *Benenn-Interferenzneigung* entsprechend durch die Differenz der Reaktionszeit Baseline Benennen minus Reaktionszeit der Benenn-Interferenzbedingung. Damit bedeutet ein positiver Interferenzwert eine erhöhte Interferenzneigung, d.h. je höher der Interferenz-Score, desto höher die Interferenzneigung. Die 4 Durchgänge dauerten insgesamt 15 Minuten. Die Probanden reagierten mit einer speziellen Tastatur, die vier farbige Reaktionstasten umfasst (rot, blau, grün, gelb). Die Split-Half-Reliabilitäten der vier Testdurchgänge wird von den Testautoren zwischen  $r = .85$  und  $r = .99$  angegeben.

Zur Untersuchung des konvergenten **problemlösenden Denkens und der Planungsfähigkeit** wurde die computerisierte Version des Tests „Tower of London“ (TOL) aus dem Wiener Testsystem genutzt (Niemann, Sturm, Thöne-Otto, & Wilmes, 2011). Das Verfahren beruht auf dem Prinzip einer Transformationsaufgabe, die als „klassische“ Methode zur Überprüfung von exekutiven Funktionen gilt. Die Hauptvariable ist in diesem Test die „Planungsfähigkeit“, womit die Fähigkeit bezeichnet wird, Lösungsalternativen kognitiv vorzubereiten und die Konsequenzen einer Handlung bereits vor ihrer Ausführung abzuschätzen. Die Aufgabe der Probanden besteht darin, drei verschiedenfarbige Kugeln (rot, blau, gelb) in eine vorgegebenen Konstellation auf drei nebeneinander liegende, vertikal angebrachte Holzstäben zu bringen. Die Anzahl der hierfür notwendigen Züge ist vorgegeben. Insgesamt sind vierzehn Aufgaben zu lösen, wobei diese einen steigenden Schwierigkeitsgrad von drei, vier, fünf bzw. sechs Zügen aufweisen. Sobald dem Probanden die Zielposition dargeboten wurde, wird die Zeit gemessen, die er bis zum ersten Zug für die Entwicklung einer Lösungsstrategie benötigt. Der Proband wird darauf hingewiesen, dass die richtige Lösung wichtiger ist als die Geschwindigkeit, in der die Lösung gefunden wird. Beim TOL liegen drei computerisierte Parallelversionen vor, die in der vorliegenden Studie zu den unterschiedlichen Testzeitpunkten eingesetzt wurden, um Messwiederholungseffekte zu vermeiden. Die Durchführungsdauer der eingesetzten Kurzformen beträgt ca. 10 Minuten. Das Cronbach Alpha liegt für die Planungsfähigkeit als Hauptvariable bei über  $\alpha = .71$ . Als Auswertungsvariable wurde der Score „Planungsfähigkeit“ genutzt, der angibt, wie viele Problemstellungen vom Probanden optimal gelöst wurden.

#### 4.4.4. Messung der Hirnaktivität

##### 4.4.4.1. Bildgebendes Verfahren: funktionelle Nahinfrarot-Spektroskopie

Die funktionelle Nahinfrarot-Spektroskopie (fNIRS) wurde bei den euthymen BP durchgeführt, um zu überprüfen, inwiefern das kognitive Trainingsprogramm zu einer Veränderung der zerebralen Durchblutung im Frontalhirnbereich führt. NIRS ist eine nicht-invasive optische Methode, die Licht aus dem Nah-Infrarot-Spektrum (700-1000 nm Wellenlänge) nutzt, um dynamische Änderungen des Sauerstoffgehaltes des Blutes durch die Schädeldecke hindurch zu messen (s. Abbildung 3; Strangman, Boas, & Sutton, 2002).

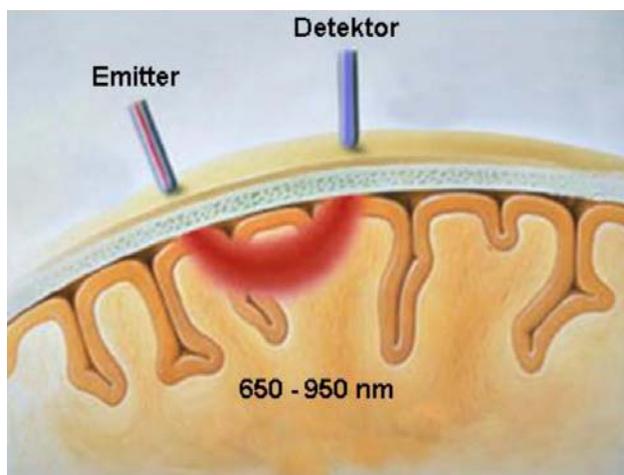


Abbildung 3. Messmethode der funktionellen Nahinfrarot-Spektroskopie (nach Bunce et al., 2006)

Die zwei Prinzipien, die der Methode fNIRS unterliegen, sind unter den Begriffen neurovaskuläre Kopplung und dem optische Fenster bekannt (Strangman et al., 2002). Neuronale Aktivierung geht mit Veränderungen des zerebralen Blutflusses und Unterschieden der Oxygenierung des Blutes einher, dies wird als neurovaskuläre Kopplung bezeichnet (Logothetis & Wandell, 2004). Oxygeniertes ( $O_2$ -Hb) und deoxygeniertes Hämoglobin (HHb) haben in diesem Spektralbereich charakteristische Absorptionsspektren, die voneinander differenziert werden können. Zustandsänderung von zerebralem Gewebe führen wiederum zu Änderungen der Streueigenschaften. Diese Änderung der Konzentration des oxygenierten und deoxygenierten Hämoglobins lässt sich schließlich mit Hilfe einer Modifikation des Lambert-Beer'schen Gesetzes bestimmen (Chance, 1991). Wenn die Neuronen aufgrund einer Aktivierung Sauerstoff benötigen, erreichen die Konzentrationsveränderungen der Chromophore  $O_2$ Hb und HHb nach einigen Sekunden einen Scheitelpunkt und kehren nach wenigen Sekunden auf ihr Ausgangsniveau zurück (s. Abbildung 4). Diese typische Kurve im Rahmen der neurovaskulären Kopplung wird auch als hämodynamische Antwort bezeichnet. Die Summe der einzelnen Parameter (das Gesamt-Hämoglobin) wird schließlich als Maß für das Blutvolumen berechnet [ $(O_2Hb) + (HHb) = (total-Hb)$ ].

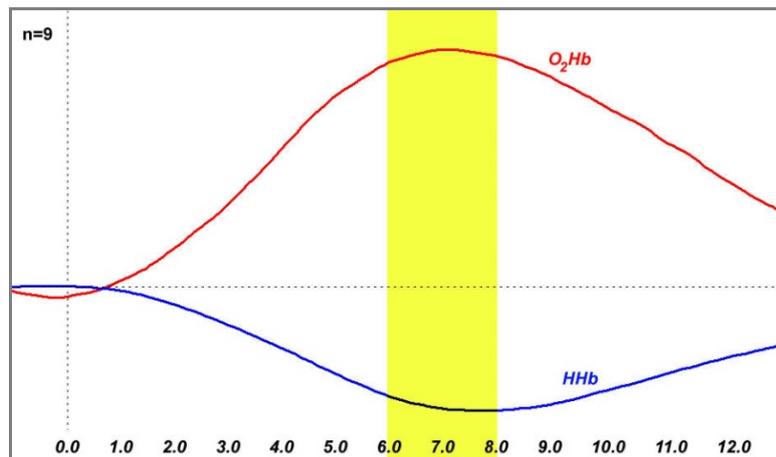


Abbildung 4. Hämodynamische Reaktion des oxygenierten und deoxygenierten Bluts mit dem Peak nach 6-8 sec (nach Strangman et al. 2002)

Die NIRS-Methode nutzt die Tatsache, dass biologisches Gewebe für Licht in einem Bereich von ~600-1000 nm (= „optisches Fenster“) relativ transparent ist und das Gewebe mit nur geringer Absorption durchdringen kann (Obrig & Villringer, 2003). Das oxygenierte und deoxygenierte Hämoglobin hat wiederum in diesem Wellenlängenbereich den größten Absorptionskoeffizienten.

Für die fNIRS-Messung wird dem Probanden eine Haube mit Platzhaltern, sogenannten Probesets aufgesetzt, die mit optischen Dioden (Optoden) bestückt sind. Die Optoden messen die Veränderungen des oxygenierten Blutes, wobei jeweils ein Detektor und ein Emitter gepaart sind und einen Messkanal bilden. Die Emitter senden Licht aus, welches die Schädeldecke durchdringt und von den im Gehirngewebe vorhandenen Chromophoren O<sub>2</sub>HB und HHb absorbiert wird. Das restliche Licht wird von den Detektoren aufgefangen (s. Abbildung 3). Die Probesets werden an den Kopf des Probanden entsprechend der Elektrodenpositionen des internationalen 10-20-Systems angepasst (Jasper, 1958). In der vorliegenden Studie wurde eine 52-Kanalhaube mit 17 Emittlern und 16 Detektoren genutzt. Der Optodenabstand betrug 3 cm. Die Haube bedeckte 30x6 cm des Vorderkopfs der Patienten und wurde so angebracht, dass die Dektector-Diode Nr. 26 an der Position Fpz lag. Somit war sowohl der linke als auch der rechte frontale Hirnbereich abgedeckt. Die Veränderungen des oxygenierten und deoxygenierten Hämoglobins wurde mit Hilfe des ETG-100 Optical Topography Systems (Hitachi Medical Co., Japan) gemessen.

#### 4.4.4.2. Kognitive Aufgabe während der Messung der Hirnaktivität (CogShift)

In der vorliegenden Studie wurde die fNIRS-Messung nicht im Ruhezustand, sondern während einer **Aufgabe zur Erfassung der kognitiven Flexibilität (CogShift)** erhoben (Kopf et al., in Vorbereitung). Diese Aufgabe wurde gewählt, da sie sich in Vorarbeiten der eigenen Arbeitsgruppe für die fNIRS-Messungen bewährt hat. Zudem liegen aus Vorstudien Daten von gesunden Kontrollpersonen zur Hirnaktivierung während der CogShift-Aufgabe vor, sodass eine Vergleichsmöglichkeit für die Daten der Patienten gegeben war (Kopf et al., in Vorbereitung). Die CogShift-Aufgabe ist ein exekutives Testmaß, das die Fähigkeit prüft, inwiefern der Proband flexibel von einer zur anderen Aufgabenstellung wechseln kann. Bei dieser Aufgabe besteht jedes Trial aus einer Figur, die aus einer geometrischen Form und einer bestimmten Farbe besteht. Die Reaktion erfolgt mit den Pfeiltasten auf einer Standardtastatur. Die Probanden lernen zunächst getrennt voneinander bei einer blauen Farbe die rechte Taste zu drücken und bei einer roten Farbe die linke Taste bzw. bei einem Dreieck die linke Taste zu drücken und bei einem Quadrat die rechte Taste. Im Anschluss werden beide Dimensionen kombiniert, die Probanden sehen stets eine Form in einer bestimmten Farbe und die Instruktion über der Figur gibt an, ob die Probanden auf die Farbe oder Form reagieren sollen. Während der Aufgabe werden stets zwei Figuren gepaart hintereinander gezeigt (Interstimulus-Interval zwischen zwei Paaren = 4-6 sec). Wenn die Figuren, die hintereinander gezeigt werden dieselbe Dimension aufweisen, liegt die „Non-Shifting“-Bedingung vor, falls die beiden Figuren unterschiedliche Dimensionen abfragen, liegt die „Shifting“-Bedingung vor. Beide Bedingungen sind pseudorandomisiert. Insgesamt werden 72 „Shifting“-Paare und 72 „Non-Shifting“-Paare präsentiert. Zusätzlich sind in der Aufgabe drei Interferenzlevel eingebaut: Die leichteste Version besteht nur aus der Darstellung von einer Farbe oder einer Form, sodass der erforderliche Tastendruck eindeutig ist. Bei der mittelschweren Interferenzbedingung wird der Reiz mit einer neutralen Farbe oder Form gezeigt und bei der schweren Interferenzbedingung wird der Reiz mit der inkongruenten Farbe oder Form präsentiert (Beispiel: es erscheint ein rotes Quadrat, welches zwei inkongruente Informationen beinhaltet, da die Farbe Rot einen linken Tastendruck erfordert, das Quadrat hingegen einen rechten Tastendruck). Die Kombination der möglichen Instruktionen und Figuren ergibt insgesamt 12 Stimuli: 2 Instruktionen (Farbe oder Form) x 2 Möglichkeiten pro Instruktion (rot/blau oder Dreieck/Quadrat) x 3 Interferenzbedingungen (alleine, neutral oder inkongruent). Insgesamt ergeben sich damit 288 Trials, wobei die Bearbeitung der Aufgabe ca. 20 Minuten umfasste.

## 4.5. Durchführung und Ablauf der Studie

### 4.5.1. Durchführung der Testungen

Die exakte Reihenfolge der Testbatterie ist dem Anhang A zu entnehmen. Eine Erhebung mit einem Patienten betrug inklusive Interviews, Fragebögen und der neurokognitiven Testbatterie ca. 120 Minuten. Die Untersuchung wurde immer vom selben Testleiter und in einem ruhigen Testraum durchgeführt. Die Testbatterie lief auf einem Laptop Typ HP ProBook 4730s (Prozessor: Intel Core i5, 2430 M CPU, 2.40 GHz), der Computerbildschirm hatte eine Größe von 17 Zoll. Es wurden spezifische Reaktionstasten genutzt, die zu der Ausstattung der TAP und des Wiener Testsystems gehörten.

Die Akutmessung (T1) wurde in den ersten drei Wochen nach der stationären Aufnahme eines Patienten durchgeführt. Die stationären Patienten erhielten keine Aufwandsentschädigung für die Studienteilnahme, allerdings wurde Ihnen als Anreiz zur Teilnahme und zur Stärkung der Motivation zugesagt, dass sie eine Rückmeldung über die Ergebnisse der Testung erhalten. Die Patienten wurden auf der Station abgeholt und zum Testraum begleitet. Sie wurden über den Ablauf der Testung informiert und instruiert, sich anzustrengen und die Tests so gut wie möglich zu bearbeiten. Sie wurden aber auch darauf hingewiesen, dass sie jederzeit die Möglichkeit hätten, die Testung abbrechen, wenn sie sich nicht wohlfühlten. Nach den klinischen Interviews, den Fragebögen und dem IQ-Screeningtest begann die Testung am Computer. Nach der Hälfte der Testbatterie wurde eine 5-minütige Pause eingelegt. Während und nach der Testung wurden die Patienten motiviert und verstärkt, außerdem wurden sie regelmäßig nach ihrem Befinden gefragt, um eine Überforderung o.a. zu vermeiden. Nach der Testung wurden sie verabschiedet bzw. zurück auf Station begleitet. Die Testergebnisse wurden dem Patienten am nächsten Tag rückgemeldet, nachdem die Auswertung der Tests abgeschlossen war.

Nachdem die Patienten aus dem stationären Aufenthalt entlassen wurden, erfolgte die Kontaktaufnahme frühestens nach 12 Wochen telefonisch oder per Email, um sie für die Wiederholungsmessung einzuladen. Falls die Patienten über mindestens drei Monate euthym waren, wurden sie zu einem Termin in die Klinik eingeladen. Sie wurden zunächst über die Studie informiert und unterzeichneten die Einverständniserklärung. Anhand eines halbstrukturierten Interviews wurden alle erforderlichen klinischen Variablen erfasst, bevor die kognitive Testbatterie zum Einsatz kam. Zudem wurden alle relevanten Angaben für die Einschätzung des psychosozialen Funktionsniveaus erfragt (GAF-Skala und Mini-ICF-APP). Ansonsten lief die Testung mit den ambulanten Patienten identisch zu der Testung mit den akut kranken Patienten ab (s. Anhang A). Die ambulanten Patienten erhielten nach Abschluss der Testung eine Aufwandsentschädigung in Höhe von 30€; hierfür unterzeichneten die Probanden eine Quittung. Es wurde vereinbart, dass Ihnen die Testergebnisse am nächsten Tag telefonisch oder per Email mitgeteilt werden. Nach dem kognitiven Remediationsprogramm wurde die kognitive Testbatterie, die Fragebögen und die NIRS-Messung sowohl bei der Interventions- als auch bei der Kontrollgruppe nach 13-15 Wochen (T3) wiederholt. Die

Patienten erhielten dafür wiederum eine Aufwandsentschädigung. Falls die Patienten nach 12 Wochen nicht euthym waren (Klärung durch klinisches Interview am Telefon), wurden sie im Abstand von jeweils 12 Wochen erneut kontaktiert. Die neurokognitive Testung und die NIRS-Messung wurden an zwei unterschiedlichen Terminen durchgeführt, um die Patienten nicht zu überfordern und einem Ermüdungseffekt vorzubeugen.

Nach der Aufklärung über die Zielsetzung der Studie und einer Informationsvermittlung zu der Methode fNIRS, unterzeichneten die Patienten die Einverständniserklärung. Es folgte die Instruktion zu der CogShift-Aufgabe und es fand ein Übungsdurchlauf statt, damit sichergestellt war, dass der Patient die Aufgabenstellung verstanden hatte. Anschließend wurden die Kopfumfänge ausgemessen und die NIRS-Haube angepasst. Während der Messung saß der Patient in einer schalldichten Kabine vor einem Computermonitor und bearbeitete die 20-minütige CogShift-Aufgabe. Insgesamt dauerte der Termin ca. 50 Minuten und die Patienten erhielten 20€ als Aufwandsentschädigung.

#### **4.5.2. Durchführung des kognitiven Remediationsprogramms**

##### **4.5.2.1. Einschluss von Patienten**

Das kognitive Trainingsprogramm wurde allen Patienten angeboten, die in zwei oder mehr der zwölf Testmaße unterdurchschnittliche Werte zeigten (im Vergleich zur Normstichprobe des jeweiligen Tests). Die Patienten wurden in einem persönlichen Gespräch über das Ziel, den Ablauf und die Inhalte des Trainings informiert und sie erhielten einen Flyer und ein detailliertes Informationsblatt, sodass sie sich in Ruhe überlegen konnten, ob sie teilnehmen möchten. Hatten die Patienten kein Interesse am Training, wurden sie gefragt, ob sie im Rahmen der Kontrollgruppe an einer weiteren Testung nach drei Monaten teilnehmen würden. Diese Probanden erhielten keine Intervention, es wurden allerdings dieselben Testverfahren wie bei der Interventionsgruppe durchgeführt (inklusive aller Interviews, Fragebögen und der NIRS-Messung).

##### **4.5.2.2. Inhalte und Umsetzung des Skillstrainings**

Das kognitive Remediationsprogramm kombinierte ein Computertraining (kognitive Stimulation) und ein Skillstraining (Vermittlung von Strategien). Das Programm umfasste insgesamt 12 Gruppensitzungen, die wöchentlich stattfanden und 90 Minuten dauerten. Eine Gruppe umfasste mindestens drei und maximal sechs Teilnehmer. Eine Gruppe wurde gestartet, sobald die Mindestteilnehmerzahl erreicht war. Die Inhalte der Gruppensitzungen können dem Manual „Kognitiv-Skills-Gruppe“ im Anhang F entnommen werden.

---

Die übergeordneten Themen der Gruppensitzungen waren:

1. Einführung in kognitive Skills und Optimierung des Lernstils
2. Verbesserung der Konzentration und Verringerung von Ablenkbarkeit
3. Achtsamkeit
4. Gedächtnishilfen
5. Strategien zur Verbesserung der verbalen Gedächtnisses
6. Strategien zur Verbesserung der Zahlengedächtnisses
7. Umgang mit Wortfindungsstörungen
8. Logisches Denken
9. Problemlösen
10. Tagesstruktur und Organisation
11. Zeitmanagement
12. Kommunikation und gesunde Lebensführung

Jede Sitzung wurde mit einer kurzen Gesprächsrunde begonnen, damit die Teilnehmer aktuelle Themen und mögliche Schwierigkeiten besprechen konnten. Im Anschluss wurde stets eine Achtsamkeitsübung durchgeführt. Danach folgte das Thema der Sitzung, welches interaktiv in der Gruppe erarbeitet wurde. Für die letzten 30 Minuten der Sitzung ging die Gruppe gemeinsam in einen Computerraum der Klinik; hier wurden die einzelnen Übungen aus dem Online-Computertraining durchgeführt. Jeder Patient hatte einen Computer zur Verfügung, an dem er die Übungen bearbeiten konnte. Schwierigkeiten mit den Aufgaben wurden direkt in der Gruppe besprochen und es wurden gemeinsam Lösungsstrategien gesammelt. Damit wurde der Transfer der Erfahrungen aus dem Online-Training auf Alltagssituationen gefördert. Allerdings war es nicht möglich, in dem Gruppensetting individuelle Probleme, die nicht das kognitive Training betrafen, detailliert zu besprechen. Hierfür erhielten die Patienten das Angebot, den Therapeuten nach der Sitzung anzusprechen, um einen Einzeltermin zu vereinbaren. Im Rahmen dieser Einzelgespräche wurde darauf geachtet, keine psychotherapeutischen Interventionen per se anzuwenden, sondern eher beratend Unterstützung anzubieten. Falls sich herausstellte, dass ein Patient nicht mehr die Einschlusskriterien des Trainings erfüllte (z.B. aufgrund eines Rezidivs), konnte er weiterhin an der Gruppe teilnehmen, allerdings wurden die Daten nicht für die Ergebnisauswertung genutzt.

#### 4.5.2.3. Aufbau des computerbasierten kognitiven Trainings

Für das Computertraining erhielt jeder Patient Zugangsdaten für seinen eigenen Trainingsbereich, sodass er die Übungen zu Hause fortführen konnte. Es wurde die Plattform <http://www.scientificbraintrainingpro.com> von der Firma „Neurobic GmbH“ genutzt, die verschiedene evidenzbasierte kognitive Trainingsprogramme für unterschiedliche Zielgruppen anbietet. Für die vorliegende Studie wurde das Programm „CR-Psychiatrie“ eingesetzt. Dies ist eine Zusammenstellung von 18 Übungen, die bei Schizophrenie und Depression bereits mit Erfolg eingesetzt und validiert wurden. Folgende kognitive Bereiche werden trainiert: Verarbeitungsgeschwindigkeit, selektive Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis, verbales Lernen, visuelles Lernen, logisches Denken, Problembewältigung und auditives Gedächtnis. Die Aufgaben sind ansprechend und motivierend gestaltet und haben einen spielerischen Charakter. Jede Übung des Programms besteht aus 10 vordefinierten Schwierigkeitsstufen. Man beginnt jede Übung mit der leichtesten Schwierigkeitsstufe. Wenn eine Stufe einer Übung zweimal mit 100%iger Leistung absolviert wird, erreicht der Proband die nächste Schwierigkeitsstufe. Dies ermöglicht kontinuierliche Erfolgserlebnisse und einen schrittweisen Aufbau kognitiver Teilfähigkeiten. Als Therapeut hat man die Möglichkeit, den Fortschritt der einzelnen Teilnehmer von Anfang bis Ende des Programms detailliert einzusehen. Auch der Patient selbst sieht eine graphische Darstellung seiner Aktivitäten und seine Fortschritte. Somit war innerhalb des Trainings eine optimale Übungs- und Erfolgskontrolle möglich. Für die vorliegende Studie erhielt jeder Patient einen individuellen Trainingsplan, wobei die Trainingsdauer (3x pro Woche 30 Minuten) bei allen Patienten gleich war. Die Trainingspläne wurden an die jeweiligen Defizite der Patienten angepasst. Die Computeraufgaben wurden in den Gruppensitzungen geübt, sodass jeder Patient individuell unterstützt und motiviert werden konnte. Zusätzlich hatten die Patienten die Aufgabe, sich zweimal pro Woche zu Hause in ihren Account einzuloggen und selbstständig zu üben. Ein Patient musste mindestens 75% der Gesamtübungszeit erfüllen, damit seine Daten in die Ergebnisauswertung einbezogen wurden.

## 4.6. Statistische Auswertung

Die Auswertung der Daten erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS für Windows, Version 22.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). Signifikanz wurde bei allen statistischen Tests bei einem Niveau von  $p < .05$  angenommen (Trend:  $p < .100$ ). Falls erforderlich wurde eine Anpassung des Signifikanzniveaus nach Bonferroni durchgeführt. Mithilfe von  $\chi^2$ -,  $F$ - oder  $t$ -Tests wurde vor allen Analysen überprüft, ob sich die zu vergleichenden Gruppen in soziodemographischen Variablen (Alter, Geschlecht, Schuljahre, IQ) oder dem aktuellen Befinden (PANAS) unterscheiden. Die neurokognitiven Testvariablen wurden in Hinblick auf Ausreißer überprüft, welche anschließend aus den Berechnungen ausgeschlossen wurden. Zudem wurde im Vorfeld mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnoff-Tests überprüft, ob die Daten normalverteilt waren.

Im **ersten Teil der Studie** wurden nonparametrische Tests verwendet, da mit Ausnahme der kompatiblen Trials des Stroop-Tests die Daten nicht normalverteilt waren. Unterschiede in der kognitiven Leistung zwischen den drei Gruppen (depressive BP, manische BP und gesunde Kontrollen) wurde sowohl für T1 als auch für T2 mit dem Kruskal-Wallis-Test überprüft. Anschließend wurden posthoc Mann-Whitney- $U$  Tests berechnet, um zu überprüfen welche Gruppen sich im Einzelnen unterscheiden. Im Anschluss wurde mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang Test überprüft, ob sich im Längsschnitt innerhalb der einzelnen Gruppen die Testleistung von T1 zu T2 verändert hat. Es wurde eine Drop-Out Analyse durchgeführt, um festzustellen, ob sich die Studienabbrecher von den „Completern“ (Patienten, die ein zweites Mal gemessen wurden) unterscheiden. Dazu wurden die klinischen Variablen der Gruppen (Drop-Outs vs. Completer) mit Hilfe von  $t$ -Tests verglichen. Die Test-Retest-Reliabilität der Testbatterie wurde überprüft, indem die Testergebnisse der gesunden Kontrollen von T1 mit den jeweiligen Testergebnissen von T2 korreliert wurden (Pearson Koeffizienten). Wenn die Testergebnisse signifikant korreliert waren ( $p < .05$ ), wurde von einer ausreichend guten Test-Retest-Reliabilität ausgegangen. Schließlich wurden Korrelationen (Pearson Koeffizienten, Alter auspartialisiert) zwischen der kognitiven Testleistung der euthymen BP zum Zeitpunkt T2 und verschiedenen klinischen Variablen berechnet, um zu überprüfen, ob zwischen den kognitiven Leistungen und der aktuellen Symptomatik oder der Schwere der Erkrankung Zusammenhänge bestehen.

Im **zweiten Teil** der vorliegenden Arbeit sollte überprüft werden, ob BP im Vergleich zu gesunden Kontrollen kognitive Beeinträchtigungen aufweisen. Dazu wurde die kognitive Testleistung der beiden Gruppen (euthyme BP und gesunde Kontrollen) mit  $t$ -Tests verglichen. Im Anschluss wurden die BP anhand ihrer Testleistungen in eine Defizit- und eine Non-Defizitgruppe aufgeteilt. Dazu wurde für jeden Patienten einzeln geprüft, ob er in einem Test ein unterdurchschnittliches Ergebnis erbrachte. Die Bewertung der Testergebnisse erfolgte anhand der Normstichprobe des jeweiligen Testmanuals, da diese eine höhere Validität als die hier untersuchte Kontrollstichprobe aufweist. Außerdem war es

dadurch möglich, normabweichende Testergebnisse der gesunden Kontrollgruppe festzustellen. Falls die Testleistung eines Patienten in einem der 12 Testmaße mindestens 1.5 Standardabweichungen unterhalb des Normwerts lag, wurde er der Defizit-Subgruppe zugeteilt (Hellvin et al., 2012). Nach der Einteilung der BP in eine Defizit- und Nondefizit-Subgruppe wurde mit Hilfe von  $\chi^2$ - und  $t$ -Tests überprüft, in welchen soziodemographischen und klinischen Charakteristika sich die beiden Gruppen unterscheiden. Anhand der Methode der Linearen Multiplen Regression (schrittweiser Einschluss) wurde im Anschluss überprüft, welche Patientenvariablen die meiste Varianz der jeweiligen Tests aufklären und damit Prädiktoren für die gefunden Ergebnisse darstellen. Abhängige Variablen waren dabei die Parameter der neuropsychologischen Tests. Als Prädiktoren wurden die klinischen Charakteristika einbezogen, in denen es Unterschiede (signifikant und Trend) zwischen der Defizit- und Nondefizit Subgruppe gab. Zusätzlich wurde die Einnahme einer antipsychotischen Medikation einbezogen, da es in der Literatur Hinweise gibt, dass Antipsychotika einen negativen Einfluss auf die Kognition haben. Zusammenfassend wurden folgende Variablen in die Multiple Regression eingeschlossen: subdepressive Symptome (BDI-II Score), Schlafstörungen (Score des MADRS Schlaf Item Nr. 4), komorbide Angststörung (ja/nein), komorbide Migräne (ja/nein), derzeitige Einnahme von Antipsychotika (ja/nein), psychotische Symptome (*lifetime*; ja/nein). Im Anschluss wurden Korrelationsanalysen (Pearson Koeffizienten) durchgeführt, um Zusammenhänge zwischen MADRS Score und der Anzahl früherer Episoden sowie zwischen den kognitiven Maßen und der Anzahl der eingenommenen Medikamente (Polypharmazie) festzustellen.

**Im dritten Teil** der Arbeit wurde die Effektivität eines kognitiven Remediationsprogramms überprüft. Gegenübergestellt wurde die Veränderung der kognitiven Testleistung der BP, die am Training teilgenommen haben und die Veränderung der Leistung der Kontrollgruppe (ohne Intervention). Zusätzlich wurde überprüft, inwiefern sich Prä-Post Veränderungen bei der unipolaren Trainingsgruppe ergaben und ob Unterschiede zwischen BP und UP vorlagen. Für den Vergleich der Testleistung, der Stimmungsratings und der sonstige Fragebögen wurde eine 2x2 ANOVA mit dem Zwischensubjektfaktor Gruppe (bipolare Trainings- vs. Kontrollgruppe bzw. bipolare vs. unipolare Patienten) und dem Innersubjektfaktor Zeit (Prä-Post) berechnet. Da bei den neuropsychologischen Tests die Daten nicht normalverteilt waren, wurden die Kontraste im Anschluss an die Varianzanalyse mit nonparametrischen Verfahren (Wilcoxon- $U$  Test und Mann-Whitney- $U$  Test) berechnet. Im Anschluss wurden Effektstärken berechnet (Cohen's  $d$ ), um das Ausmaß der neuropsychologischen Verbesserungen durch das Training einschätzen zu können.

*Auswertung der Bildgebungsdaten (fNIRS-Messung):* Der erste Schritt der Datenverarbeitung bestand aus einem Moving-Average Verfahren mit einem Zeitfenster von 1 s. Dadurch wurden hohe Frequenzen aus dem Signal entfernt. Anschließend durchliefen die Daten einen Hochpass-Filter mit 3 diskreten Cosinus-Basis-Funktionen (Friston et al., 1995). Der Zeitverlauf für [O<sub>2</sub>Hb] und [HHb] wurde mittels des ETG-100 Integral-Modus gemittelt und im ASCII-Format exportiert. Im Anschluss

---

wurde mit Hilfe der Methode des Allgemeinen Linearen Modells (GLM) anhand der Gausschen Verteilung eine modellhafte Funktion für die hämodynamische Reaktion mit einem Peak bei 8 sec erstellt. Die hämodynamische Reaktion konnte anschließend in eine Delta Funktion umgewandelt werden, die den Onset der Trials indizierte. Die daraus resultierenden Beta-Gewichte implizieren schließlich die relative Signaländerung für jeden einzelnen Kanal (für Details s. Plichta et al., 2006). Für die Kanäle des Probesets wurde eine Region of Interest (ROI) definiert, die sich aufgrund von Vorarbeiten in der eigenen Arbeitsgruppe etabliert hat (Kopf et al., in Vorbereitung). Die ROI für den rechten präfrontalen Kortex bestand aus den Kanälen 3, 4, 14, 15, 25; die ROI für den linken präfrontalen Kortex aus den Kanälen 7, 8, 17, 18, 28. Zur Analyse der Veränderungen des oxygenierten Hämoglobins wurden schließlich Varianzanalysen mit Messwiederholung (2x2x2 ANOVA) gerechnet. Dabei war der Zwischensubjektfaktor die Gruppe (bipolare Trainings- vs. Kontrollgruppe bzw. bipolare vs. unipolare Patienten) und die Innersubjektfaktoren die Zeit (Prä-Post) und die Bedingungen der CogShift Aufgabe (shift vs. no-shift).

*Auswertung der Verhaltensdaten (CogShift-Aufgabe):* Für den Vergleich der Reaktionszeiten und der Fehlerzahlen der CogShift Aufgabe wurden 2x2x2 ANOVAs mit dem Zwischensubjektfaktor Gruppe (bipolare Trainings- vs. Kontrollgruppe bzw. bipolare vs. unipolare Patienten) berechnet. Die Innersubjektfaktoren waren die Zeit (Prä-Post) und die Bedingungen der CogShift Aufgabe (shift vs. no-shift). Im Anschluss an die Varianzanalyse wurden bezüglich der Reaktionszeiten post-hoc *t*-Tests gerechnet. Da die Fehlerzahlen nicht normalverteilt waren, wurden in diesem Fall die Post-Hoc Tests mit nonparametrischen Verfahren (Wilcoxon-*U* Test bzw. Mann-Whitney-*U* Test) berechnet.

## 5. Ergebnisse

### 5.1. Ergebnisse Teil I (Akutmessungen)

Im ersten Teil der vorliegenden Arbeit wurden 55 akut depressive bzw. (hypo-) manische BP untersucht. Ziel war es, festzustellen, wie sich die kognitive Leistungsfähigkeit der Patienten von der akuten Episode zur Remission verändert. Dazu wurde die Testleistung der Patienten mit der Testleistung von gematchten gesunden Kontrollpersonen, die ebenfalls wiederholt untersucht wurden, verglichen.

#### 5.1.1. Stichprobenmerkmale

Die akut depressiven, (hypo-) manischen BP und gesunden Kontrollen unterschieden sich nicht in den Variablen Alter, Geschlecht, Anzahl der Schuljahre und dem verbalen IQ (s. Tabelle 2). Innerhalb der akut depressiven BP waren 20 BP als Bipolar-Subtyp I und 15 als Typ II diagnostiziert. Bei den (hypo-) manischen waren 16 Patienten Bipolar-Subtyp I und 4 Subtyp II. Die Auswertung des Fragebogens zum momentanen Befinden (PANAS) ergab erwartungsgemäß, dass die akut depressiven BP zu T1 von weniger positivem Affekt und mehr negativem Affekt berichteten als die gesunden Kontrollen und (hypo-) manischen Patienten. Allerdings fanden sich auch bei den BP zum Testzeitpunkt T2 PANAS-Werte, die einen reduzierten positiven und höheren negativen Affekt im Vergleich zu den Kontrollen zeigten, obwohl die BP remittiert und in euthymer Stimmungslage waren.

Tabelle 2. Demographische und klinische Variablen der akut depressiven, (hypo-) manischen bipolaren Patienten und der gesunden Kontrollen

	depressive BP (N= 35) N / M (SD)	manische BP (N= 20) N / M (SD)	KG (N= 55) N / M (SD)	F / $\chi^2$	p Wert	Post-Hoc t-Tests
Alter	37.1 (11.7)	43.9 (9.7)	39.5 (9.6)	2.82	.064	---
Geschlecht w/m	17/18	14/6	35/25	2.44	.296	---
Schuljahre	11.1 (1.7)	10.6 (1.6)	11.1 (1.5)	.688	.505	---
Verbaler IQ <sup>1</sup>	104 (13)	109 (12)	106 (12)	3.18	.080	---
<i>Befinden</i>						
PANAS <sup>2</sup> PA <sup>3</sup> (T1)	20.9 (6.4)	33 (7.9)	32.8 (5.3)	45.5	<.000***	M&HC>D
PANAS NA <sup>4</sup> (T1)	16.9 (5.8)	15.3 (5.3)	11.1 (1.4)	25.1	<.000***	HC<D&M
PANAS PA (T2)	28.5(7.9)	30.9 (6.2)	32.1 (5.5)	2.59	.081	HC>D
PANAS NA (T2)	13.5 (3.9)	13.7 (2.2)	11 (1.8)	10.60	<.000***	HC<D&M

BP= Bipolare Patienten, KG= Kontrollgruppe

<sup>1</sup> Mehrfach-Wahl-Wortschatz-Test (MWT-B)

<sup>2</sup> Positive and Negative Affect Scale (aktuelles Befinden zu T1 und T2)

<sup>3</sup> Score Positiver Affekt

<sup>4</sup> Score Negativer Affekt

Die Auswertung der **Stimmungsratings** der akut depressiven BP zeigte eine mittlere Depressionsschwere bei den akut depressiven BP (s. Tabelle 3). Bei der Wiederholungsmessung (T2) waren die Patienten im Mittel 15.4 (SD=2.8) Wochen remittiert. Das **psychosoziale Funktionsniveau** der remittierten BP war mit einem GAF-Score von M= 76.5 (SD=9.9) deutlich verringert. Bezüglich der **medikamentösen Behandlung** unterschieden sich die Patientengruppen (depressiv/ manisch) bei beiden Messungen (T1 und T2) nicht voneinander (s. Tabelle 3). Eine Ausnahme ist die Einnahme von Antidepressiva, welche erwartungsgemäß häufiger im akut depressiven Sample verordnet waren. Zwischen der Baseline- und der Follow-Up Testung kam es bei 11 (37.9%) BP zu einer Veränderung der medikamentösen Behandlung. Die euthymen BP waren im Vergleich zur Akutmessung seltener mit Valproat, Lamotrigin oder Carbamazepin (sonstige *Mood Stabilizer*) und Benzodiazepinen mediziert.

Tabelle 3. Stimmungsratings und Medikation der depressiven und (hypo-) manischen bipolaren Patienten zu T1 (akut) und T2 (euthym)

	Depressive BP				(Hypo-) manische BP			
	T1 (akut) (N=35)	T2 (euthym) (N=20)	t/ X <sup>2</sup>	p	T1 (akut) (N=20)	T2 (euthym) (N=9)	t/ X <sup>2</sup>	p
<i>Stimmungsratings</i>								
MADRS	24.3 (5.8)	7.5 (2.9)	15.6	.000***	7.6 (4.8)	4.2 (2.7)	4.1	.003**
BDI-II	22.4 (10.1)	8.4 (5.7)	3.7	.002**	5.6 (4.8)	6.2 (3.7)	-0.4	.709
YMRS	2.5 (1.5)	0.7 (0.9)	5.9	.000***	11.6 (2.7)	1.4 (2.6)	9.6	.000***
<i>Medikation</i>								
Antidepressiva	27 (77.1%)	15 (75%)	4.4	.073	3 (15%)	1 (11.1%)	5.9	.154
Antipsychotika	25 (71.4%)	13 (65%)	12.1	.000***	16 (80%)	6 (66.7%)	5.1	.083
Lithium	19 (54.3%)	12 (60%)	16.3	.000***	11 (55%)	4 (44.4%)	5.7	.040*
Sonstige MS <sup>1</sup>	10 (28.6%)	7 (35%)	12.4	.001	5 (25%)	1 (11.1%)	9.0	.111
Benzodiazepine	6 (17.1%)	2 (10%)	2.1	.284	2 (10%)	0 (0%)	---	---

BP= Bipolare Patienten, MADRS= Montgomery-Asperg Depression Rating Scale, BDI-II= Beck Depression Inventar, YMRS= Young Mania Rating Scale, T1= 1. Messzeitpunkt, T2= Wiederholungsmessung

<sup>1</sup> stimmungsstabilisierende Medikation (Valproate, Carbamazepine, Lamotrigine)

### 5.1.2. Drop-Out Analyse

Die Wiederholungsmessung (T2) konnte nur bei 29 von 55 BP durchgeführt werden. Die Gründe für die Studienabbrüche wurden dokumentiert und werden im Folgenden zusammengefasst: Es zeigte sich, dass 7 BP (26.9 %) auch nach wiederholter Kontaktaufnahme nicht remittiert waren. 9 Patienten (34.6 %) hatten ein Rezidiv, bevor es möglich war die Testung zu wiederholen, 6 Patienten (23.1 %) konnten unter den angegebenen Kontaktdaten nicht mehr erreicht werden und 4 Patienten (15.4 %) lehnten eine weitere Studienteilnahme ab. Ein direkter Vergleich der 26 Studienabbrecher mit den 29 Studienteilnehmern zeigte, dass die Studienabbrecher mehr Krankheitsphasen hatten ( $t = -1.79$ ,  $p = .079$ ), insbesondere mehr depressive Phasen als die Studienteilnehmer ( $t = -2.34$ ,  $p = .024$ ). Außerdem hatten die Studienabbrecher bei der ersten Testung (T1) höhere MADRS Werte ( $t = 1.90$ ,  $p = .063$ ). Diese Ergebnisse demonstrieren, dass die Studienabbrecher möglicherweise einen schwereren

Krankheitsverlauf aufweisen als die Studienteilnehmer. Möglicherweise remittierten sie deshalb nicht oder neigten zu Rückfällen und konnten daher nicht an der Follow-up Testung teilnehmen.

### **5.1.3. Vergleich der kognitiven Testleistung zwischen akut kranken bipolaren Patienten und Kontrollen (T1)**

Die akut depressiven und (hypo-) manischen BP zeigten in zehn der zwölf Testmaße eine signifikant reduzierte Testleistung im Vergleich mit der KG. Depressive als auch manische Patienten waren signifikant verlangsamt (Stroop Lesen und Benennen). Sie hatten doppelt so viele Auslassungen im Subtest Geteilte Aufmerksamkeit als die Kontrollpersonen und erinnerten weniger Worte im kurz- und langfristigen Abruf der verbalen Gedächtnisaufgabe CVLT. In der Aufgabe zum Arbeitsgedächtnis wiesen insbesondere die manischen Patienten hohe Auslassungsraten auf, aber auch die depressiven Patienten hatten signifikant mehr Auslassungsfehler als die Kontrollen. Die Interferenzleistung bei der Bedingung „Lesen“ war bei den depressiven BP deutlich unterhalb der Leistung der Kontrollen. In der Interferenzbedingung „Benennen“ zeigten hingegen die manischen Patienten deutlich schlechtere Leistungen als die depressiven Patienten und die Kontrollen. Schließlich zeigte sich in der exekutiven Aufgabe „Tower of London“, dass manische BP signifikant weniger logische Problemstellungen lösen als depressive Patienten und Kontrollen (s. Tabelle 4 und Post-Hoc Tests im Anhang B, Tabelle A1). Im Vergleich zur Normstichprobe der jeweiligen Tests zeigte sich, dass nahezu alle akut kranken Patienten in mindestens einem der zwölf Testmaße ein unterdurchschnittliches Ergebnis erreichten (laut Testmanual): 51 BP (92.7%) hatten kognitive Defizite, wohingegen nur 4 BP (7.3%) ein völlig durchschnittliche Ergebnisse in allen Tests hatten. Diese vier Patienten waren alle depressiv, unterschieden von den anderen Patienten jedoch nicht in den erfassten soziodemographischen oder klinischen Variablen.

Es zeigte sich überraschenderweise in dem Großteil der Testbatterie kein Zusammenhang zwischen der Testleistung und der Symptomatik der Patienten (erfasst durch MADRS, BDI-II und YMRS). Entgegen der Erwartungen war die Testleistung der Patienten nicht umso schlechter, je ausgeprägter die depressive oder manische Symptomatik war. Möglicherweise ist dies auf einen Deckeneffekt zurückzuführen. Lediglich die Höhe der Auslassungen im Subtest Arbeitsgedächtnis korrelierte bei den akut kranken BP mit dem MADRS-Wert ( $r = .300, p = .260$ ) und dem BDI-II Score ( $r = .310, p = .021$ ). Außerdem war die Benenn-Interferenzneigung höher, je höher der MADRS-Wert ( $r = .365, p = .006$ ) und der BDI-II Wert ( $r = .279, p = .039$ ) war.

Tabelle 4. Gruppenvergleich der Testleistung (T1) der akut depressiven, (hypo-) manischen bipolaren Patienten und der gesunden Kontrollen

	Depressive BP T1	Manische BP T1	KG T1	Gruppenvergleich		
	(N=35)	(N=20)	(N=55)	Kruskal-Wallis X <sup>2</sup> Test	p Wert	Post-hoc Mann-Whitney-U Test
<b>Kognitive Domäne</b>	<b>M (SD)</b>	<b>M (SD)</b>	<b>M (SD)</b>			
<b>Verarbeitungsgeschwindigkeit</b>						
Stroop RT Lesen	799 (119)	772 (107)	725 (72)	17.94	<.000***	KG > D
Stroop RT Benennen	770 (118)	720 (116)	673 (81)	12.57	.002**	KG > D
<b>Aufmerksamkeit</b>						
Geteilte Aufmerksamkeit (Auslassungen)	2.1 (2.1)	2.2 (1.4)	1.2 (1.3)	9.34	.009**	KG > D&M
<b>Gedächtnis</b>						
CVLT (Lernsumme)	60.2 (10.1)	57.8 (11.2)	61.2 (7.2)	1.44	.488	---
CVLT (Abruf kurzfristig)	11.7 (2.3)	11.7 (2.8)	13.1 (1.8)	7.02	.020*	KG > D
CVLT (Abruf langfristig)	12.2 (2.5)	11.8 (2.6)	13.3 (2)	6.67	.036*	KG > D&M
<b>Exekutive Funktionen</b>						
Wortflüssigkeit	21 (6.9)	22.8 (6.1)	21.8 (6.1)	3.0	.223	---
Arbeitsgedächtnis(Auslassungen)	2.9 (3)	4.9 (4.3)	1.6 (1.9)	13.5	.001**	KG > M
Kognitive Flexibilität (Fehler)	3.1 (5.1)	4.8 (7.6)	1.5 (1.9)	5.5	.064	KG > M
Stroop Interferenz Lesen	225 (152)	181 (104)	134 (78)	10.85	.004**	KG > D & M
Stroop Interferenz Benennen	121 (71)	183 (102)	119 (66)	6.19	.045*	KG & D > M
Tower of London	6.2 (2.5)	5.5 (2.5)	6.9 (1.8)	6.38	.041*	KG > M

BP= bipolare Patienten, KG= gesunde Kontrollpersonen, CVLT=California Verbal Learning Test, RT= Reaktionszeit in ms

#### 5.1.4. Vergleich der kognitiven Testleistung zwischen remittierten bipolaren Patienten und Kontrollen (T2)

Die remittierten BP zeigten in der Wiederholungsmessung trotz euthymer Stimmungslage eine reduzierte Testleistung im Vergleich zu der KG. Es ergaben sich signifikante Beeinträchtigungen in der psychomotorischen Geschwindigkeit (Stroop Lesen), dem kurz- und langfristig verzögerten Abruf von verbalem Material (CVLT) und dem Arbeitsgedächtnis (s. Tabelle 5).

Der Vergleich der Testleistung der remittierten BP mit den Normwerten der jeweiligen Tests (laut Testmanual) ergab, dass N= 17 (58.6%) BP mindestens in einem Testmaß unterdurchschnittliche Werte hatten und N= 12 (41.4%) keine kognitiven Defizite aufwiesen. Die Tabelle 6 zeigt, in wie vielen Testmaßen, wie viele akut kranke BP bzw. remittierte BP unterdurchschnittliche Testwerte erreichten. Hier wird deutlich, dass akut kranke BP in bis zu 8 von 12 Tests Beeinträchtigungen zeigten, wohingegen die remittierten BP in deutlich weniger, meist nur in 1-2 Testmaßen unterdurchschnittliche Leistungen erbrachten. Aufgrund der kleinen Stichprobe remittierter Patienten wurde darauf verzichtet eine detaillierte Subgruppenanalyse wie in Teil II der Arbeit durchzuführen (s. 5.2.4.). Allerdings wurde betrachtet, wie die Performanz der BP, die in der Remission keine kognitiven Defizite aufwiesen, in der akuten Krankheitsphase war. Es zeigte sich, dass nur zwei der zwölf Patienten keine Defizite in der

akuten Episode hatten. Zwei Patienten, die im Rahmen der akuten depressiven Phasen keine kognitiven Defizite aufwiesen, wiesen überraschenderweise in der euthymen Phase leichte Leistungseinbußen auf. Dieses Ergebnis demonstriert, dass das Vorliegen kognitiver Beeinträchtigungen in der akuten Episode nichts über das Persistieren kognitiver Defizite in der Remission aussagt.

*Tabelle 5. Gruppenvergleich der kognitiven Testleistung (T2) der euthymen bipolaren Patienten und der gesunden Kontrollen*

	Euthyme BP T2	KG T2	Gruppenvergleich	
	(N=29) M (SD)	(N=55) M (SD)	Mann- Whitney-U Test	p Wert
<b>Kognitive Domäne</b>				
<b>Verarbeitungsgeschwindigkeit</b>				
Stroop RT Lesen	749 (115)	697 (75)	584.5	<b>.045*</b>
Stroop RT Benennen	717 (129)	656 (84)	597.5	.060
<b>Aufmerksamkeit</b>				
Geteilte Aufmerksamkeit (Auslassungen)	1.5 (2.1)	0.9 (1.3)	674.5	.218
<b>Gedächtnis</b>				
CVLT (Lernsumme)	58.2 (9.1)	59.8 (8.4)	711.5	.418
CVLT (Abruf kurzfristig)	12.3 (2.1)	13.4 (2.5)	550.0	<b>.019*</b>
CVLT (Abruf langfristig)	11.9 (2.5)	13.6 (2.2)	469.0	<b>.002**</b>
<b>Exekutive Funktionen</b>				
Arbeitsgedächtnis (Auslassungen)	2.0 (1.7)	1.1 (1.4)	500.5	<b>.003**</b>
Kognitive Flexibilität (Fehler)	2.4 (2.6)	1.6 (1.8)	655.5	.171
Stroop Interferenz Lesen	165 (145)	130 (59)	738.5	.579
Stroop Interferenz Benennen	139 (113)	107 (64)	693.5	.328
Tower of London	6.5 (2.4)	7.3 (2.2)	629.5	.110

BP= bipolare Patienten, KG= gesunde Kontrollpersonen, CVLT=California Verbal Learning Test, RT= Reaktionszeit in ms

*Tabelle 6. Darstellung der unterdurchschnittlichen Testmaße*

Testmaße*	Wieviel Patienten hatten Defizite?	
	akute BP	remittierte BP
1	6 (10.9%)	11 (37.9%)
2	1 (1.8%)	4 (13.8%)
3	5 (9.1%)	1 (3.4%)
4	10 (18.2%)	1 (3.4%)
5	11 (20%)	-
6	7 (12.7%)	-
7	6 (10.9%)	-
8	5 (9.1%)	-

\*insgesamt wurden 12 Testmaße erhoben

BP= bipolare Patienten

### 5.1.5. Veränderung der kognitiven Testleistung von T1 zu T2

Die Veränderung der kognitiven Leistung in der Wiederholungsmessung wurde für jede Gruppe einzeln mit Hilfe des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests berechnet. Die depressiven Patienten reagierten signifikant schneller in beiden kompatiblen Durchgängen des Stroop Tests (Lesen und Benennen). Weiterhin ließ sich eine leichte Verbesserung (Trend) in der Stroop-Interferenzaufgabe (Benennen) und im kurzfristig verzögerten Abruf des CVLT ( $Z = -1.71$ ,  $p = .088$ ) feststellen. Die (hypo-) manische Patientengruppe verbesserte sich signifikant in der Aufgabe zum Arbeitsgedächtnis (weniger Auslassungen) und in der Stroop-Interferenzaufgabe (Benennen). In den anderen Testmaßen kam es augenscheinlich zu einer verbesserten Testleistung, die allerdings nicht signifikant wurde. Tabelle 7 gibt eine Übersicht über die Ergebnisse der Veränderungsmessung.

Tabelle 7. Veränderung (T1 zu T2) der kognitiven Leistung der depressiven, (hypo-) manischen bipolaren Patienten und der gesunden Kontrollen

Kognitive Domäne	depressive BP (N=20)		manische BP (N=9)		KG (N=55)		Verbesserung
	Wilcoxon Test (Z)	p	Wilcoxon Test (Z)	p	Wilcoxon Test (Z)	p	
<b>Verarbeitungsgeschwindigkeit</b>							
Stroop RT Lesen	-2.98	.003**	-.237	.813	-1.64	.102	D <sup>†</sup>
Stroop RT Benennen	-2.49	.013*	-.770	.441	-4.82	<.000***	D <sup>†</sup> , KG <sup>†</sup>
<b>Aufmerksamkeit</b>							
Geteilte Aufmerksamkeit (Auslassungen)	-1.33	.184	-1.27	.201	-.903	.367	
<b>Gedächtnis</b>							
CVLT (Lernsumme)	-1.55	.121	-1.66	.097	-.263	.793	
CVLT (Abruf kurzfristig)	-1.71	.088	-1.44	.149	-3.16	.002**	KG <sup>†</sup>
CVLT (Abruf langfristig)	-.189	.850	-1.450	.147	-1.94	.053	
<b>Exekutive Funktionen</b>							
Arbeitsgedächtnis (Auslassungen)	-.234	.815	-2.67	.008**	-2.09	.036*	M <sup>†</sup> , KG <sup>†</sup>
Kognitive Flexibilität (Fehler)	-5.71	.568	-.702	.483	-.717	.473	
Stroop Interferenz Lesen	-.704	.481	-1.36	.173	-.587	.557	
Stroop Interferenz Benennen	-1.77	.077	-2.07	.038*	-.957	.338	M <sup>†</sup>
Tower of London	-.307	.759	-1.43	.152	-1.11	.266	

BP= bipolare Patienten, KG= gesunde Kontrollpersonen, CVLT=California Verbal Learning Test, RT= Reaktionszeit in ms

<sup>†</sup>= signifikante Verbesserung der Testleistung (T1 zu T2)

### 5.1.6. Überprüfung der Test-Retest-Reliabilität

Aus der Tabelle 7 wird ersichtlich, dass sich die Leistung der KG in den Aufgaben zum Arbeitsgedächtnis, dem kurzfristig verzögerten Abruf im CVLT und der Reaktionszeit im Stroop Test (Benennen) signifikant von T1 zu T2 verbesserte. Um zu überprüfen, ob es im Rahmen der wiederholt durchgeführten Testbatterie zu Lern- und Übungseffekte kam, wurde anhand der Daten der KG mit Hilfe von Pearson Korrelationen die Test-Retest-Reliabilität der einzelnen Tests berechnet. Mit Ausnahme des Subtests „Flexibilität“ ( $r_{12} = .152, p = .246$ ) ergaben sich hohe Korrelationen zwischen der Baseline-Messung (T1) und der Follow-Up Messung (T2) in der KG: Stroop Test „Lesen“ ( $r_{12} = .887, p < .000$ ), Stroop Test „Benennen“ ( $r_{12} = .815, p < .000$ ), Subtest „Geteilte Aufmerksamkeit“ ( $r_{12} = .490, p < .000$ ), Lernsumme im CVLT ( $r_{12} = .577, p < .000$ ), kurzfristiger Abruf im CVLT ( $r_{12} = .664, p < .000$ ), langfristiger Abruf im CVLT ( $r_{12} = .579, p < .000$ ), Subtest Arbeitsgedächtnis ( $r_{12} = .556, p < .000$ ), Interferenzleistung im Stroop Test „Lesen“ ( $r_{12} = .654, p < .000$ ) und Interferenzleistung im Stroop Test „Benennen“ ( $r_{12} = .531, p < .000$ ). Diese Ergebnisse belegen eine ausreichend gute Test-Retest-Reliabilität der einzelnen Testmaße.

### 5.1.7. Zusammenhang zwischen kognitiver Leistung und klinischen Charakteristika

Im Rahmen einer explorativen Korrelationsanalyse wurde überprüft, ob es Assoziationen zwischen der neurokognitiven Leistung und verschiedenen klinischen Variablen der BP gibt (s. Tabelle 8). Da das Alter mit den kognitiven Maßen signifikant korreliert war, wurde das jeweilige Alter der BP als Kovariate auspartialisiert. Es zeigte sich, dass BP mit subsyndromal depressiven Symptomen und Schlafstörungen schlechtere kognitive Leistungen erbrachten, und zwar insbesondere eine reduzierte psychomotorische Grundgeschwindigkeit sowie Aufmerksamkeit- und Gedächtnisdefizite. Je höher die Werte im MADRS, umso höher waren die Reaktionszeiten im Stroop Test Lesen ( $p = .016$ ), umso weniger Worte wurden insgesamt im CVLT memoriert (Lernsumme) ( $p = .013$ ) und umso weniger Worte wurden im langfristig verzögerten Abruf des CVLT wiedergegeben ( $p = .025$ ). Der BDI-II war signifikant korreliert mit den Auslassungsfehlern in der „Geteilten Aufmerksamkeit“ ( $p = .036$ ), der Lernsumme des CVLT ( $p = .006$ ), dem langfristig verzögerten Abruf des CVLT ( $p = .021$ ) und der kognitiven Flexibilität ( $p = .019$ ). Weiterhin zeigten sich Assoziationen zwischen Schlafstörungen (MADRS Item Nr. 4) und der psychomotorischen Grundgeschwindigkeit im Stroop Test Lesen ( $p = .015$ ) und Benenne“ ( $p = .018$ ), der geteilten Aufmerksamkeit ( $p = .039$ ), der Lernsumme ( $p = .001$ ), dem langfristig verzögerten Abruf im CVLT ( $p = .009$ ) und der Wortflüssigkeit ( $p = .002$ ). Die exekutiven Testmaße waren nicht mit subsyndromal depressiven Symptomen oder Schlafstörungen assoziiert. Die YMRS Skala korrelierte mit dem kurzfristig verzögerten Abruf des CVLT ( $p = .030$ ) und dem Tower of London ( $p = .002$ ). Je später die Patienten erkrankt waren und je länger die Erkrankung andauerte, desto

---

schlechter waren ihre Leistungen im problemlösenden Denken (Tower of London) ( $p=.017$ ). Schließlich konnte ein Zusammenhang zwischen psychotischen Symptomen (*lifetime*) und der Leistung im Arbeitsgedächtnis ( $p=.022$ ) und dem problemlösenden Denken (Tower of London) ( $p=.011$ ) festgestellt werden.

Das **psychosoziale Funktionsniveau** wurde anhand der GAF-Skala operationalisiert und mit der kognitiven Testleistung (T2) der euthymen BP korreliert, um einen möglichen Zusammenhang festzustellen. Die Ergebnisse zeigen eine negative Assoziation zwischen GAF-Wert, der Anzahl der Auslassungen in der Aufgabe zum Arbeitsgedächtnis ( $r=-.454$ ,  $p=.013$ ) und der Verarbeitungsgeschwindigkeit im Stroop Test Lesen ( $r=-.562$ ,  $p=.002$ ). Außerdem zeigt sich ein positiver Zusammenhang zwischen GAF-Wert und der Lernsumme des CVLT ( $r=.529$ ,  $p=.003$ ). Diese Ergebnisse demonstrieren, dass eine niedrige psychomotorische Grundgeschwindigkeit, Defizite im Arbeitsgedächtnis und im verbalen Langzeitgedächtnis mit einem niedrigeren psychosozialen Funktionsniveau assoziiert sind.

Tabelle 8. Zusammenhang ( $r_{\text{partial}}$ ) zwischen klinischen Variablen der euthymen bipolaren Patienten und der Testleistung (T2)

	Pearson's Korrelationen ( $r_p$ , Alter als Kovariate)										
	MADRS	BDI-II	YMRS	MADRS Schlaf	Alter Erkr. beginn	Dauer Erkr. (Jahre)	Gesamt Episoden	Depr. Episoden	Manische Episoden	Psychot. Sympt.	Antipsy- chotika
<b>Verarbeitungsgeschwindigkeit</b>											
Stroop RT Lesen	<b>.450*</b>	.308	.137	<b>.453*</b>	-.104	.104	.099	.037	.089	-.166	-.041
Stroop RT Benennen	.322	.367	.232	<b>.445*</b>	.046	-.046	-.042	-.124	-.036	-.094	.118
<b>Aufmerksamkeit</b>											
Geteilte Aufmerksamkeit	.302	<b>.391*</b>	.271	<b>.385*</b>	.251	-.085	.160	.117	.137	-.245	.160
<b>Gedächtnis</b>											
CVLT (Lernsumme)	<b>-.481*</b>	<b>-.520**</b>	-.033	<b>-.596**</b>	-.028	.043	-.185	-.123	-.217	.322	-.364
CVLT (Abruf kurzfristig)	-.276	-.332	<b>-.427*</b>	-.166	-.310	.305	.365	.113	-.016	.221	-.067
CVLT (Abruf langfristig)	<b>-.438*</b>	<b>-.452*</b>	-.181	<b>-.502**</b>	-.203	.199	-.057	-.079	-.159	.337	-.144
<b>Exekutive Funktionen</b>											
Arbeitsgedächtnis	.313	.337	.171	.268	.213	-.099	-.048	.006	.091	<b>.432*</b>	-.104
Kognitive Flexibilität	.101	<b>.434*</b>	.075	.353	.303	-.295	-.210	-.101	.016	-.140	.125
Stroop Interferenz Lesen	.066	.260	.064	-.092	.258	-.258	-.266	-.312	-.188	-.144	.047
Stroop Interferenz Benennen	.229	.127	-.139	.160	.185	-.095	-.036	-.071	.012	.027	-.029
Tower of London	-.281	-.296	<b>-.547**</b>	-.084	<b>-.493**</b>	<b>.447*</b>	.137	.137	.169	<b>-.475**</b>	.070

\* $p < .05$  \*\* $p < .01$ 

MADRS= Montgomery-Asperg Depression Rating Scale, BDI-II= Beck Depression Inventar, YMRS= Young Mania Rating Scale, CVLT=California Verbal Learning Test, RT= Reaktionszeit in ms

## 5.2. Ergebnisse Teil II (Identifikation kognitiver Subgruppen)

### 5.2.1. Stichprobenmerkmale

Für den zweiten Teil der vorliegenden Arbeit wurden die Daten von 79 BP und 70 gesunden Kontrollen ausgewertet. Die demographischen und klinischen Variablen der 79 euthymen BP und der 70 gesunden Kontrollpersonen sind in Tabelle 9 aufgeführt. Die beiden Gruppen unterschieden sich nicht im Geschlecht, dem Alter oder dem verbalen IQ. Obwohl die Gruppen nach Schulabschluss, Alter und Geschlecht gematcht wurden, zeigte sich, dass die BP signifikant mehr Ausbildungsjahre aufwiesen als die KG. Das momentane Befinden wurde vor der Testung mithilfe des PANAS erhoben und zeigte, dass die Patienten trotz euthymer Stimmung signifikant weniger positiven Affekt und mehr negativen Affekt als die KG berichteten. Die BP waren signifikant häufiger Raucher als die KG. Mit Ausnahme von 5 (6.3 %) Patienten (alle Bipolar-Typ II) nahmen alle BP ein oder mehrere Medikamente ein: 49.4 % waren mit Lithium behandelt, 21.5 % mit Valproat, 2.5 % mit Carbamazepin und 10.1 % mit Lamotrigin. Insgesamt waren 50.6 % mit Second-Generation Antipsychotika (SGA) mediziert; kein Patient nahm ein First-Generation Antipsychotikum (FGA) ein. 53.2 % waren unter Monotherapie, wobei es sich dabei größtenteils um Lithium oder ein SGA (vor allem Quetiapin) handelte. 46.8 % erhielten mehrere Medikamente, wobei es sich größtenteils um eine Kombination aus Lithium mit einem Antipsychotikum, oder Lithium mit einem anderen *Mood Stabilizer* handelte. Zusätzlich zur stimmungsstabilisierenden Medikation erhielten 46.8 % ein Antidepressivum. Kein Patient nahm zum Testzeitpunkt ein Benzodiazepin oder Barbiturat ein. Die gesunden Kontrollpersonen waren nicht mediziert, da dies ein Ausschlusskriterium war. Unter den 79 BP waren 39 (49.4 %) Patienten mit der Diagnose Bipolar-Typ I und 40 (50.6 %) Patienten vom Bipolar Typ II. 12 (15.2 %) der Personen befanden sich zum Zeitpunkt der Testung in einem Studium, 30 Patienten (38 %) waren in Vollzeit berufstätig, 17 (21.5 %) in Teilzeit, 5 (6.3 %) waren arbeitslos und 15 (19 %) befanden sich in Frührente. 30 (39 %) Patienten waren ledig und 47 (61 %) waren in einer Partnerschaft.

Bezüglich der aktuellen Symptomatik wurden zwei Stimmungsratings (MADRS und YMRS) und ein Depressionsfragebogen (BDI-II) ausgewertet (s. Tabelle 9). Eine subklinisch depressive Stimmung kann laut Vieta et al. (2010) bei einem MADRS Score  $> 7$  angenommen werden. Anhand dieses Kriteriums ließ sich in der vorliegenden Stichprobe bei 39.2 % der BP eine subdepressive Symptomatik feststellen. Im BDI-II erreichten 29 (36.7 %) Patienten 9 bis 13 Punkte, was als minimale depressive Symptomatik gilt (Vieta, Sanchez-Moreno, Lahuerta, & Zaragoza, 2008). 40.5 % der BP berichteten von persistierenden Ein- und Durchschlafstörungen innerhalb der letzten vier Wochen. Kein Patient zeigte subklinische hypomanische Symptome (erfasst mit dem YMRS). Die BP waren zum Testzeitpunkt im Durchschnitt für  $M = 52.3$  ( $SD = 48.7$ ) Wochen in einer stabilen euthymer Stimmungslage.

*Tabelle 9. Demographische Variablen der bipolaren Patienten und der Kontrollen*

	<b>BP (N=79)</b> <b>N / M (SD)</b>	<b>KG (N=70)</b> <b>N / M (SD)</b>	<i>t / <math>\chi^2</math></i>	<i>p Wert</i>
Alter	39.5 (10.4)	39.1 (9.2)	0.25	.801
Geschlecht w/m	46/33	40/30	0.18	.513
Schuljahre	11.8 (1.6)	11.1 (1.5)	3.33	<b>.001**</b>
Verbaler IQ <sup>1</sup>	116.6 (12.1)	116.8 (12.6)	-.130	.897
PANAS <sup>2</sup> PA <sup>3</sup>	30.8 (5.2)	32.7 (5.5)	-2.18	<b>.031*</b>
PANAS NA <sup>4</sup>	12.3 (2.8)	11.2 (2)	2.49	<b>.014**</b>
Nikotinabusus	50 (63.3%)	29 (41.4%)	3.38	<b>.048*</b>
MADRS <sup>5</sup>	6.5 (2.4)	--		
BDI-II <sup>6</sup>	6.6 (3.9)	--		
YMRS <sup>7</sup>	1.3 (1.4)	--		

BP= euthyme bipolare Patienten, KG= gesunde Kontrollgruppe

<sup>1</sup> Mehrfachwahl-Wortschatztest (MWT-B),

<sup>2</sup> Positive and Negative Affect Scale (aktuelles Befinden vor der Testung)

<sup>3</sup> Score Positiver Affekt

<sup>4</sup> Score Negativer Affekt

<sup>5</sup> Montgomery Asberg Depression Rating Scale

<sup>6</sup> Beck Depressionsinventar

<sup>7</sup> Young Mania Rating Scale

Um zu überprüfen, inwiefern die aktuelle Symptomatik mit dem klinischen Verlauf der bipolaren Störung zusammenhängt, wurden Pearson Korrelationen zwischen MADRS und verschiedenen klinischen Variablen berechnet. Hier zeigte sich interessanterweise ein signifikanter Zusammenhang zwischen MADRS Score, der Anzahl der vorangegangenen depressiven Episoden ( $r = .233, p = .045$ ) sowie der Anzahl früherer (hypo-) manischer Episoden ( $r = .281, p = .017$ ). So kann vermutet werden: Je mehr depressive und manische Episoden ein Patient in der Vergangenheit erlebte, desto höher die Wahrscheinlichkeit, dass er unter persistierenden subsyndromalen Symptomen leidet.

### **5.2.2. Vergleich der kognitiven Testleistung zwischen euthymen bipolaren Patienten und Kontrollpersonen**

Der direkte Gruppenvergleich zeigte, dass die euthymen BP in 8 von 12 Testmaßen signifikant schlechtere Leistungen erbrachten als die KG (s. Tabelle 10). Die BP zeigten im Vergleich zu der KG verlangsamte Reaktionszeiten und mehr Auslassungen im Test zur Erfassung der geteilten Aufmerksamkeit. Bezüglich des verbalen Gedächtnisses erinnerten die Patienten kurz- und langfristig weniger Worte aus der zuvor gelernten Wortliste, hatten eine reduzierte phonematische Wortflüssigkeit, zeigten mehr Auslassungen im Test zur Erfassung des Arbeitsgedächtnisses und lösten weniger Problemstellungen in der Aufgabe „Tower of London“. In den exekutiven Maßen kognitive Flexibilität (Fehleranzahl) und Interferenzleistung (Stroop) ergab sich kein Unterschied zwischen BP und Kontrollen.

Tabelle 10. Vergleich der kognitiven Leistung der bipolaren Patienten und der Kontrollen

	BP (N=79) M (SD)	KG (N=70) M (SD)	t	p	Cohen's Effektstärke (d)
<b>Kognitive Domäne</b>					
<b>Verarbeitungsgeschwindigkeit</b>					
Stroop RT Lesen	756 (99)	707 (83)	3.25	.001**	.54
Stroop RT Benennen	713 (96)	665 (85)	3.22	.002**	.53
<b>Aufmerksamkeit</b>					
Geteilte Aufmerksamkeit (Auslassungen)	2 (2.5)	1.1 (1.5)	2.71	.008**	.43
<b>Gedächtnis</b>					
CVLT (Lernsumme)	60 (9.1)	61.2 (7.2)	-.897	.371	.15
CVLT (Abruf kurzfristig)	12.6 (2.2)	13.7 (1.7)	-3.13	.002**	.56
CVLT (Abruf kurzfristig)	12.8 (2.3)	13.8 (2.4)	-2.98	.003**	.43
<b>Exekutive Funktionen</b>					
Wortflüssigkeit	16.3 (5.3)	21.9 (6.3)	-.588	<.000***	.97
Arbeitsgedächtnis (Auslassungen)	2.8 (2.8)	1.5 (1.9)	3.27	.001**	.54
Kogn. Flexibilität (Fehler)	2 (2.2)	2.5 (5.2)	-.716	.475	.13
Stroop Interferenz Lesen	157 (95)	136 (71)	1.53	.128	.25
Stroop Interferenz Benennen	107 (80)	105 (66)	.240	.811	.03
Tower of London	6.1 (2.4)	7.4 (1.9)	-3.75	<.000***	.60

BP= euthyme bipolare Patienten, KG= gesunde Kontrollgruppe, CVLT=California Verbal Learning Test, RT= Reaktionszeit in ms

### 5.2.3. Identifikation einer kognitiven Defizit vs. Nondefizit Subgruppe

Anhand der kognitiven Testleistung wurden die BP in Subgruppen aufgeteilt. Bei jedem Patienten wurde betrachtet, ob dessen jeweilige Testleistung im Durchschnittsbereich der Normstichprobe lag oder ob sich eine unterdurchschnittliche Leistung feststellen ließ, sodass der Patient der Defizit-Subgruppe zugeordnet wurde (Cut-Off Score: 1.5 Standardabweichungen unterhalb des Mittelwerts der Normstichprobe). 43 BP (54.4 %) hatten keine klinisch auffälligen kognitiven Defizite, d.h. ihre Testleistung lag in allen untersuchten Testmaßen im Durchschnittsbereich. 36 Patienten (45.6 %) zeigten hingegen in mindestens einem Testmaß eine Leistung unterhalb des Durchschnittsbereichs, sodass eine Zuteilung zur Defizit-Subgruppe erfolgte. Innerhalb der Defizit-Subgruppe hatten 9 (25 %) Patienten in einem der zwölf Testmaße ein unterdurchschnittliches Ergebnis, 16 (44.4 %) in zwei, 5 (13.9 %) in drei und ein Patient (2.8 %) in vier Testmaßen. Interessanterweise zeigten 8 (18.2 %) der Kontrollpersonen in einem oder zwei Testmaßen unterdurchschnittliche Werte, obwohl die Daten der beiden Gruppen um Ausreißer bereinigt wurden (s. Tabelle 11). Dies zeigt, dass die Einteilung in eine Defizit-/ Nondefizit Gruppe eher streng war und schon sehr leichte kognitive Defizite berücksichtigt wurden. Tabelle 11 zeigt zudem eindrücklich, dass die BP insbesondere in den exekutiven Testmaßen und der geteilten Aufmerksamkeit unterdurchschnittliche Werte erreichten.

Tabelle 11. Anzahl der klinisch auffälligen Testbefunde bipolare Patienten vs. Kontrollen

1.5 Standardabweichungen unterhalb des Mittelwerts*	BP (N=79) N (%)	KG (N=70) N (%)
<b>Verarbeitungsgeschwindigkeit</b>		
Stroop RT Lesen	5 (6.3)	0 (0)
Stroop RT Benennen	3 (3.8)	0 (0)
<b>Aufmerksamkeit</b>		
Geteilte Aufmerksamkeit (Auslassungen)	14 (17.7)	4 (5.7)
<b>Gedächtnis</b>		
CVLT (Lernsumme)	2 (2.5)	1 (1.4)
CVLT (Abruf kurzfristig)	2 (2.5)	1 (1.4)
CVLT (Abruf langfristig)	2 (2.5)	1 (1.4)
<b>Exekutive Funktionen</b>		
Wortflüssigkeit	10 (12.7)	1 (1.4)
Arbeitsgedächtnis (Auslassungen)	15 (19)	1 (1.4)
Kogn. Flexibilität (Fehler)	4 (5.1)	2 (2.4)
Stroop Interferenz Lesen	10 (12.7)	0 (0)
Stroop Interferenz Benennen	5 (6.3)	0 (0)
Tower of London	31 (39.2)	0 (0)

\* entspricht den Normwerten der jeweiligen Testmanuale

N= Anzahl der Patienten mit unterdurchschnittlichen Werten, BP= bipolare Patienten, KG= gesunde Kontrollgruppe, CVLT=California Verbal Learning Test, RT= Reaktionszeit

#### 5.2.4. Unterschiede in demographischen und klinischen Variablen zwischen der Defizit- und Nondefizitgruppe

Mithilfe der Aufteilung der BP in eine kognitive Defizit- und Nondefizit-Subgruppe sollte es ermöglicht werden, Unterschiede zwischen den Patientengruppen aufzudecken. Die Ergebnisse der Tabelle 12 zeigen, dass die Defizit-Gruppe signifikant höhere Depressionswerte im BDI-II und im MADRS (Trend) aufwies. Zudem berichtete sie häufiger von persistierenden Ein- und Durchschlafstörungen und zeigte einen höheren Wert im MADRS Item „Schlaflosigkeit“. Zudem hatten die Patienten mit kognitiven Störungen signifikant häufiger eine komorbide Angststörung und komorbide Migräne. Zusätzlich gab es einen Trend, dass BP mit kognitiven Defiziten häufiger eine komorbide ADHS Diagnose aufwiesen, was allerdings aufgrund der geringen Anzahl dieser Patienten nicht signifikant wurde. In allen anderen klinischen Variablen ergab sich kein Unterschied zwischen den Subgruppen. Insbesondere in den Variablen, welche etwas über den Schweregrad der Erkrankung aussagen (z.B. Dauer der Erkrankung, Phasenanzahl, Anzahl stationärer Aufenthalte) ergab sich kein Unterschied zwischen den Subgruppen.

Tabelle 12. Charakteristika der kognitiven Defizit- vs. Nondefizit-Subgruppe der bipolaren Patienten

	<b>BP (N= 36) Defizit- Subgruppe</b>	<b>BP (N= 43) Nondefizit- Subgruppe</b>	<i>t</i> / $\chi^2$	<i>p</i> Wert
	<b>N (%) / M (SD)</b>	<b>N (%) / M (SD)</b>		
<b>Demographische Variablen</b>				
Geschlecht (w)	21 (58.3%)	25 (58.1%)	.000	.584
Alter	41.2 (10.4)	38 (10.1)	1.38	.170
Schuljahre	11.6 (1.6)	12 (1.5)	-1.1	.283
Verbaler IQ	118.4 (14.5)	115 (9.5)	1.27	.207
<b>Aktuelle Symptomatik<sup>1</sup></b>				
MADRS Wert	7.1 (2.7)	6.1 (2.1)	1.97	<b>.052</b>
BDI-II Wert	8.1 (4.1)	5.4 (3.2)	3.34	<b>.001**</b>
YMRS Wert	1.2 (1.8)	1.3 (1.2)	-.548	.585
Item "Schlafdefizit" (MADRS)	1.6 (1.1)	0.9 (1.2)	2.74	<b>.008**</b>
Insomnia	21 (58.3%)	11 (25.6%)	8.72	<b>.003**</b>
<b>Klinische Variablen (Life Time)</b>				
Diagnosetyp: BD-I	21 (58.3%)	18 (41.8%)	2.13	.109
Familienanamnese	31 (86.1%)	37 (86%)	.000	.627
Ersterkrankungsalter	24.6 (10.6)	23.7 (8.5)	.429	.669
Dauer der Erkrankung (Jahre)	16.7 (10.6)	14.3 (9.4)	1.06	.294
Dauer der Remission (Wochen)	48.3 (35.8)	39.8 (15.9)	1.41	.164
Anzahl depressive Episoden	7.5 (7.6)	7.5 (5.6)	-.054	.957
Anzahl manische Episoden	5.4 (6.5)	5.1 (4.2)	.230	.819
Rapid Cycling	7 (19.4%)	5 (11.6%)	.529	.258
Anzahl stationärer Aufenthalte	2.6 (2.4)	3.6 (3.6)	-1.52	.133
Suizidversuche	13 (36.1%)	21 (48.8%)	1.29	.255
Prädominante Polarität	8 (22.2%)	23 (53.4%)	.229	.430
Psychotische Symptome	16 (44.4%)	13 (30.2%)	1.70	.142
Alkoholabhängigkeit	4 (11.1%)	8 (18.6%)	.854	.273
Aktueller Nikotinabusus	12 (33.3%)	17 (39.5%)	.324	.370
Komorbides ADHS	6 (16.6%)	2 (4.6%)	3.11	<b>.082</b>
Komorbide Angststörung	11 (30.5%)	4 (9.3%)	5.75	<b>.017*</b>
Komorbide Migräne	9 (25%)	3 (6.6%)	4.94	<b>.028*</b>
Chron. Schilddrüsenerkrankung	7 (19.4%)	5 (11.6%)	.929	.258
Elektrokonvulsionstherapie	1 (2.7%)	3 (9.6%)	.714	.378
<b>Medikation</b>				
Lithium	19 (52.7%)	20 (46.5%)	.308	.579
Andere Stimmungsstabilisierer <sup>2</sup>	9 (25%)	12 (27.9%)	.085	.487
Antipsychotika	20 (55.5%)	21 (48.8%)	.354	.356
Antidepressiva	15 (41.6%)	22 (51.2%)	.710	.400

BP= euthyme bipolare Patienten, MADRS= Montgomery-Asperg Depression Ratings Scale, BDI II= Beck Depression Inventory, YMRS= Young Mania Rating Scale, ADHS= Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störung

<sup>1</sup> Beurteilungszeitraum: 2 Wochen

<sup>2</sup> Valproate, Lamotrigine, Carbamazepine

### 5.2.5. Klinische Prädiktoren der kognitiven Testleistung

Von Interesse war zudem, welche Testmaße von welchen klinischen Variablen beeinflusst sind. Dazu wurde neben der Analyse der Unterschiede zwischen den Subgruppen zusätzlich eine multiple lineare Regression gerechnet (s. Tabelle 13). Folgende Erkenntnisse sind festzuhalten: Das Vorliegen von Schlafstörungen (MADRS Item) stand in Zusammenhang mit der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit, der geteilten Aufmerksamkeit und dem verbalen Gedächtnis. Eine subdepressive Symptomatik stand in Zusammenhang mit der geteilten Aufmerksamkeit, der Reaktionsgeschwindigkeit und der Interferenzneigung beim Benennen von Farben (Stroop) sowie der Planungsfähigkeit. Im Detail ergab sich, dass Schlafstörungen der beste Prädiktor für die Varianz des Stroop Test Lesen war [ $R^2=.203$ ;  $F(1,78)= 19.67$ ,  $p<.000$ ]. Für die Reaktionsgeschwindigkeit im Stroop Test „Benennen“ waren Schlafstörungen und subsyndromal depressive Symptome die besten Prädiktoren [ $R^2=.290$ ;  $F(2,78)= 15.53$ ,  $p<.000$ ]. Der BDI-II Wert erwies sich zudem als der beste Prädiktor für die Leistung in der Aufgabe zur geteilten Aufmerksamkeit [ $R^2=.057$ ;  $F(1,73)= 4.39$ ,  $p=.040$ ]. Das Vorliegen von Schlafstörungen konnte am zuverlässigsten die verbale Lernsumme [ $R^2=.060$ ;  $F(1,77)= 4.84$ ,  $p=.031$ ], den kurzfristigen Abruf [ $R^2=.290$ ;  $F(1,77)= 6.62$ ,  $p=.012$ ] und den langfristigen Abruf im CVLT [ $R^2=.112$ ;  $F(1,77)= 9.63$ ,  $p=.003$ ] vorhersagen. Die Interferenzleistung „Benennen“ wurde am besten durch das Vorliegen von subdepressiven Symptomen, psychotischen Symptomen (*lifetime*) und Schlafstörungen erklärt [ $R^2=.235$ ;  $F(3,76)= 7.46$ ,  $p<.000$ ]. Das Vorliegen von subdepressiven Symptomen erklärte die meiste Varianz des Tests „Arbeitsgedächtnis“ [ $R^2=.084$ ;  $F(1,78)= 7.03$ ,  $p=.010$ ] und „Tower of London“ [ $R^2=.049$ ;  $F(1,78)= 3.98$ ,  $p=.050$ ]. Die Varianz der Wortflüssigkeit, der Interferenzleistung „Lesen“ und der kognitiven Flexibilität konnte durch keine der Variablen, die in die Regression eingeschlossen wurden, erklärt werden.

Da viele BP mit mehreren Medikamenten behandelt waren, wurde eine Korrelationsanalyse durchgeführt, um einen Zusammenhang zwischen Polypharmazie und kognitiver Testleistung festzustellen. Die Ergebnisse zeigten eine Assoziation zwischen der Anzahl der Medikament und der kognitive Flexibilität ( $r=.278$ ,  $p=.015$ ). D.h. je mehr Medikamente ein Patient einnahm, desto schlechter war seine Fähigkeit zum schnellen und flexiblen Denken. Die anderen Testmaße waren nicht mit der Anzahl der Medikamente korreliert.

Tabelle 13. Regressionsanalyse bei den bipolaren Patienten

Kognitive Domäne	Prädiktoren	Beta	p Wert
<b>Verarbeitungsgeschwindigkeit</b>			
Stroop RT Lesen	Schlafstörung	.45	.000
Stroop RT Benennen	Schlafstörung	.50	.000
	BDI-II	.31	.002
<b>Aufmerksamkeit</b>			
Geteilte Aufmerksamkeit (Auslassungen)	BDI-II	.24	.040
<b>Gedächtnis</b>			
CVLT (Lernsumme)	Schlafstörung	-.25	.031
CVLT (Abruf kurzfristig)	Schlafstörung	-.28	.012
CVLT (Abruf langfristig)	Schlafstörung	-.34	.003
<b>Exekutive Funktionen</b>			
Wortflüssigkeit	---	---	---
Arbeitsgedächtnis (Auslassungen)	BDI-II	.29	.010
Kogn. Flexibilität (Fehler)	---	---	---
Stroop Interferenz Lesen	---	---	---
Stroop Interferenz Benennen	BDI-II	-.31	.016
	psychotische Symptome	-.35	.001
	Schlafstörung	.22	.045
Tower of London	BDI-II	-.28	.019

BDI II= Beck Depression Inventory, CVLT=California Verbal Learning Test, RT= Reaktionszeit in ms

## 5.2.6. Psychosoziales Funktionsniveau der bipolaren Patienten

### 5.2.6.1. Funktionsniveau, Lebensqualität und subjektive kognitive Defizite

Die Erfassung des **psychosozialen Funktionsniveaus** der BP ergab einen GAF-Wert von 73.6 (SD=12), was laut Verankerung der GAF-Skala einer leichten Beeinträchtigung der sozialen und beruflichen Leistungsfähigkeit entspricht. Im Mini-ICF-Rating für Aktivitäts- und Partizipationsstörungen bei psychischen Erkrankungen ergab sich ein Mittelwert von 8.6 (SD= 9.6). Der Vergleich zum Mittelwert der Normstichprobe des Instruments (M=0.84, SD=0.56) zeigt, dass die hier untersuchte Patientenstichprobe deutliche Fähigkeits- und Teilhabestörungen aufweist (Linden, 2009).

Die **Lebensqualität** der Patienten wurde mithilfe des WHOQL-BREF erfasst und ergab einen Gesamtwert von 63.8 Punkten (SD=16.2). Verglichen mit dem Mittelwert der Normstichprobe aus der Allgemeinbevölkerung (M=67.8, SD= 16.7) zeigten sich keine massiven Beeinträchtigungen der Lebensqualität (Angermeyer, 2000).

Der **Fragebogen zur geistigen Leistungsfähigkeit** ergab einen Gesamtwert von 44.7 (SD=25.5) und liegt damit im oberen Durchschnittsbereich der Normstichprobe des FLEI (Mittelwert der Normstichprobe: 29.1, SD=18.7). Das subjektive Erleben neuropsychologischer Defizite war zwar bei der bipolaren Stichprobe höher als bei der gesunden Normstichprobe, lag aber bei allen Skalen an der oberen Grenze des Durchschnittsbereichs im Vergleich zu den Mittelwerten der gesunden

Normstichprobe (Beblo et al., 2010). In der Aufmerksamkeitsskala zeigte sich ein Mittelwert von 16.3 (SD=8.5) (Mittelwert der Normstichprobe: 9.7, SD=6.5), in der Gedächtnisskala ergab sich ein Mittelwert von 15.6 (SD= 8.6) (Mittelwert der Normstichprobe: 10.8, SD=6.6) und in der Exekutivfunktions-Skala ein Mittelwert von 14 (SD=8.1) (Mittelwert der Normstichprobe: 8.7, SD=6.7).

### 5.2.6.2. Zusammenhang zwischen der Testleistung und dem Funktionsniveau

Im nachfolgenden Abschnitt soll der Frage nachgegangen werden, ob sich die kognitiven Defizite auch im Funktionsniveau der Patienten widerspiegeln. Die Ergebnisse zeigen, dass Patienten mit kognitiven Defiziten einen signifikant niedrigeren GAF-Wert im Vergleich zur Nondefizit-Subgruppe aufwiesen (s. Tabelle 14). Im Mini-ICF-App ergab sich allerdings kein Gruppenunterschied. Die Werte im Fragebogen zur Lebensqualität (WHOQL-BREF) und im Fragebogen zur geistigen Leistungsfähigkeit (FLEI) unterschieden sich ebenfalls nicht zwischen den Gruppen. Es zeigte sich jedoch ein Trend, dass die Patienten der Defizit-Gruppe im Vergleich zur Nondefizit-Gruppe ein geringeres psychisches Wohlbefinden im WHOQL-BREF und mehr Gedächtnisstörungen im FLEI berichteten.

Tabelle 14. Unterschiede im psychosozialen Funktionsniveau, der Lebensqualität und der subjektiv wahrgenommenen kognitiven Defizite zwischen der kognitiven Defizit- vs. Nondefizit- Subgruppe

	BP (N= 36) Defizit- Subgruppe M (SD)	BP (N= 73) Nondefizit- Subgruppe M (SD)	t	p Wert
<b>Psychosoziales Funktionsniveau</b>				
GAF	69.9 (11.6)	76.6 (13.4)	-2.55	<b>.013*</b>
Mini-ICF App	10.1 (12.1)	6.6 (4.4)	-1.56	.122
<b>Lebensqualität (WHOQL-BREF)</b>				
Globalwert	62.8 (16.7)	64.5 (15.9)	-.453	.652
Psychisches Wohlbefinden	59.8 (17.4)	66.8 (14.3)	-1.94	<b>.056</b>
Physisches Wohlbefinden	65.5 (12.4)	71.2 (1.2)	-1.64	.106
Zufriedenheit soziale Beziehungen	56.7 (21.5)	60.4 (22.3)	.593	.461
Zufriedenheit Umweltbedingungen	78.7 (14.6)	75.3 (12.4)	-1.19	.236
<b>Fragebogen zur geistigen Leistungsfähigkeit (FLEI)</b>				
Gesamtwert	47.5 (27.6)	42.3 (23.6)	.324	.369
Aufmerksamkeitsprobleme	17.4 (9.4)	15.4 (7.6)	1.00	.319
Gedächtnisprobleme	17.6 (8.6)	13.9 (8.4)	1.92	<b>.059</b>
Exekutive Beeinträchtigungen	14.8 (8.5)	13.4 (7.8)	.758	.451

BP= bipolare Patienten, GAF= Global Assessment of Functioning, Mini-ICF-App= Rating zur Erfassung von Aktivitäts- und Partizipationsstörungen bei psychischen Erkrankungen, WHOQL-Bref= Fragebogen zur Erfassung der subjektiven Lebensqualität, FLEI= Fragebogen zur geistigen Leistungsfähigkeit

Mithilfe einer Korrelationsanalyse wurde schließlich überprüft, inwiefern die klinischen Ratings und Fragebögen zum psychosozialen Funktionsniveau mit der Testperformanz der Patienten zusammenhängen. Da insgesamt 11 Tests berechnet wurden, wurde eine  $p$ -Wert Adjustierung nach Bonferroni-Holm durchgeführt ( $p$ -Wert multipliziert mit 11). Als Folge dieser Adjustierung waren zwar deutlich weniger Werte signifikant, es zeigten sich jedoch weiterhin signifikante Assoziationen: Der GAF-Score korrelierte mit dem Arbeitsgedächtnis ( $r=-.423$ ,  $p=.001$ ) und dem langfristig verzögerten Abruf des CVLT ( $r=.426$ ,  $p=.001$ ). Die Skala „Gedächtnisstörung“ des FLEI war mit der Lernsumme des CVLT ( $r=-.412$ ,  $p=.001$ ) und die Skala „Aufmerksamkeitsstörung“ mit der Reaktionsgeschwindigkeit beim Benennen des Stroop Tests ( $r=.321$ ,  $p=.044$ ) assoziiert. Der Mini-ICF-App und der WHOQL-BREF zeigten keine Korrelation mit den neuropsychologischen Testergebnissen. Die Ergebnisse lassen sich folgendermaßen zusammenfassen: Objektiv belegbare kognitive Defizite wurden von den Patienten auch subjektiv wahrgenommen und standen in Zusammenhang mit einem reduzierten psychosozialen Funktionsniveau.

Eine weitere Analyse ergab einen Zusammenhang zwischen dem Funktionsniveau (GAF-Wert) und subdepressiven Symptomen (BDI-II) ( $r=-.534$ ,  $p=.003$ ), sodass man sich fragen muss, ob kognitive Defizite nur ein Mediator für den oben beschriebenen Zusammenhang darstellen und es gar kein direkten Zusammenhang zwischen kognitiven Defiziten und Funktionsniveau gibt. Deshalb wurde im Rahmen einer Mediatoranalyse überprüft, ob der Zusammenhang zwischen subsyndromal depressiven Symptomen und dem psychosozialen Funktionsniveau durch kognitive Defizite beeinflusst wird. Die Ergebnisse ergaben, dass die Korrelationen zwischen GAF-Wert und BDI-II Wert keine Signifikanz mehr erreichten, nachdem die kognitive Leistungen auspartialisiert wurden [langfristige Abruf im CVLT ( $r=-.328$ ,  $p=.188$ ) und dem Arbeitsgedächtnis ( $r=-.357$ ,  $p=.084$ )]. Dieses Ergebnis zeigt, dass kognitive Defizite auch unabhängig von subdepressiven Symptomen einen direkten Einfluss auf das Funktionsniveau der Patienten haben.

---

### **5.3. Ergebnisse Teil III (Kognitive Remediation)**

Im dritten Teil der vorliegenden Arbeit wurde die Effektivität eines kognitiven Remediationsprogramms bei bipolaren und unipolar depressiven Patienten überprüft. Die kognitive Testleistung, das Funktionsniveau und die Hirnaktivität wurden vor und nach dem Training erfasst um festzustellen, inwiefern sich durch das Training in den subjektiven und objektiven Variablen eine Veränderung ergab. Dabei wurden die BP der Trainingsgruppe mit den BP der Kontrollgruppe (ohne Training) verglichen. Da am Training auch unipolar-depressive Patienten teilgenommen haben, wurde zusätzlich überprüft, inwiefern sich bezüglich der Diagnose ein Unterschied des Trainingserfolgs ergibt.

#### **5.3.1. Effekte des KR-Programms bei bipolaren Patienten**

##### **5.3.1.1. Stichprobenmerkmale der bipolaren Trainings- und Kontrollgruppe**

Die BP, die am kognitiven Training teilnahmen, unterschieden sich nicht im Alter, Geschlecht, Anzahl der Schuljahre, verbalem IQ oder dem Bipolar-Subtyp von der bipolaren Kontrollgruppe (s. Tabelle 15). Das momentane Befinden vor der neuropsychologischen Diagnostik wurde mit dem PANAS erfasst und zeigt zu beiden Testzeitpunkten ebenfalls keine Unterschiede zwischen Trainings- und Kontrollgruppe. Bezüglich der medikamentösen Behandlung zeigte sich, dass die bipolare Trainingsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant häufiger mit Lithium behandelt war. Ansonsten gab es keine Unterschiede in der Medikamenteneinnahme. Keiner der Patienten war mit Benzodiazepinen oder einer Schlafmedikation behandelt.

Tabelle 15. Vergleich der demographischen und klinischen Variablen der bipolaren Trainingsgruppe und der bipolaren Kontrollgruppe

	BP (Training) (N= 16)	BP (Kontroll- gruppe) (N= 10)	<i>t</i> / $\chi^2$	<i>p</i> Wert
	N / M (SD)	N / M (SD)		
Alter	42.3 (12.2)	36.3 (12.3)	1.22	.235
Geschlecht w/m	8/8	5/5	0.00	.656
Schuljahre	11.8 (1.7)	11.6 (1.7)	0.22	.829
Verbaler IQ <sup>1</sup>	111.5 (9.6)	113.3 (11.5)	.043	.671
Bipolar Typ I	9 (56.3%)	5 (50%)	0.09	.536
<i>Befinden</i>				
PANAS <sup>2</sup> PA <sup>3</sup> (Prä)	29.5 (5.5)	29.6 (4)	-0.05	.961
PANAS PA (Post)	30.7 (4.2)	29 (4.7)	0.96	.349
PANAS NA <sup>4</sup> (Prä)	12.6 (2.9)	12.1 (2.7)	0.46	.652
PANAS NA (Post)	12 (2.1)	13.2 (2.3)	-1.37	.184
<i>Medikation</i>				
Lithium	8 (50%)	9 (90%)	4.35	<b>.045*</b>
Andere MS	4 (25%)	2 (20%)	0.09	.580
Antipsychotika	8 (50%)	7 (70%)	1.01	.277
Antidepressiva	10 (62.5%)	6 (60.5%)	0.02	.609

BP= Bipolare Patienten, MS= stimmungsstabilisierende Medikation (Lamotrigin, Carbamazepin, Valproat)

<sup>1</sup> verbaler IQ (Mehrfach-Wahl-Wortschatz-Test, MWT-B)

<sup>2</sup> Positive and Negative Affect Scale (momentanes Befinden Prä-Post)

<sup>3</sup> Score Positiver Affekt

<sup>4</sup> Score Negativer Affekt

### 5.3.1.2. Veränderung der Testleistung (Prä-Post) bei den bipolaren Patienten (Trainingsgruppe vs. Kontrollgruppe)

Die neuropsychologische Testleistung der Trainings- und Kontrollgruppe wurde mit einer 2x2-ANOVA verglichen (s. Tabelle 16 und Abbildung 5). Es ergab sich ein signifikanter Haupteffekt für die Zeit (Prä-Post) in dem Test zur geteilten Aufmerksamkeit, dem verbalen Gedächtnisses und dem Arbeitsgedächtnis. Zudem zeigte sich ein signifikanter Haupteffekt für die Gruppe (Training vs. Kontrollgruppe) im Test zur Erfassung des Arbeitsgedächtnisses und dem Tower of London. Obwohl in keinem der Maße die Interaktion Zeit\*Gruppe signifikant wurde, wurden im Anschluss an die ANOVA (Post hoc) Kontraste gerechnet, da apriori die Hypothese formuliert wurde, dass sich die Leistung der Trainingsgruppe im Gegensatz zur Kontrollgruppe verbessert.

Die Berechnung der Wilcoxon U-Tests für die Veränderung vor und nach dem Training zeigte, dass sich die bipolare Trainingsgruppe in der geteilten Aufmerksamkeit Prä-Post verbesserte (Trend) ( $U = -1.84$ ,  $p = .065$ ), wohingegen die bipolare Kontrollgruppe keine signifikante Verbesserung erreichte ( $U = -0.86$ ,  $p = .389$ ). In der verbalen Gedächtnisaufgabe (CVLT) verbesserte sich die bipolare Trainingsgruppe in den Maßen Lernsumme ( $U = -2.69$ ,  $p = .007$ ) und dem langfristigen Abruf ( $U = -2.83$ ,  $p = .005$ ); allerdings nicht im kurzfristigen Abruf ( $U = -1.54$ ,  $p = .123$ ). Die Kontrollgruppe erreichte

---

eine marginale Verbesserung der Lernsumme ( $U = -1.75, p = .080$ ); im kurzfristigen Abruf ( $U = -1.05, p = .293$ ) und langfristigen Abruf ( $U = -1.36, p = .176$ ) ergab sich jedoch keine Prä-Post Veränderung. Im Arbeitsgedächtnis erreichte die Trainingsgruppe nach dem KR-Programm deutlich weniger Auslassungen ( $U = -2.03, p = .043$ ), wohingegen die Kontrollgruppe keine signifikante Verbesserung zeigte ( $U = -0.30, p = .762$ ). Zudem konnte die Trainingsgruppe nach dem Training mehr logische Problemstellungen im Tower of London lösen als davor ( $U = -2.20, p = .031$ ), bei der Kontrollgruppe ergab sich wiederum keine statistisch bedeutsame Verbesserung ( $U = -0.57, p = .572$ ). Eine komplette Aufstellung der Post-hoc Tests ist dem Anhang C, Tabelle A2 zu entnehmen. Schließlich wurden Mann-Whitney U-Tests für die Unterschiede zwischen den Gruppen berechnet. Mit Ausnahme der Lese-Interferenzneigung zeigten sich vor dem Training keine signifikanten Unterschiede in der kognitiven Leistung zwischen der Trainings- und Kontrollgruppe. Nach dem Training erbrachte die Trainingsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe eine signifikant bessere Leistung im Arbeitsgedächtnis ( $U = 22.0, p = .002$ ) und dem Tower of London ( $U = 26.5, p = .008$ ). Eine detaillierte Aufstellung der Post-hoc Tests zu den Gruppenunterschieden ist im Anhang C, Tabelle A3 dargestellt.

Tabelle 16. Vergleich der Testleistung (Prä-Post) der bipolaren Trainingsgruppe und Kontrollgruppe

	BP (Training) N=16		BP (Kontrollen) N=10		2x2 Varianzanalyse mit Messwiederholung					
	Prä M (SD)	Post M (SD)	Prä M (SD)	Post M (SD)	Zeit (df=1, 22)		Gruppe (df=1, 22)		Zeit*Gruppe (df=1, 22)	
<b>Kognitive Domäne</b>					<i>F</i>	<i>p</i>	<i>F</i>	<i>p</i>	<i>F</i>	<i>p</i>
<b>Verarbeitungsgeschwindigkeit</b>										
Stroop RT Lesen	833 (113)	797 (124)	803 (112)	780 (91)	2.77	.110	0.28	.602	0.13	.718
Stroop RT Benennen	766 (97)	753 (123)	766 (101)	767 (102)	0.02	.883	0.01	.921	0.24	.629
<b>Aufmerksamkeit</b>										
Geteilte Aufmerksamkeit (Auslassungen)	3.6 (5)	2.1 (2.4)	3.3 (2.5)	2.7 (2.3)	3.52	<b>.073</b>	0.02	.904	0.59	.448
<b>Gedächtnis</b>										
CVLT (Lernsumme)	51.9 (8.6)	58 (10.7)	55.6 (6.5)	62.2 (9.1)	15.39	<b>.001**</b>	1.19	.286	0.03	.863
CVLT (Abruf kurzfristig)	11.7 (1.8)	12.4 (2.3)	11.8 (2.6)	13.1 (2)	3.96	<b>.059</b>	0.25	.624	0.32	.579
CVLT (Abruf kurzfristig)	11.7 (2.1)	13.4 (2.1)	11.4 (3.1)	13.3 (2.1)	10.7	<b>.003**</b>	0.09	.760	0.01	.911
<b>Exekutive Funktionen</b>										
Arbeitsgedächtnis (Auslassungen)	3.1 (2.1)	1.7 (1.7)	4.4 (1.8)	4.2 (1.7)	3.38	<b>.079</b>	9.73	<b>.005**</b>	1.95	.176
Kogn. Flexibilität (Fehler)	2.1 (2.6)	0.9 (1.1)	1.8 (1.7)	1.9 (1.2)	1.50	.233	0.43	.521	2.09	.161
Stroop Interferenz Lesen	109 (88)	132 (92)	199 (111)	165 (78)	0.11	.747	3.13	.090	2.83	.106
Stroop Interferenz Benennen	188 (207)	248 (234)	122 (94)	111 (124)	1.18	.290	1.78	.195	2.47	.130
Tower of London	6.4 (1.9)	8.4 (3.1)	5.9 (2)	5.4 (2.7)	1.38	.252	5.10	<b>.034*</b>	3.32	<b>.082</b>

BP= euthyme bipolare Patienten, CVLT=California Verbal Learning Test, RT= Reaktionszeit in ms

### 5.3.1.3. Veränderung der Symptomatik und des Funktionsniveau (Prä-Post) bei den bipolaren Patienten (Training vs. Kontrollen)

Die Interviews zur Erfassung der aktuellen Symptomatik und dem psychosozialen Funktionsniveau wurden vor und nach dem Training durchgeführt bzw. bei der Kontrollgruppe im Abstand von drei Monaten erhoben. In der 2x2 ANOVA (s. Tabelle 17) zeigte sich ein signifikanter Haupteffekt für die Zeit (Prä-Post) im MADRS Schlaf-Item und ein marginal signifikanter Haupteffekt Zeit im MADRS. Zudem ergab sich ein signifikanter Haupteffekt Zeit im GAF-Score (Erfassung des psychosozialen Funktionsniveaus). Die Berechnung von Post-Hoc Tests zeigte, dass sich bei der bipolaren Trainingsgruppe sowohl die depressive Stimmungslage ( $U = -2.56, p = .011$ ) als auch das Funktionsniveau (GAF) ( $U = -2.68, p = .007$ ) nach dem Training signifikant verbesserte. Der MADRS Score Schlafstörungen verbesserte sich jedoch nicht ( $U = -1.59, p = .112$ ). Die bipolare Kontrollgruppe erreichte bei der Postmessung ebenfalls einen signifikant höheren GAF-Wert ( $U = -2.39, p = .017$ ), wobei allerdings die Effektstärke (Cohens  $d = 0.53$ ) kleiner und damit weniger bedeutsam ist, als die Verbesserung des GAF-Werts bei der bipolaren Trainingsgruppe (Cohens  $d = 0.78$ ). Im MADRS ( $U = -0.29, p = .766$ ) und im MADRS-Schlaf ( $U = -1.34, p = .180$ ) zeigte sich bei der Kontrollgruppe keine Reduktion der Symptomatik.

In den anderen Maße zur Erfassung der aktuellen Stimmungslage (BDI-II und YMRS), dem Funktionsniveau (Mini-ICF-App), der Lebensqualität (WHOQL-Bref) und der subjektiv wahrgenommenen kognitiven Leistungsfähigkeit (FLEI) ergab sich weder ein Unterschiede zwischen Prä-Post-Testung noch zwischen der Trainings- und Kontrollgruppe (s. Tabelle 17).

Tabelle 17. Vergleich der Veränderung der Stimmung und des Funktionsniveaus (Prä-Post) bei der Trainingsgruppe und der Kontrollgruppe

	BP (Training) N=16		BP (Kontrollen) N=10		2x2 Varianzanalyse mit Messwiederholung					
	Prä M (SD)	Post M (SD)	Prä M (SD)	Post M (SD)	Zeit (df=1,22)		Gruppe (df=1,22)		Zeit*Gruppe (df=1,22)	
					F	p	F	p	F	p
<b>Stimmungsratings</b>										
MADRS	7.9 (2.7)	4.9 (2.3)	6.1 (2.9)	6 (2.9)	4.09	<b>.054</b>	0.25	.622	3.58	<b>.071</b>
BDI-II	8.6 (5.2)	7 (4.5)	5.6 (4.9)	4.6 (3.9)	1.83	.190	2.4	.135	0.05	.822
MADRS Schlaf	2 (1.2)	1.6 (1.2)	2 (1.1)	1.7 (0.9)	4.45	<b>.045*</b>	0.03	.875	0.15	.697
YMRS	0.75 (0.9)	0.75 (0.8)	0.7 (1.6)	0.8 (1)	0.02	.879	0.00	1.00	0.02	.879
<b>Funktionsniveau</b>										
GAF	71.4 (10.9)	77.8 (5.1)	73 (13.9)	79.5 (12.1)	14.9	<b>.001**</b>	0.18	.673	0.00	.985
Mini-ICF-App	10.1 (3.8)	8.6 (3.5)	8.1 (3.3)	7.9 (3.8)	2.03	.168	1.01	.326	1.16	.293
WHOQL-Bref-Globalwert	61.6 (17.9)	62.5 (18.8)	68.1 (9.1)	62.3 (24.8)	0.06	.802	0.45	.508	0.22	.642
FLEI Gesamtwert	55.8 (25.9)	55.7 (25.3)	39.7 (27)	54.1 (26.9)	1.81	.192	0.79	.382	1.51	.233

BP= bipolare Patienten, MADRS= Montgomery Asberg Depression Rating Scale, BDI-II= Beck Depressionsinventar, YMRS= Young Mania Rating Scale, GAF= Global Assessment of Functioning, Mini-ICF-App= Rating zur Erfassung von Aktivitäts- und Partizipationsstörungen bei psychischen Erkrankungen, WHOQL-Bref= Fragebogen zur Erfassung der subjektiven Lebensqualität, FLEI= Fragebogen zur subjektive erlebten geistigen Leistungsfähigkeit, df= Freiheitsgrade

### 5.3.2. Effekte des KR-Programms bei unipolar depressiven Patienten

#### 5.3.2.1. Stichprobenmerkmale der unipolar depressiven Trainingsgruppe

In Tabelle 18 sind die demographischen und klinischen Charakteristika der unipolar depressiven Trainingsgruppe im Vergleich zur bipolaren Trainingsgruppe aufgezeigt. Die beiden Patientengruppen unterschieden sich nicht im Alter, Geschlecht, dem verbalen IQ und der medikamentösen Behandlung mit Antipsychotika und Antidepressiva. Allerdings ist zu beachten, dass die UP im Gegensatz zu den BP nicht mit einer stimmungsstabilisierenden Medikation behandelt waren. Außerdem lagen bei den BP signifikant mehr Schuljahre vor als bei den UP. Mit Ausnahme des negativen Affekts (NA vor dem Training) unterschieden sich die beiden Patientengruppen nicht im momentane Befinden (PANAS), welches direkt vor der neuropsychologischen Diagnostik erfasst wurde.

Tabelle 18. Vergleich der demographischen und klinischen Variablen der bipolaren Trainingsgruppe und der unipolar depressiven Trainingsgruppe

	BP (Training) (N= 16)	UP (Training) (N= 9)	t / $\chi^2$	p Wert
	N / M (SD)	N / M (SD)		
Alter	42.3 (12.2)	43.7 (9.3)	-0.31	.759
Geschlecht w/m	8/8	5/4	0.07	.560
Schuljahre	11.8 (1.7)	10.2 (1.4)	2.29	<b>.031*</b>
Verbaler IQ1	111.5 (9.6)	108.8 (12.9)	0.57	.572
<b>Befinden</b>				
PANAS2 PA3 (T2)	29.5 (5.5)	27.7 (5.9)	0.73	.473
PANAS NA4 (T2)	12.6 (2.9)	16.1 (4.5)	-2.35	<b>.028*</b>
PANAS PA (T3)	30.7 (4.2)	30.4 (7.9)	0.10	.920
PANAS NA (T3)	12 (2.1)	14.4 (6.3)	-1.44	.165
<b>Medikamente</b>				
Lithium	8 (50%)	0 (0%)	6.62	<b>.012*</b>
Andere MS	4 (25%)	0 (0%)	2.68	.144
Antipsychotika	8 (50%)	4 (44.4%)	0.17	.560
Antidepressiva	10 (62.5%)	6 (66.7%)	0.04	.593

BP= bipolare Patienten, UP= unipolar depressive Patienten, MS= stimmungsstabilisierende Medikation (Lamotrigin, Carbamazepin, Valproat)

<sup>1</sup> verbaler IQ (Mehrfach-Wahl-Wortschatz-Test, MWT-B)

<sup>2</sup> Positive and Negative Affect Scale (aktuelles Befinden zu T1 und T2)

<sup>3</sup> Score Positiver Affekt

<sup>4</sup> Score Negativer Affekt

### 5.3.2.2. Veränderung der Testleistung (Prä-Post) bei den beiden Trainingsgruppen (bipolar vs. unipolar)

Die neuropsychologische Testleistung der bipolaren und unipolaren Trainingsgruppe wurde mit einer 2x2-ANOVA verglichen (s. Tabelle 19). Es ergab sich ein signifikanter Haupteffekt Zeit (Prä-Post) in den Tests zur Erfassung des verbalen Gedächtnisses (Lernsumme und langfristiger Abruf), des Arbeitsgedächtnisses, der kognitiven Flexibilität und dem Tower of London. Zudem ergab sich ein signifikanter Haupteffekt Gruppe (bipolar vs. unipolar) in der Interferenzneigung Lesen (Stroop). In den beiden Maßen zur Erfassung Interferenzneigung des Stroop Tests (Lesen und Benennen) ergab sich außerdem ein Interaktionseffekt.

Die Berechnung von Post-Hoc Tests (Wilcoxon U-Tests) für die Prä-Post Veränderung bei den UP ergab eine Verbesserung in der psychomotorischen Geschwindigkeit (Stroop RT Lesen) ( $U = -2.03$ ,  $p = .043$ ). Weiterhin verbesserten sich die UP nach dem Training im Arbeitsgedächtnis ( $U = -2.39$ ,  $p = .017$ ), in der Interferenzneigung Lesen ( $U = -2.03$ ,  $p = .043$ ) und dem problemlösenden Denken ( $U = -2.21$ ,  $p = .027$ ) (s. Anhang D, Tabelle A4). Die Post-Hoc Tests (Mann-Whitney-U Tests) zur Überprüfung der Gruppenunterschiede (bipolar vs. unipolar) zeigen, dass die UP vor dem Training eine signifikant erhöhte Interferenzneigung (Lesen) im Vergleich zu den BP aufwiesen ( $U = 28.0$ ,  $p = .012$ ) und dass diese auch nach dem Training noch leicht bestehen blieben (Trend) ( $U = 33.5$ ,  $p = .062$ ). Ansonsten ergaben sich keine Unterschiede zwischen der bipolaren und der unipolaren Trainingsgruppe (s. Anhang D, Tabelle A5).

Tabelle 19. Veränderung der Testleistung (Prä-Post) bei den beiden Trainingsgruppen (bipolare vs. unipolare Patienten)

	BP (Training) N=16		UP (Training) N=9		2x2 Varianzanalyse mit Messwiederholung					
	Prä M (SD)	Post M (SD)	Prä M (SD)	Post M (SD)	Zeit (df=1,22)		Gruppe (df=1,22)		Zeit*Gruppe (df=1,22)	
Kognitive Domäne					<i>F</i>	<i>p</i>	<i>F</i>	<i>p</i>	<i>F</i>	<i>p</i>
<b>Verarbeitungsgeschwindigkeit</b>										
Stroop RT Lesen	833 (113)	797 (124)	831 (151)	802 (199)	2.94	.100	0.01	.915	0.01	.909
Stroop RT Benennen	766 (97)	753 (123)	796 (149)	748 (189)	2.13	.158	0.06	.814	0.71	.407
<b>Aufmerksamkeit</b>										
Geteilte Aufmerksamkeit (Auslassungen)	3.6 (5)	2.1 (2.4)	2 (1.3)	1.2 (0.9)	3.84	<b>.062</b>	1.01	.325	0.34	.565
<b>Gedächtnis</b>										
CVLT (Lernsumme)	51.9 (8.6)	58 (10.7)	50.4 (7.8)	53.4 (9.2)	7.52	<b>.012*</b>	0.74	.397	0.86	.364
CVLT (verzögert I)	11.7 (1.8)	12.4 (2.3)	10.8 (2.6)	12 (2.7)	4.21	<b>.052</b>	0.69	.414	0.21	.628
CVLT (verzögert II)	11.7 (2.1)	13.4 (2.1)	11.2 (2.5)	13.1 (1.8)	20.4	<b>&lt;.000***</b>	0.26	.614	0.03	.865
<b>Exekutive Funktionen</b>										
Arbeitsgedächtnis (Auslassungen)	3.1 (2.1)	1.7 (1.7)	4.6 (1.9)	2.6 (3.2)	8.86	<b>.007**</b>	2.51	.127	0.21	.651
Kognitive Flexibilität (Fehler)	2.1 (2.6)	0.9 (1.1)	4.1 (4.4)	1.4 (1)	7.45	<b>.012*</b>	2.84	.106	1.07	.312
Stroop Interferenz Lesen	109 (88)	132 (92)	245 (132)	194 (92)	2.01	.171	8.30	<b>.009**</b>	6.89	<b>.016*</b>
Stroop Interferenz Benennen	188 (207)	248 (234)	282 (236)	173 (141)	0.75	.397	0.01	.918	8.99	<b>.007**</b>
Tower of London	6.4 (1.9)	8.4 (3.1)	6.7 (1.7)	8.8 (2.3)	8.61	<b>.008**</b>	0.20	.656	0.00	.964

BP= euthyme bipolare Patienten, UP= unipolar depressive Patienten, CVLT=California Verbal Learning Test, RT= Reaktionszeit in ms, df= Freiheitsgrade

### 5.3.2.3. Veränderung der Stimmung und des Funktionsniveau (Prä-Post) bei der unipolar depressiven Trainingsgruppe

Vergleichbar zur bipolaren Trainingsgruppen zeigte sich bei den UP eine signifikante Verbesserung der depressiven Stimmungslage im MADRS, nicht jedoch im Selbstbeurteilungsfragebogen BDI-II. Zudem berichteten die UP nach dem Training von signifikant weniger Schlafstörungen. Das psychosoziale Funktionsniveau verbesserte sich ebenfalls: Sowohl der GAF-Wert als auch das Mini-ICF-App Rating ergaben nach dem Training ein signifikant höheres Funktionsniveau im Vergleich zu vor dem Training. In den Maßen zur Erfassung der Lebensqualität und der subjektiv wahrgenommenen kognitiven Leistungsfähigkeit ergab sich keine Veränderung.

Tabelle 20. Veränderung der Stimmung und des Funktionsniveaus (Prä-Post) bei der unipolar depressiven Trainingsgruppe

	UP (Training) N=9		Veränderung	
	Prä M (SD)	Post M (SD)	Wilcoxon- U-Test	p
<b>Stimmungsratings</b>				
MADRS	10.4 (3.7)	7.4 (4.7)	-2.38	<b>.018*</b>
BDI-II	12.2 (3.9)	9.4 (7.5)	-0.18	.858
MADRS Schlaf	2.6 (0.9)	1.7 (0.7)	-2.11	<b>.035*</b>
<b>Funktionsniveau</b>				
GAF	71.6 (14.4)	77.8 (13.3)	-2.23	<b>.026*</b>
Mini-ICF-App	12.6 (5.5)	10.8 (4.7)	-2.59	<b>.010*</b>
WHO-Globalwert	52.8 (23.2)	56.9 (17.8)	-0.75	.453
FLEI Gesamtwert	63.3 (27)	60.6 (19.8)	-0.28	.779

UP= Unipolar depressive Patienten, MADRS= Montgomery Asberg Depression Rating Scale, BDI-II= Beck Depressions-inventar, YMRS= Young Mania Rating Scale, GAF= Global Assessment of Functioning, Mini-ICF-App= Rating zur Erfassung von Aktivitäts- und Partizipationsstörungen bei psychischen Erkrankungen, WHOQL-Bref= Fragebogen zur Erfassung der subjektiven Lebensqualität, FLEI= Fragebogen zur subjektive erlebten geistigen Leistungsfähigkeit

### 5.3.3. Effektstärken des KR-Programms

Um festzustellen, inwiefern die oben dargestellten statistisch signifikanten Ergebnisse auch praktische bedeutsam sind, wurden Effektstärken (Cohen's d) für die Prä-Post Veränderung berechnet. Das Ausmaß der Verbesserung der Testleistung der bipolaren und unipolaren Trainingsgruppe und der bipolaren Kontrollgruppe ist in Abbildung 5 dargestellt. Es zeigte sich, dass beide Trainingsgruppen im Vergleich zur Kontrollgruppe mittlere bis hohe Effektstärken aufweisen und das kognitive Training insbesondere bezüglich der geteilten Aufmerksamkeit, dem Arbeitsgedächtnis, der kognitiven Flexibilität und dem problemlösenden Denken deutliche Verbesserung bewirkt hat. Beim verbalen Gedächtnis erreichte hingegen auch die Kontrollgruppe klinisch bedeutsame Verbesserung. Bezüglich der Interferenzneigung zeigen die unipolar depressiven Trainingsteilnehmer mittlere Effektstärken, wohingegen die bipolare Trainingsgruppe nur kleine Effektstärken aufweist.

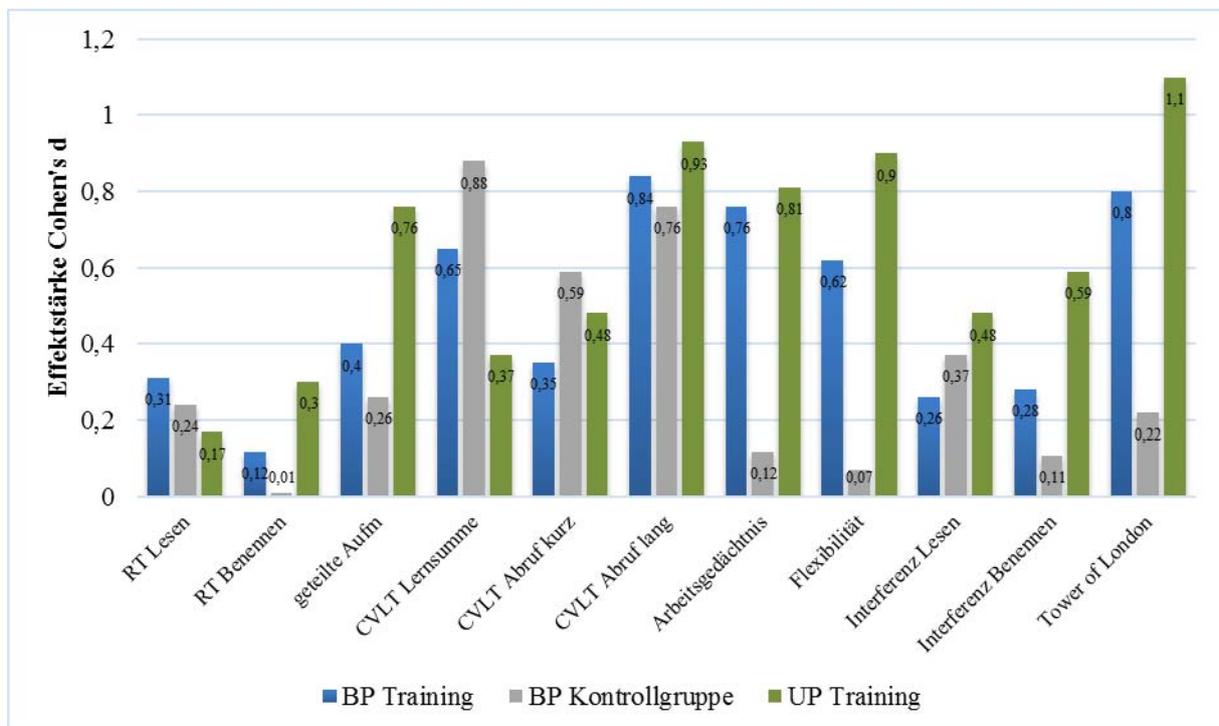


Abbildung 5. Veränderung der Testleistung Prä-Post (Effektstärken) der bipolaren/ unipolaren Trainingsgruppe und der bipolaren Kontrollgruppe

### 5.3.4. Präfrontale Hirnaktivität vor und nach dem Training

#### 5.3.4.1. Verhaltensdaten: Reaktionszeiten in der CogShift-Aufgabe

*Bipolare Trainingsgruppe vs. bipolare Kontrollgruppe:* In der 2x2x2 ANOVA mit dem Zwischensubjektfaktor Gruppe (bipolare Trainingsgruppe vs. bipolare Kontrollgruppe) und den Innersubjektfaktoren „Bedingung“ (shift vs. no-shift) und Zeit (Prä vs. Post) zeigte sich kein Haupteffekt für die Zeit [ $F(1,20)= 0.82, p= .377$ ] oder die Gruppe [ $F(1,20)= 0.16, p= .690$ ]. Allerdings zeigte sich erwartungsgemäß ein signifikanter Haupteffekt „Bedingung“ [ $F(1,20)= 79.16, p< .000$ ], d.h. in der schwierigeren shift-Bedingung reagierten alle Patienten langsamer als in der leichteren no-shift-Bedingung und zwar sowohl vor als auch nach dem Training; die Interaktion shift\*Zeit wurde nicht signifikant [ $F(1,20)= 0.13, p= .718$ ]. Es zeigte sich weiterhin ein Interaktionseffekt shift\*Gruppe [ $F(1,20)= 4.83, p= .040$ ], allerdings zeigen die Post-hoc *t*-Tests keine signifikanten Unterschiede zwischen den Bedingungen (s. Anhang E, Tabelle A6 und A7). Vermutlich ist die Power bei den *t*-Tests deutlich kleiner als bei der Varianzanalyse bei der durch die within- und between-Vergleiche mehr Freiheitsgrade zur Verfügung stehen, sodass die signifikanten Interaktionen in der ANOVA in den *t*-Test nicht verifizierbar sind. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass weder die bipolare Trainingsgruppe, noch die bipolare Kontrollgruppe Prä-Post Veränderungen der Reaktionszeiten in der CogShift Aufgabe zeigen. Außerdem finden sich keine Unterschiede in der Reaktionsschnelligkeit zwischen Trainings- und Kontrollgruppe (s. auch Abbildung 6).

*Unipolare Trainingsgruppe vs. bipolare Trainingsgruppe:* Der Vergleich der Reaktionszeiten in der CogShift-Aufgabe zwischen der bipolaren und der unipolaren Trainingsgruppe zeigte einen signifikanten Haupteffekt für die Zeit [ $F(1,21)= 6.45, p= .019$ ] und für die Bedingung shift vs. no-shift [ $F(1,21)= 63.97, p< .000$ ], allerdings zeigte sich kein Haupteffekt die Gruppe [ $F(1,21)= 1.58, p= .223$ ]. Die Interaktion Zeit\*Gruppe wurde signifikant [ $F(1,21)= 7.81, p= .011$ ] und es zeigte sich ein Trend bezüglich der Interaktion Zeit\*shift [ $F(1,21)= 3.61, p= .071$ ], jedoch ergab sich keine Interaktion shift\*Gruppe [ $F(1,21)= 1.08, p= .309$ ]. Die Post-Hoc Tests (s. Anhang E, Tabelle A6 und A7) ergaben keine Prä-Post Veränderung bei der bipolaren Trainingsgruppe und zwar weder in der shift, noch in der no-shift Bedingung. Die unipolare Trainingsgruppe reagierte hingegen sowohl in der shift-Bedingung ( $t= 2.7, p= .027$ ), als auch in der no-shift-Bedingung ( $t= 2.32, p= .049$ ) nach dem Training signifikant schneller als vor dem Training. Somit ergab sich bei der Post-Messung ein signifikanter Unterschied zwischen der bipolaren und der unipolaren Trainingsgruppe in der shift-Bedingung ( $t= 2.09, p= .048$ ) und ein Trend in der no-shift-Bedingung ( $t= 2.05, p= .054$ ). D.h. nach dem Training reagierte die unipolare Trainingsgruppe in der CogShift Aufgabe schneller als die bipolare Trainingsgruppe. Die Abbildung 6 zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen der Reaktionszeiten in der CogShift-Aufgabe der drei Gruppen (bipolare vs. unipolare Trainingsgruppe vs. bipolare Kontrollgruppe).

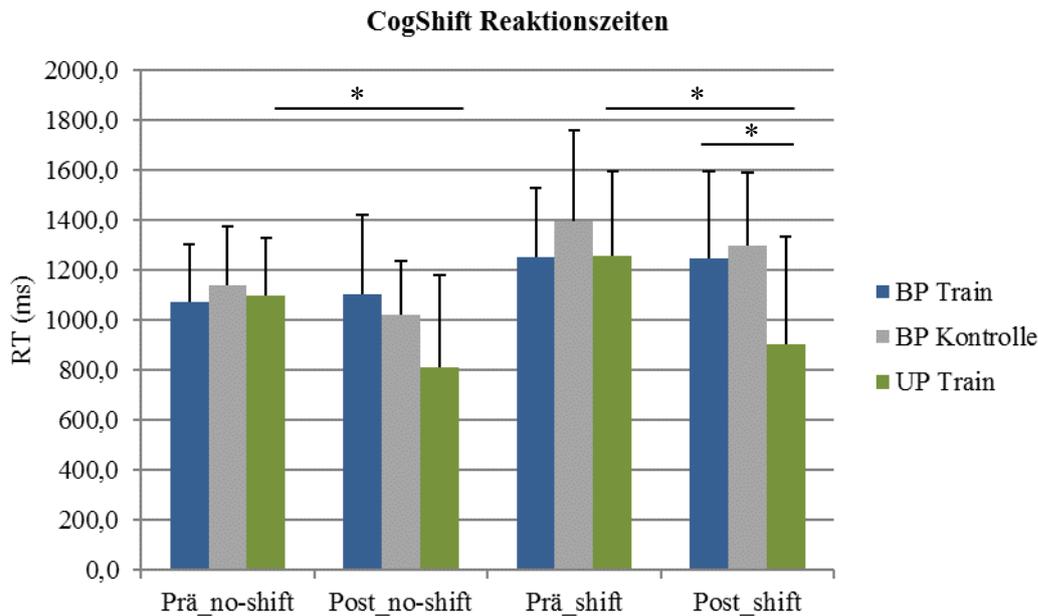


Abbildung 6. Vergleich der Reaktionszeiten (ms) der bipolaren und unipolaren Trainingsgruppe und der bipolaren Kontrollgruppe in der CogShift Aufgabe (Bedingung shift vs. no-shift vor und nach dem Training)

#### 5.3.4.2. Verhaltensdaten: Fehlerzahlen in der CogShift-Aufgabe

*Bipolare Trainingsgruppe vs. bipolare Kontrollgruppe:* Die Varianzanalyse zur Überprüfung von Unterschieden in den Fehlerzahlen in der CogShift-Aufgabe (s. auch Abbildung 7) ergab einen signifikanten Haupteffekt Zeit (Prä-Post) [ $F(1,20)= 11.72, p= .003$ ]. Für die Gruppe [ $F(1,20)= 0.14, p= .717$ ] und die Bedingung [ $F(1,20)= 2.22, p= .152$ ] ergab sich allerdings kein Haupteffekt. Zudem wurden die Interaktionen Zeit\*Gruppe [ $F(1,20)= 0.92, p= .349$ ], shift\*Gruppe [ $F(1,20)= 0.76, p= .395$ ] und Zeit\*shift [ $F(1,20)= 0.05, p= .824$ ] nicht signifikant. Demnach lässt sich zusammenfassen, dass zwar über beide Gruppen hinweg eine Verringerung der Fehlerzahlen bei der Post-Messung festzustellen ist, dass es allerdings keine Unterschiede zwischen der bipolaren Trainingsgruppe und der bipolaren Kontrollgruppe gibt. Außerdem zeigte sich bei beiden Gruppen kein Unterschied in den Fehlerzahlen bei der schwierigeren shift – und der leichteren no-shift Bedingung.

*Unipolare Trainingsgruppe vs. bipolare Trainingsgruppe:* Bezüglich der Fehler in der CogShift-Aufgabe ergaben sich bei der bipolaren und unipolaren Trainingsgruppe ein signifikanter Haupteffekt für die Zeit [ $F(1,21)= 4.84, p= .039$ ] und einen Trend für die Bedingung [ $F(1,21)= 5.39, p= .071$ ], allerdings zeigte sich kein Haupteffekt Gruppe [ $F(1,21)= 1.10, p= .306$ ]. Die Interaktion Zeit\*Gruppe wurde signifikant [ $F(1,21)= 6.04, p= .023$ ], die Post-Hoc Tests ergaben jedoch keine

signifikanten Prä-Post Veränderungen in den Fehlerzahlen und auch keine Unterschiede zwischen der bipolaren und der unipolaren Trainingsgruppe (s. Anhang E, Tabelle A6 und A7). Die Interaktionen  $\text{shift} \times \text{Gruppe}$  [ $F(1,21) = 1.04, p = .413$ ] und  $\text{Zeit} \times \text{shift}$  [ $F(1,21) = 0.54, p = .472$ ] wurden nicht signifikant. Die Abbildung 7 zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen der Fehlerzahlen der drei Gruppen (bipolare vs. unipolare Trainingsgruppe vs. bipolare Kontrollgruppe).

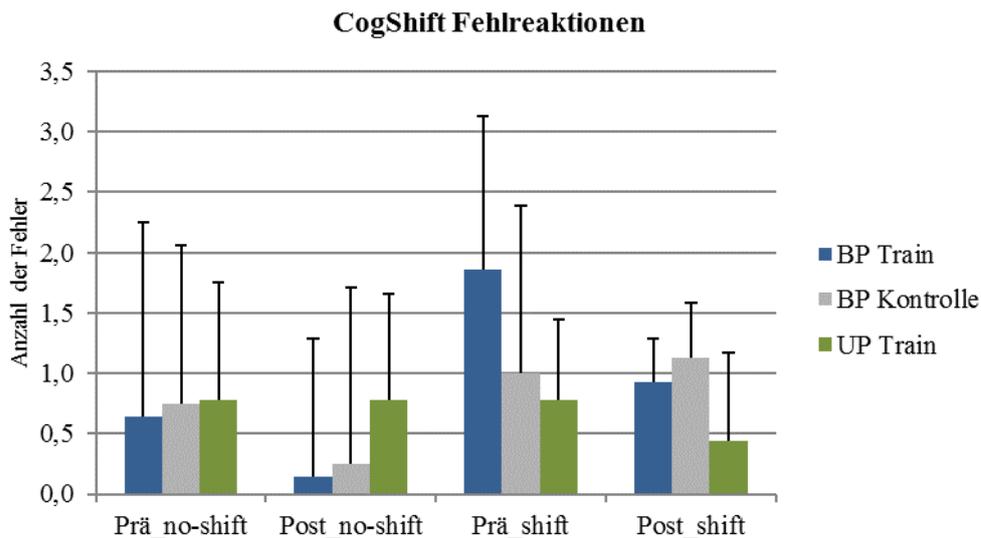


Abbildung 7. Vergleich der Fehlerzahlen der bipolaren und unipolaren Trainingsgruppe und der bipolaren Kontrollgruppe in der CogShift Aufgabe (Bedingung shift vs. no-shift vor und nach dem Training)

### 5.3.4.3. Bildgebungsdaten (fNIRS)

Zur Analyse des veränderten oxygenierten Hämoglobins wurden ebenfalls 2x2x2 ANOVAs gerechnet, wobei sich weder für den Zwischensubjektfaktor Gruppe, noch für die Innersubjektfaktoren „Bedingung“ (shift vs. no-shift) und Zeit (Prä vs. Post) ein Haupteffekt ergab<sup>1</sup>. Zudem ergaben sich keinerlei Interaktionseffekte. Es ließen sich demnach keine Unterschiede in der präfrontalen Hirnaktivierung zwischen der bipolaren Trainingsgruppe und der bipolaren Kontrollgruppe feststellen. Der Vergleich der bipolaren und unipolaren Trainingsgruppe zeigte ebenfalls keine diagnosespezifischen Unterschiede in der Hirnaktivierung (s. Anhang E, Tabelle A8). Zudem konnte nach dem Training bei keiner der Gruppen eine Veränderung des oxygenierten Hämoglobins festgestellt werden. Die Abbildung 8 illustriert die gemittelte Aktivierung in der NIRS-Messung und Abbildung 9 zeigt exemplarisch den gemittelten Zeitverlauf des [O<sub>2</sub>Hb] im Kanal 25, der sich in der zuvor definierten ROI befindet.

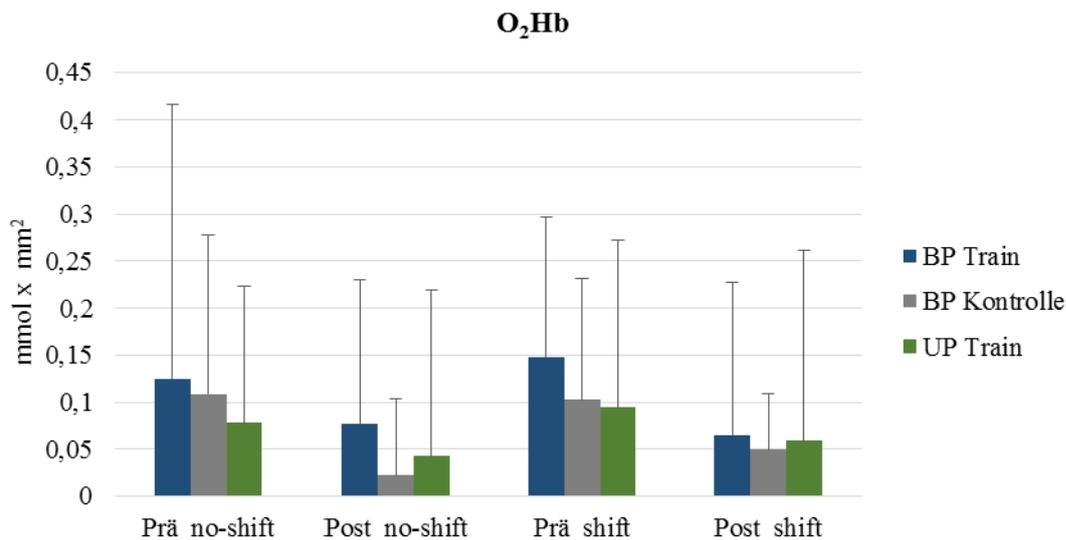


Abbildung 8. Darstellung der gemittelten Aktivierung in der zuvor definierten Region of Interest: Veränderungen des oxygenierten Hämoglobins (O<sub>2</sub>Hb) während der Bedingungen (shift vs. no-shift) der CogShift Aufgabe (Fehlerbalken bezeichnen die Standardabweichung des Mittelwerts).

<sup>1</sup> Die Veränderung des deoxygenierten Hämoglobins wurde auf dieselbe Art und Weise analysiert, allerdings zeigten sich hier ebenfalls keine signifikanten Ergebnisse. Da in der Literatur gewöhnlich die Veränderungen des oxygenierten Hämoglobins berichtet werden, wurde in der vorliegenden Ergebnisdarstellung darauf verzichtet, die Daten des deoxygenierten Blutflusses darzustellen und zu diskutieren, um die Daten möglich lesbar und übersichtlich zu halten.

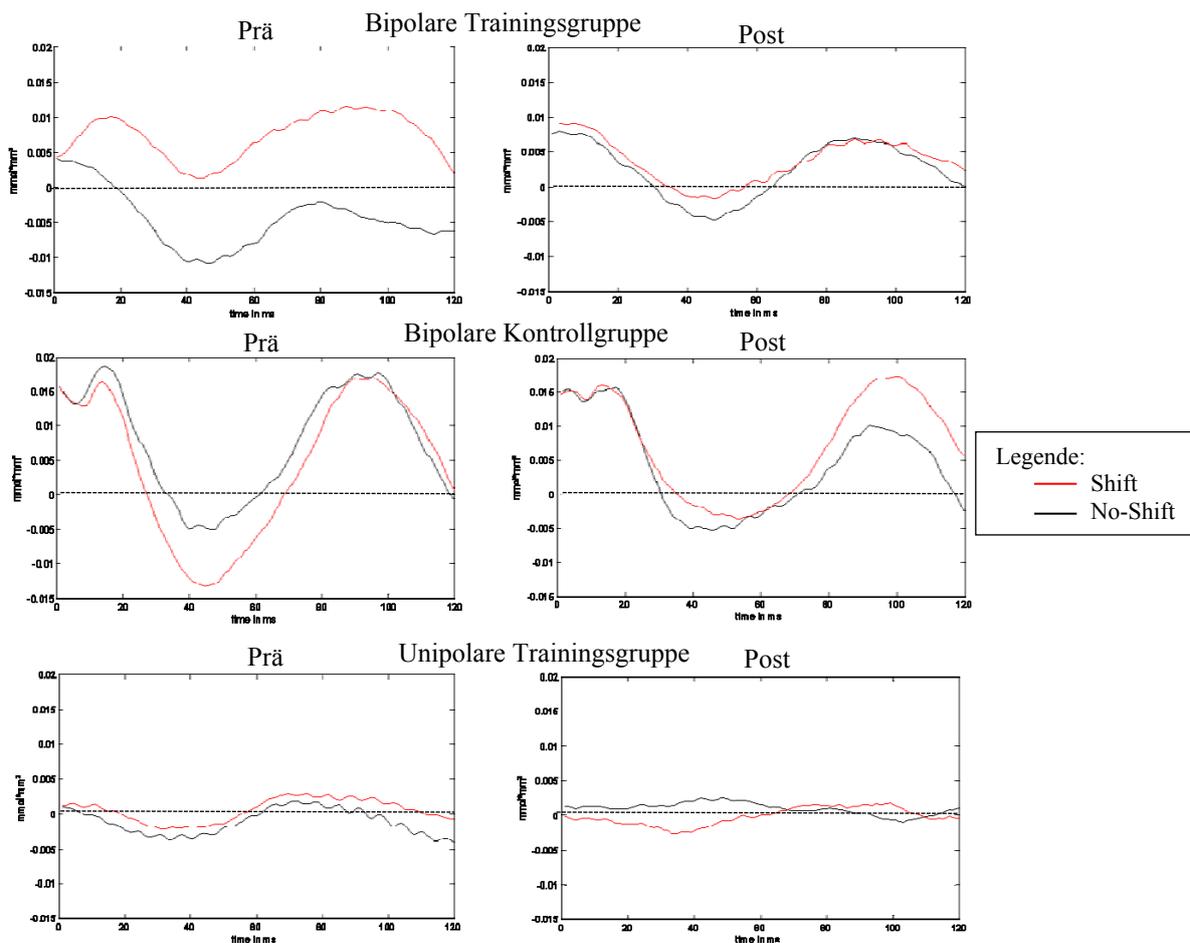


Abbildung 9. Gemittelter Zeitverlauf des oxygenierten Hämoglobins [ $O_2Hb$ ] im Kanal 25 vor (links) und nach dem Training (rechts) bei den drei Gruppen.

In Abbildung 10 sind die Aktivierungsmaps der drei Gruppen in der shift-Bedingung vor und nach dem Training dargestellt. Zur Veranschaulichung wurde das dorso-laterale Aktivierungsmuster von 60 gesunden Kontrollpersonen während der Bearbeitung der CogShift Aufgabe eingefügt (Kopf et al., in Vorbereitung). Es wird ersichtlich, dass die präfrontale Aktivierung bei allen drei Gruppen vor dem Training sehr unsystematisch ist und einige Artefakte beinhaltet. Entgegen der Erwartung unterschied sich die bipolare Trainingsgruppe schon vor dem Training von der bipolaren Kontrollgruppe. Obwohl die Unterschiede nicht signifikant werden, veränderte sich das Aktivierungsmuster der unipolar depressiven Patienten nach dem Training in die Richtung einer charakteristischen dorso-lateralen präfrontalen Aktivierung. Bei den BP sieht man hingegen sowohl vor als auch nach dem Training eine starke Deaktivierung, die sich als Hypofrontalität interpretieren lässt. Die präfrontale Hirnaktivierung der bipolaren Trainingsgruppe erhöht sich nach dem Training leicht im dorso-präfrontalen Bereich, das Aktivierungsmuster der bipolaren Kontrollgruppe verringerte sich hingegen bei der Post-Messung.

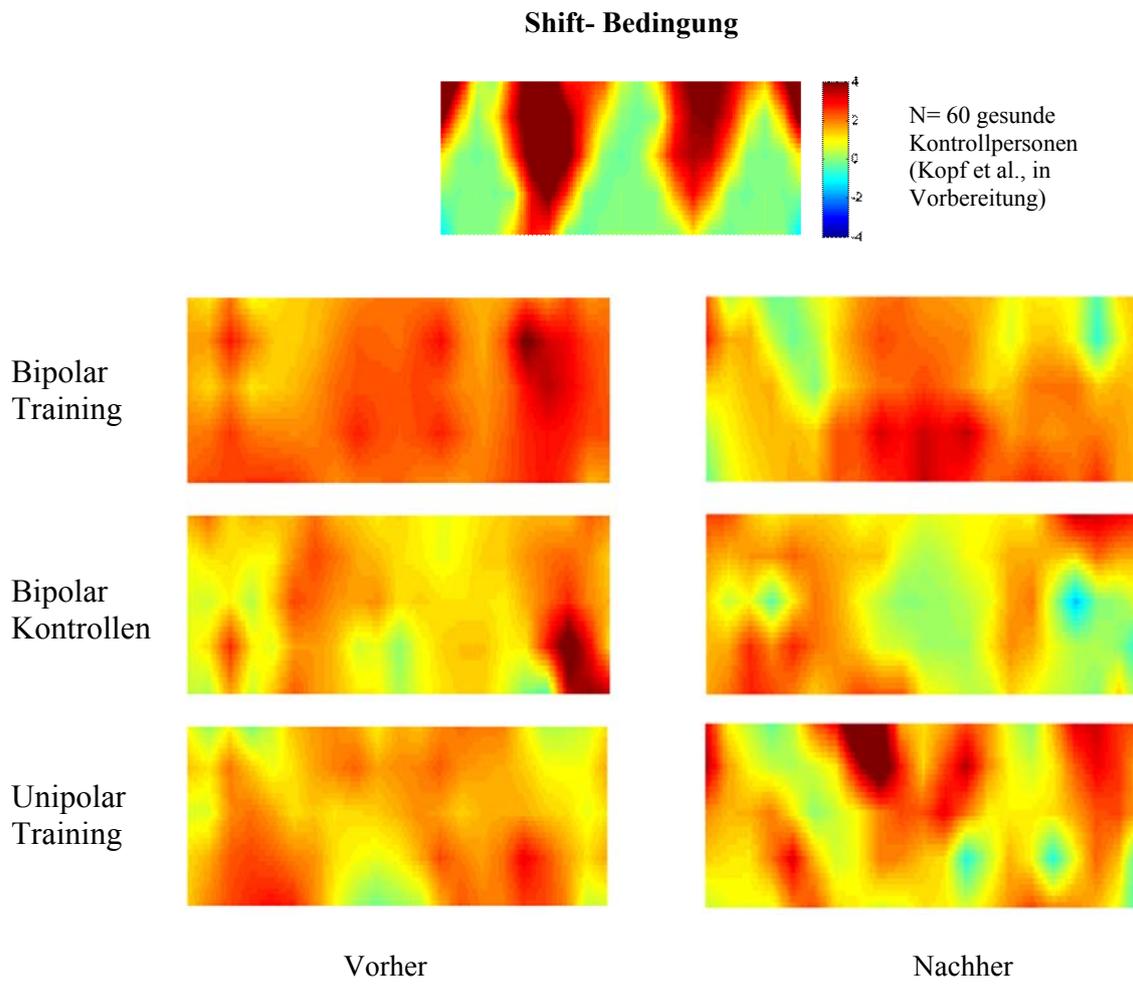


Abbildung 10. fNIRS- Aktivierungsmaps der drei Gruppen in der shift-Bedingung der CogShift- Aufgabe vor und nach dem Training

## 6. Diskussion

### 6.1. Teil I der Studie: Akutmessungen

#### 6.1.1. Zusammenfassung der Ergebnisse Teil I

Im ersten Teil der vorliegenden Arbeit wurde eine Längsschnittstudie durchgeführt, die die neurokognitive Leistung von BP in einer Akutphase der Erkrankung und nach mindestens drei Monaten Remission erfasste. Die Testleistung der Patienten wurde mit einer Gruppe gesunder Kontrollpersonen verglichen, die ebenfalls im Abstand von drei Monaten wiederholt untersucht wurde. Erwartungsgemäß zeigten sich übergreifende kognitive Beeinträchtigungen bei akut kranken BP in der psychomotorischen Geschwindigkeit, der Aufmerksamkeit, dem verbalen Gedächtnis und den exekutiven Funktionen. Depressive und (hypo-) manische Patienten zeigten zwar ein unterschiedliches kognitives Profil, eine signifikante Abweichung ergab sich allerdings nur in der Interferenzneigung beim Benennen von Farben. In der Remission verbesserten sich die Leistungen der BP, allerdings blieben Defizite in der Reaktionsgeschwindigkeit, dem Arbeitsgedächtnis und dem langfristigen Gedächtnisabruf im Vergleich zu den Kontrollpersonen bestehen. Die Ergebnisse der explorativen Korrelationsanalyse zeigten, dass die kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit, die Aufmerksamkeit und das verbale Gedächtnis signifikant mit Schlafstörungen und subsyndromal depressiven Symptomen (MADRS und BDI-II) assoziiert waren. Im Gegensatz dazu ergab sich kein Zusammenhang zwischen den exekutiven Testmaßen und dem Ausmaß von Residualsymptomen. Stattdessen zeigte sich ein Zusammenhang zwischen dem Arbeitsgedächtnis und dem Vorliegen von psychotischen Symptomen während der Lebensspanne. Zudem waren die Defizite im problemlösenden Denken (Tower of London) mit psychotischen Symptomen (*lifetime*) und aktuellen hypomanischen Symptomen assoziiert. Die sonstigen klinische Charakteristika, die den Verlauf oder die Schwere der bipolaren Erkrankung indizieren (z.B. Dauer der Erkrankung, Anzahl der Phasen, Erkrankungsalter), waren mit Ausnahme des problemlösenden Denkens nicht mit der kognitiven Testleistung der BP gekoppelt.

#### 6.1.2. Unterschiede in der kognitiven Leistungsfähigkeit zwischen akut depressiven und (hypo-) manischen Patienten

Die akut depressiven Patienten erreichten in der Baseline-Messung deutlich schlechtere Leistungen bei den Werten der Reaktionsgeschwindigkeit, der Aufmerksamkeit, dem verbalen Gedächtnis und der Lese-Interferenzneigung im Vergleich zu der KG. Das Konzept der sogenannten „depressiven Pseudodemenz“ konnte demnach objektiviert werden. Bisherige Studien demonstrierten dazu passend eine psychomotorische Verlangsamung und Aufmerksamkeitsdefizite bei akut depressiven Patienten (Borkowska & Rybakowski, 2001; Gallagher et al., 2014; Malhi et al., 2007; Ryan et al., 2012). Die akut manischen Patienten zeigten ebenfalls Beeinträchtigungen der geteilten Aufmerksamkeit und des verbalen Gedächtnisses. Auffällig waren jedoch die Defizite im Arbeitsgedächtnis, der

Interferenzneigung und dem problemlösenden Denken (Tower of London). Dieses Ergebnis bestätigt existierende Befunde in der Hinsicht, dass manische Episoden mit Beeinträchtigungen in den frontal-exekutiven Funktionen einhergehen (Clark et al., 2001; Martinez-Aran et al., 2004; Ryan et al., 2012).

Mit Ausnahme der Benenn-Interferenzneigung zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der kognitiven Leistungsfähigkeit zwischen den depressiven und manischen Patienten. Auch frühere Studien berichten, dass sich das neuropsychologischen Profil während depressiver und manischer Phasen nicht unterscheidet (Malhi et al., 2007; Ryan et al., 2012). Die depressiven Patienten waren zwar deutlich verlangsamer und hatten mehr Beeinträchtigungen in der Lese-Interferenzneigung im Vergleich zu den manischen Patienten, die Unterschiede wurden jedoch nicht signifikant. Die manischen Patienten erbrachten hingegen deutlich schlechtere Leistungen als die depressiven Patienten in den Tests zum Arbeitsgedächtnis, dem Tower of London und der kognitiven Flexibilität. Aber auch diese Unterschiede erreichten keine Signifikanz. In der geteilten Aufmerksamkeit und bei dem verbalen Gedächtnis erbrachten akut depressive und manische Patienten vergleichbare Leistungen. Möglicherweise sind die neuropsychologischen Testmaße nicht sensitiv genug, um die leicht ausgeprägten kognitiven Unterschiede zwischen depressiven und manischen Patienten ausreichend abzubilden.

Lediglich in der Benenn-Interferenzneigung waren die manischen BP signifikant stärker beeinträchtigt als die depressiven BP. Akut depressive Patienten hatten Probleme in der Lese-Interferenz (Lesen von Worten mit inkongruenter Schriftfarbe), während manische Patienten Schwierigkeiten mit der Benenn-Interferenz (Benennen der Schriftfarbe von inkongruenten Farbworten) hatten. Aus der Literatur zum Stroop-Test ist bekannt, dass das Lesen eines Farbworts um 100-200 ms schneller abläuft als das Benennen einer Farbe (Jensen & Rohwer, 1966). Dies wird dadurch erklärt, dass Lesen ein sehr automatisierter Prozess ist und beim Benennen von Farben zunächst das passende Wort zur erkannten Farbe im Gedächtnis abgerufen werden muss. Beim Lesen eines Farbwortes muss das Wort nur ausgesprochen werden, weil Lesen eine stark überlernte Reaktion ist. Man könnte demnach vermuten, dass die manischen Patienten mit der komplexeren Aufgabe des Benennens einer Farbe besondere Schwierigkeiten hatten, da sie aufgrund ihrer Symptomatik weniger gut Handlungsimpulse kontrollieren und dementsprechend die automatisierte (gebahnte) Reaktion des Lesens weniger gut inhibieren konnten. Dies könnte als neuropsychologisches Korrelat für eine erhöhte Impulsivität während manischer Phasen angesehen werden. Im Gegensatz dazu weisen depressive Patienten typischerweise einen gewissenhaften und rigiden Handlungsstil auf, der möglicherweise weniger anfällig für Ablenkung macht (Kronmüller et al., 2005). Dieses Verhaltensmuster könnte erklären, warum die depressive Stichprobe in der vorliegenden Arbeit Defizite in der Lese-Interferenzneigung hatte: Möglicherweise kam es bei den depressiven Patienten aufgrund von Unsicherheit und einer ausgeprägten Gewissenhaftigkeit zu einer Aufhebung des Automatisierungsprozesses beim Lesen der Worte mit inkongruenter Farbe und damit zu verlängerten Reaktionszeiten. Fakhry et al. (2013) zeigte

passend dazu, dass kognitive Stile wie z.B. ein instabiler Selbstwert und dysfunktionale Gedanken (z.B. die Angst, Fehler zu machen) die neuropsychologische Testleistung bipolarer Patienten beeinflussen.

Die Verhaltensbeobachtung während der Testung bestätigte diese Annahme: Die (hypo-) manischen BP verhielten sich auffällig impulsiv und ungeduldig, während die depressiven Patienten eher unsicher waren und immer wieder Bestätigung benötigten. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die vorliegenden Ergebnisse der Akutmessungen die unterschiedlichen kognitiven Reaktionsmuster depressiver und (hypo-) manischer Patienten widerspiegeln, diese jedoch subtil sind und dadurch nicht in allen Testmaßen statistisch signifikant werden.

### **6.1.3. Veränderung der kognitiven Leistungsfähigkeit in der Remission**

Obwohl sich die kognitiven Testleistungen der remittierten BP im Vergleich zu deren Ergebnissen im Akutzustand verbesserten, lagen persistierende Defizite in der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit, beim Arbeitsgedächtnis sowie dem verbalen Gedächtnis im Vergleich zu den Kontrollpersonen vor. Die depressiven Patienten verbesserten sich signifikant in der psychomotorischen Geschwindigkeit und dem verbalen Gedächtnis; die (hypo-) manischen Patienten erreichten eine signifikante Verbesserung in der Benenn-Interferenzleistung und beim Arbeitsgedächtnis. Leider lässt sich in der Literatur kein vergleichbares Studiendesign finden, welches die BP im Längsschnitt zunächst akut krank und später remittiert untersucht hat. Allerdings belegen bisherige Untersuchungen, dass euthyme BP Defizite in der Verarbeitungsgeschwindigkeit (Braw et al., 2013; Hellvin et al., 2012), im verbalen Gedächtnis (Hellvin et al., 2012; Ryan et al., 2012; Thompson et al., 2005) und dem Arbeitsgedächtnis (Arts et al., 2011; Bourne et al., 2013; Martinez-Aran et al., 2004) aufweisen. Im Vergleich zur Normstichprobe der jeweiligen Tests wiesen 17 (58.6%) Patienten kognitive Defizite auf, während 12 (41.4%) völlig normgerechte Testleistungen erbrachten. Dies ist als erster Hinweis auf das Vorliegen kognitiver Subgruppen bei der bipolaren Störung zu werten, wobei aufgrund der kleinen Stichprobe auf eine detaillierte Analyse der Unterschiede zwischen den Subgruppen verzichtet wurde (s. Ergebnisse Teil II, Punkt 6.2.).

Die Tatsache, dass diese drei kognitiven Funktionen (Verarbeitungsgeschwindigkeit, Arbeitsgedächtnis, verbales Gedächtnis) trotz Remission weiterhin unterdurchschnittlich ausgeprägt sind, könnte als Hinweis gedeutet werden, dass diese möglicherweise stabile Trait-Merkmale der bipolaren Störung darstellen. Glahn et al. (2010) demonstrierte passend dazu, dass in einer großen Kohorte bipolarer Patienten Defizite im verbalen Gedächtnis und dem Arbeitsgedächtnis in der Remission persistieren und genetisch verankert sind. Die Autoren kamen daher zu dem Schluss, dass das Arbeitsgedächtnis und das verbale Gedächtnis als kognitive Endophänotypen der bipolaren Störung

---

dienen könnten. Die Metaanalyse von Balanza-Martinez et al. (2008) diskutiert hingegen die kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit als wahrscheinlichster Endophänotyp der bipolaren Erkrankung. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie (s. auch Ergebnisse des Teils II) weisen jedoch darauf hin, dass die psychomotorische Geschwindigkeit, die Aufmerksamkeit und das verbale Gedächtnis vor allem von subsyndromal depressiven Symptomen und Schlafstörungen beeinflusst sind (s. Diskussion 6.2.2.1. und 6.2.2.2.). Dieser Einfluss von State-Faktoren wurde in bisherigen Studien häufig nicht oder nur unzureichend berücksichtigt. Das Arbeitsgedächtnis und die sonstigen exekutiven Funktionen waren hingegen nicht mit dem Vorliegen von Residualsymptomen assoziiert. In der Korrelationsanalyse zeigte sich stattdessen, dass BP mit psychotischen Symptomen (*lifetime*) stärkere Beeinträchtigungen im Arbeitsgedächtnis und dem problemlösenden Denken hatten. Dieses Ergebnis lässt vermuten, dass die exekutiven Funktionen im Vergleich zu Aufmerksamkeit und Gedächtnis besser als stabile Trait-Merkmale der bipolaren Störung in Frage kommen, weil sie weniger von affektiven Restsymptomen beeinflusst sind (zur weiteren Diskussion s. Punkt 6.2.2.6.). Diese Interpretation der vorliegenden Ergebnisse ist allerdings nur eingeschränkt möglich, da die Stichprobe remittierter bipolarer Patienten sehr klein war. In Folge dessen wurde in Teil II der Studie ein deutlich größeres Sample euthymer BP untersucht.

## **6.2. Teil II der Studie: Identifikation kognitiver Subgruppen**

### **6.2.1. Zusammenfassung der Ergebnisse Teil II**

Im zweiten Teil der vorliegenden Arbeit wurden 79 euthyme BP mit einer umfassenden neuropsychologischen Testbatterie untersucht. Ziel war es, eine kognitive Defizit- vs. Nondefizitgruppe zu definieren und Parameter zu identifizieren, die mit kognitiven Störungen bei BP zusammenhängen. Die Ergebnisse zeigen, dass sich die kognitiven Leistungen der BP signifikant von den Leistungen der gesunden Kontrollpersonen unterscheiden. Die kognitiven Fähigkeiten der BP lagen mit mittleren bis hohen Effektstärken in folgenden Tests unterhalb der Vergleichsstichprobe: Verarbeitungsgeschwindigkeit, geteilte Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis, verbales Langzeitgedächtnis, Wortflüssigkeit und problemlösendes Denken. Diese Ergebnisse stehen in Einklang mit früheren Studienresultaten, die ebenfalls Defizite in nahezu allen kognitiven Domänen demonstrierten (Mann-Wrobel et al., 2011). In der Interferenzneigung und der kognitiven Flexibilität zeigten beide Stichproben (Teil I und II) keine kognitiven Defizite im remittierten Zustand, obwohl dies frühere Studien berichteten (Kravariti et al., 2009; Ryan et al., 2012). Da der Stroop-Effekt auch bei gesunden Personen auftritt und dies daher kein pathologischer Prozess ist, sondern eher ein normales psychologisches Phänomen, ist dieses Maß möglicherweise nicht sensitiv genug, um die kognitiven Beeinträchtigungen der euthymen BP darzustellen. Zudem wurde im Gegensatz zu bisherigen Studien eine computerisierte Form des Stroop Tests durchgeführt, bei der man entgegen der klassischen Aufgabenstellung die Worte nicht aussprechen musste, sondern per Tastendruck reagierte.

In der hier untersuchten Stichprobe zeigten 45.6 % der BP in einem oder mehr neuropsychologischen Testmaßen einen unterdurchschnittlichen Wert im Vergleich zur Normstichprobe und wurden dementsprechend der Defizit-Subgruppe zugeordnet. 54.4 % der BP hatten keinerlei kognitive Defizite und wiesen ein höheres psychosoziales Funktionsniveau auf als die Patienten mit kognitiven Defiziten. Dieses Ergebnis steht in Einklang mit einigen bisherigen Studien (Altshuler et al., 2004; Iverson et al., 2011; Martino, Strejilevich, et al., 2008). Es bestätigt außerdem die Hypothese, dass es innerhalb der euthymen BP Unterschiede im kognitiven Leistungsprofil gibt und dass sich dieses auf das Alltagsleben und die Lebensqualität auswirkt. Das Vorliegen von Subgruppen kann außerdem den sehr heterogenen Outcome bei der bipolaren Störung erklären. Allerdings stellt sich die Frage, worin sich die Patienten mit und ohne kognitive Defizite unterscheiden. Die Analyse der zahlreichen klinischen Variablen, welche bei der vorliegenden Stichprobe erhoben wurden, erbrachte wie in Teil I der Studie keine Assoziation der kognitiven Leistung mit klinischen Charakteristika der Erkrankung. Die Defizit- und Nondefizitgruppe unterschied sich weder im Bipolar Subtyp, der Anzahl der bisherigen Episoden, der Dauer der Erkrankung, dem Ersterkrankungsalter, der prädominanten Polarität noch der Anzahl der psychiatrischen Krankenhausaufenthalte. Unsere Ergebnisse widersprechen demnach der Vermutung, dass klinische Charakteristika oder ein schwererer Krankheitsverlauf kognitive Störungen wahrscheinlicher werden lassen.

Im Gegensatz dazu zeigten unsere Ergebnisse, dass ein großer Teil der BP trotz Remission leichte Residualsymptome aufweist und dass diese signifikant mit der kognitiven Performanz der BP zusammenhängen. Je mehr Schlafstörungen und subsyndromal depressive Symptome die Patienten aufwiesen, desto schlechter war ihre Leistung in der neuropsychologischen Testbatterie. Zudem zeigte sich, dass BP mit kognitiven Beeinträchtigungen häufiger eine komorbide Angststörung, ADHS und komorbide Migräne aufwiesen. Schließlich scheint auch die Therapie mit mehreren Medikamenten (Polypharmazie) einen negativen Effekt auf die kognitiven Funktionen zu haben. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass ein Teil der kognitiven Beeinträchtigungen bei der bipolaren Störung durch eine nicht vollständig erfolgte Remission, durch Sekundärsymptome sowie die medikamentöse Behandlung erklärbar sind. Bei der Suche nach stabilen kognitiven Trait-Merkmalen der bipolaren Störung müssen daher in zukünftigen Studien sogenannte State-Faktoren stärker berücksichtigt werden.

## **6.2.2. Moderatorvariablen der kognitiven Leistungsfähigkeit bipolarer Patienten**

### **6.2.2.1. Schlafstörungen und kognitive Defizite**

Das Vorliegen von Schlafstörungen wurde mit Hilfe des MADRS Item „Schlafstörungen“ erfasst und zeigt eine hohe Assoziation mit der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit, der Aufmerksamkeits- und Gedächtnisleistung. Die Leistung der Patienten war in diesen Testmaßen umso schlechter, je höhere Werte sie auf der auf der Skala Schlafstörungen angaben. Zudem berichteten die BP der Defizit-Subgruppe signifikant häufiger von Ein- und Durchschlafstörungen als die Nondefizit-Subgruppe. Dieses Ergebnis zeigt sich auch in der kleineren Stichprobe remittierter Patienten in Teil I der Arbeit. In der bestehenden Literatur findet man keine Untersuchungen zu den Auswirkungen von Schlafstörungen auf die kognitiven Funktionen bipolarer Patienten, obwohl Schlafstörungen bei remittierten BP mit 15 - 60 % sehr häufig sind (Sylvia et al., 2012). Diese Prävalenzangaben wurden nicht nur durch Selbstaussagen der Patienten, sondern auch mithilfe aktigrafischer Untersuchungen belegt (Brill, Penagaluri, Roberts, Gao, & El-Mallakh, 2011; Giglio et al., 2009). In unserer Stichprobe berichteten 37% der BP, dass sie unter persistierenden Ein- und Durchschlafstörungen leiden. Des Weiteren ist bekannt, dass die bipolare Störung mit Anomalitäten im Schlafrhythmus und dem zirkadianen Rhythmus zusammenhängen (Murray & Harvey, 2010; Scott, 2011). Zudem liegen Anomalitäten des REM-Schlafs, erhöhte Einschlafzeiten und eine reduzierte oder verlängerte Schlafdauer bzw. Schlafunterbrechungen vor (Boland & Alloy, 2013). Trotzdem wurde bisher noch nie systematisch untersucht, wie kognitive Dysfunktionen bei der bipolaren Störung durch Insomnien mitbedingt sind. Es liegen lediglich zwei Artikel vor, die einen möglichen Zusammenhang zwischen Schlafstörungen und kognitiven Defiziten bei psychischen Erkrankungen diskutieren (Boland & Alloy, 2013; McKenna & Eyler, 2012). Studien zu Schlafdeprivation bei gesunden Personen zeigen, dass es

unter Schlafmangel zu verlängerten Reaktionszeiten, Einschränkungen des Arbeitsgedächtnisses sowie eingeschränktem Lernen kommt (Durmer & Dinges, 2005). Zudem zeigt eine neurophysiologische Untersuchung, dass schon ein leichtes Schlafdefizit bei gesunden Personen zu Beeinträchtigungen der exekutiven Funktionen führt (Drummond & Brown, 2001). In Anbetracht dieser Studienergebnisse erscheint es nachvollziehbar, dass BP mit Schlafstörungen unter kognitiven Beeinträchtigungen leiden. Die Erfassung von Schlafstörungen stand in der vorliegenden Arbeit nicht im Hauptfokus. So wurde kein evaluierter Fragebogen genutzt, sodass nur ein grobes Maß zum Vorliegen von Insomnien zur Verfügung stand. Zukünftige Forschungsprojekte sollten sich folglich detaillierter mit den Folgen von Schlafstörungen auf die Kognition bipolarer Patienten befassen. Da in der vorliegenden Studie jedoch nur etwa die Hälfte der BP unter Schlafstörungen litt, müssen noch weitere Parameter vorliegen, die die kognitive Leistungsfähigkeit der BP beeinflussen.

#### **6.2.2.2. Subdepressive Symptome und kognitive Störungen**

Neben chronischen Schlafstörungen zeigte sich bei den BP ein Zusammenhang zwischen subsyndromal depressiven Symptomen und kognitiven Defiziten. Die Defizit-Subgruppe hatte signifikant höhere Depressionswerte (BDI-II) im Vergleich zur Non-Defizitgruppe. Außerdem war der Depressionsscore der beste Prädiktor für die Reaktionsgeschwindigkeit und Interferenzleistung im Stroop Test, der geteilten Aufmerksamkeit, dem Arbeitsgedächtnis und dem problemlösenden Denken. Auch andere Autoren berichten von einem Zusammenhang zwischen Residualsymptomen und Beeinträchtigungen des verbalen Gedächtnisses sowie der exekutiven Funktionen (McKay, Tarbuck, Shapleske, & McKenna, 1995; Palsson et al., 2013; Torrent et al., 2012). In einer Untersuchung von Bonnin et al. (2012) war das Vorhandensein von subdepressiven Symptomen der alleinige Prädiktor für die kognitive Leistungsfähigkeit der BP. Weiterhin berichtet eine Metaanalyse, dass die kognitiven Defizite der BP weniger stark ausgeprägt sind, wenn die Studien strengere Kriterien für euthyme Stimmung genutzt hatten (Mann-Wrobel et al., 2011). Unsere Studienergebnisse legen demnach den Schluss nahe, dass kognitive Beeinträchtigungen bei euthymen BP durch eine nicht vollständig erreichte Remission mitbedingt sind.

Kognitive Defizite sind ein häufiges Symptom depressiver und (hypo-) manischer Phasen; sodass diese sogar in den Diagnosekriterien des ICD-10 verankert sind. Es ist daher durchaus vorstellbar, dass selbst eine leichte Residualsymptomatik zu einer subtilen psychomotorischen Verlangsamung und damit zu übergreifenden kognitiven Einschränkungen führt (Ryan et al., 2012). Oder aber die subdepressiven Symptome führen zu einer geringeren Motivation, vermittelt durch Dysfunktionen im Belohnungssystem dysthymen Patienten, die eine geringere Ausdauer bei der Testung nach sich ziehen (Millan et al., 2012).

Auch wenn die kausalen Beziehungen zwischen Kognition und subdepressiven Symptomen anhand der vorliegenden Studienergebnisse nicht geklärt werden können, unterstreichen sie zumindest die Bedeutsamkeit von sogenannten State-Faktoren bei neuropsychologischen Untersuchungen.

Viele bisherige Studien zu Kognition bei der bipolaren Störung machten leider nur unzureichende Angaben, wie lange ihre Stichprobe bereits remittiert war. Zudem wurde die affektive Symptomatik häufig nicht strukturiert erfasst und damit nicht kontrolliert (Bombin et al., 2013; Ryan et al., 2012; Thompson et al., 2005). Einige Untersuchungen berichten von hohen Depressionswerten in ihrer als euthym bezeichneten Stichprobe (Aminoff et al., 2013; Chaves et al., 2011; Levy, Medina, & Weiss, 2013). Andere Studien schlossen BP ein, die erst seit wenigen Wochen remittiert waren und sich damit in einem sehr instabilen Zustand befanden (Brissos et al., 2011; Dittmann et al., 2008). Der Einschluss von symptomatischen BP könnte demnach zu den inkonsistenten Ergebnissen in diesem Forschungsfeld beigetragen haben. Somit erscheint es notwendig, in Zukunft einheitliche Kriterien für eine euthyme Stimmungslage bei der bipolaren Störung zu definieren, um Studienergebnisse vergleichbar zu machen und kognitive Leistungen unabhängig vom Einfluss von Residualsymptomen erfassen zu können. Die Skalen, die zur Erfassung der Residualsymptome eingesetzt werden, müssten ebenfalls vereinheitlicht werden. In unserer Studie zeigte sich beispielsweise, dass sich die Defizit- und Nondefizit-Gruppe nur im Depressionsscore des BDI-II signifikant unterschieden. Im MADRS war der Unterschied deutlich kleiner, obwohl beide Skalen hoch miteinander korrelieren (Svanborg & Asberg, 2001). Ein Grund dafür könnte in dem Aufbau der Skalen liegen: Der BDI-II ist ein Selbstbeurteilungsinstrument, welches insbesondere eine depressiv gefärbte kognitive Einstellung erfasst, wohingegen der MADRS dafür bekannt ist, die Kernsymptome der Depression und eine damit einhergehende Beeinträchtigung im Funktionsniveau zu erfassen (Demyttenaere & De Fruyt, 2003). Demnach könnte der BDI-II ein sensitiveres Maß für subdepressive Symptome in der Remission bei kognitiv introspektionsfähigen Patienten darstellen.

Der negative Einfluss von subdepressiven Symptomen und Schlafstörungen auf die kognitive Leistung der BP kann außerdem erklären, weshalb viele Studien bereits sehr früh im Verlauf der bipolaren Störung kognitive Defizite feststellten (Bombin et al., 2013; Fleck, Shear, Madore, & Strakowski, 2008; Hellvin et al., 2012). Auch nach einer einzigen oder nach wenigen Krankheitsepisoden können aufgrund einer unzureichenden Behandlung Residualsymptome bestehen bleiben, die zu kognitiven Einschränkungen führen. Außerdem bieten unsere Ergebnisse eine Erklärung für die Resultate bisheriger Untersuchungen (Lopez-Jaramillo et al., 2010; Martinez-Aran et al., 2004; Thompson et al., 2005), die einen Zusammenhang zwischen der Schwere der bipolaren Erkrankung (z.B. Anzahl der Episoden, Dauer der Erkrankung) und der kognitiven Leistung der Patienten gefunden haben: Wir stellten eine signifikant positive Korrelation zwischen dem MADRS Wert der euthymen BP und der Gesamtzahl der depressiven und manischen Episoden (*lifetime*) fest. Eine subsyndromale depressive Restsymptomatik ist demnach umso wahrscheinlicher, je mehr affektive Phasen ein Patient

durchleben musste (Benazzi, 2001). Es ist beispielsweise vorstellbar, dass sich mit zunehmender Episodenzahl und Schwere der Erkrankung depressive Denk- und Verhaltensmuster chronifizieren. Bisher ist nicht geklärt, über welche Mechanismen die Residualsymptome zu kognitiven Beeinträchtigungen führen. Dennoch demonstrieren unsere Ergebnisse, wie wichtig es ist, die Patienten nach subdepressiven Symptomen und Schlafstörungen zu befragen und diese therapeutisch zu berücksichtigen, insbesondere wenn Patienten über Konzentrations- oder Gedächtnisprobleme klagen.

### **6.2.2.3. Ein affektives Residuum bei der bipolaren Störung?**

Das Vorliegen von subdepressiven Symptomen und persistierenden Schlafstörungen wirkt auf den ersten Blick überraschend, da die bipolare Störung ursprünglich als episodische Erkrankung beschrieben wurde und man davon ausging, dass BP im Gegensatz zur Schizophrenie keine Residualsymptome aufweisen (s. Einleitung). Dies wurde in den letzten Jahren vermehrt in Frage gestellt, da sich herausstellte, dass viele BP keine Vollremission erreichen: Bei ca. 25 % der BP persistieren chronische subdepressive oder hypomanische Syndrome (Marangell, 2004). Meist bleibt eine dysthyme Stimmungslage, eine leichte Ermüdbarkeit sowie Konzentrationsschwäche, Leistungsminderung und verringerte Belastbarkeit bestehen (Huber, 2005). So sind bei BP im Vergleich zu gesunden Personen signifikant höhere Werte in Depressionsskalen feststellbar, obwohl sie sich seit mindestens sechs Monaten in stabiler Remission befinden (Vieta et al., 2008). Die Depressionswerte liegen dabei zwar nicht im klinisch auffälligen Bereich, weisen allerdings auf leichte affektive Symptome hin. In der vorliegenden Studie konnte dieser Befund bestätigt werden: Der Fragebogen PANAS (Erfassung des aktuellen Befindens) zeigte, dass BP von weniger positiven Gefühlen und über negativeres Befinden berichten als die gesunden Kontrollpersonen. Zudem hatten 39.2 % der Patienten in unserer Stichprobe MADRS Werte zwischen 7 und 12 Punkten, was als subsyndromal depressive Symptomatik gedeutet werden kann (Vieta et al., 2008). Obwohl wir uns bei der Festlegung der Einschlusskriterien an der bisherigen Literatur orientierten, lässt sich kritisch anmerken, dass die Kriterien für eine euthyme Stimmungslage in dieser Studie möglicherweise nicht streng genug waren. Andererseits sollte in dieser Arbeit eine möglichst repräsentative Stichprobe bipolarer Patienten untersucht werden. Zudem waren die breiteren Einschlusskriterien notwendig, da es ansonsten kaum möglich gewesen wäre, genügend Patienten in die Studie einzuschließen. Während der Rekrutierung im Studienzeitraum konnte beobachtet werden, dass viele Patienten bei der ersten telefonischen Kontaktaufnahme erklärten, gesund und stabil zu sein. Bei der anschließenden detaillierten Symptomabfrage mit den Ratingskalen berichteten jedoch viele von leichten Residualsymptomen, wie z.B. einer leicht gedrückte Stimmung oder Lustlosigkeit, einem leichten Antriebsdefizit oder persistierenden Schlafstörungen. Diese Diskrepanz in der Beurteilung einer ausgeglichenen Stimmungslage liegt möglicherweise an einer verzerrten Wahrnehmung, bedingt durch das mehrmalige Erleben von schweren affektiven Episoden.

Die vorliegenden Studienergebnisse lassen demnach vermuten, dass ein Teil der BP überdauernd subsyndromale affektive Symptome aufweist, was als eine Art „bipolares Residuum“ mit leichten kognitiven Beeinträchtigungen einhergeht. Andererseits könnte es sein, dass manche Patienten nur mehr Zeit benötigen, um vollständig zu remittieren. Zur Beantwortung dieser Frage sind Längsschnittstudien notwendig, die den Langzeitverlauf der bipolaren Störung betrachten. Eine interessante Studie von Torres et al. (2014) untersuchte BP nach der ersten manischen Episode über einen Zeitraum von einem Jahr. Die kognitiven Leistungen der jungen BP verbesserten sich innerhalb der ersten sechs Monate nach der stationären Entlassung enorm. Allerdings zeigte sich in der Wiederholungsmessung nach einem Jahr eine weitere signifikante Verbesserung der Performanz im Vergleich zu der Leistung nach sechs Monaten. Diese Studie demonstriert eindrücklich, dass die vollständige kognitive Erholung nach einer akuten Phase möglicherweise mehr Zeit in Anspruch nimmt als bisher angenommen.

#### 6.2.2.4. Komorbide Störungen und kognitive Defizite

Ein weiteres interessantes Ergebnis der vorliegenden Arbeit ist die höhere Prävalenz von komorbiden **Angststörungen** in der kognitiven Defizit-Subgruppe. Bei 30.5 % der BP mit kognitiven Defiziten war zusätzlich eine Angststörung diagnostiziert, im Vergleich zu 9.3 % bei der Non-Defizit-Subgruppe. Daraus lässt sich schließen, dass eine Angstsymptomatik einen negativen Einfluss auf die kognitiven Funktionen der Patienten hat. Palsson et al. (2013) fand in Übereinstimmung dazu einen Zusammenhang zwischen komorbider Angststörung bei BP und einer reduzierten Wortflüssigkeit. In einer anderen Untersuchung wurde die kognitive Leistung von BP mit und ohne Angststörung direkt verglichen (Wu et al., 2011). Es zeigte sich, dass BP mit Angststörung stärkere Beeinträchtigungen im verbalen und figuralen Gedächtnis, der psychomotorischen Geschwindigkeit und dem Arbeitsgedächtnis aufwiesen als BP ohne Angstsymptomatik. Andere Autoren demonstrierten, dass ein höheres Arousal, welches ein höheres physiologisches Angstlevel impliziert, mit einer schlechteren neurokognitiven Testleistung zusammenhängt (Levy, 2013). Zudem ist bekannt, dass Angst im Allgemeinen einen negativen Einfluss auf Lernen und Gedächtnis hat, da die chronische Ausschüttung von Stresshormonen die Konsolidierung behindert (Lupien, Maheu, Tu, Fiocco, & Schramek, 2007). Demzufolge ist es vorstellbar, dass Angststörungen kognitive Beeinträchtigungen mitbedingen. Zukünftige Studien zu kognitiven Störungen sollten demnach komorbide Angststörungen als Moderatorvariable berücksichtigen.

Die Defizit-Gruppe zeigt außerdem häufiger eine komorbide **ADHS-Diagnose** als die Nondefizit-Gruppe. Dieser Unterschied wurde zwar aufgrund der geringen Stichprobengröße und insgesamt nur 8 Patienten mit komorbidem ADHS (davon 6 Patienten aus der Defizit-Subgruppe) nicht signifikant. Trotzdem könnte dieser Befund von Relevanz sein, da Konzentrationsstörungen bei ADHS

ein Kardinalsymptom darstellen und das gleichzeitige Vorkommen beider Diagnosen eine hohe Prävalenz hat. BP mit komorbidem ADHS weisen einen schwereren Krankheitsverlauf, einen früheren Erkrankungsbeginn, schwerere affektive Symptome und ein niedrigeres psychosoziales Funktionsniveau auf (Bernardi, Cortese, Solanto, Hollander, & Pallanti, 2010; Klassen, Katzman, & Chokka, 2010). Zudem zeigt eine Studie mit Adoleszenten, dass die kognitiven Defizite bipolarer Patienten stärker ausgeprägt sind, wenn zusätzlich ein ADHS vorliegt (Rucklidge, 2006). Somit ist vorstellbar, dass zumindest bei einem Teil der BP kognitive Störungen auf eine ADHS Symptomatik zurückzuführen sind, welche durch eine psychotherapeutische und medikamentöse Therapie verbessert werden könnte.

In unserem Sample lag bei 12 (15.2 %) BP **Migräne** als Zusatzdiagnose vor; diese Patienten hatten interessanterweise häufiger kognitive Defizite. In der Defizit-Subgruppe hatte 9 (25 %) Patienten Migräne, im Vergleich zu 3 (6.6 %) Patienten in der Nondefizit-Subgruppe. In der multiplen Regression zeigt sich zwar kein Einfluss der Migräne auf ein bestimmtes kognitives Maß, allerdings stellt sich die Frage, ob das zusätzliche Vorliegen von Migräne zu stärkeren kognitiven Defiziten bei der bipolaren Störung führt. Die neurologische Erkrankung Migräne liegt im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung 3 - 4 Mal häufiger komorbid bei BP vor (Fornaro et al., 2015). Die Prävalenz liegt bei 39.8 %, wobei insbesondere Frauen mit Bipolar Subtyp II (Prävalenz bis zu 77%) und Personen mit Zylothymie betroffen sind (Low, Du Fort, & Cervantes, 2003). Außerdem scheinen BP mit Migräne einen früheren Erkrankungsbeginn, mehr depressive Episoden und häufiger eine gereizte Stimmung zu haben (Fornaro et al., 2015). In der Literatur wird diskutiert, ob beiden Erkrankungen ähnliche genetische oder pathophysiologische Mechanismen zugrunde liegen (z.B. Dysregulationen der Serotonin- oder Dopaminrezeptoren, oder Störungen in Calcium-Kanälen), die eine erhöhte Vulnerabilität für beide Erkrankungen verursachen (Low et al., 2003). Bisher wurde allerdings keine Studie über den Zusammenhang zwischen Migräne und kognitiven Störungen bei BP durchgeführt. Laut gängiger Literatur ist Migräne per se nicht mit kognitiven Störungen assoziiert, obwohl bei Migränepatienten häufiger subtile Hirnläsionen, Anomalitäten der weißen Substanz und eine verringerte Dichte der grauen Substanz in frontalen und parietalen Bereichen des Cerebrums festgestellt wurden (Rist et al., 2012). Im Vergleich zu Kontrollen zeigen Migränepatienten keine auffälligen Defizite in der Verarbeitungsgeschwindigkeit, der Aufmerksamkeit, dem Gedächtnis und den exekutiven Funktionen (Suhr & Seng, 2012). Zudem konnten Längsschnittstudien zeigen, dass Migränepatienten keinen zunehmenden Abbau kognitiver Fähigkeiten aufweisen; auch ein höheres Demenzrisiko scheint nicht vorzuliegen (Rist et al., 2012). Es gibt allerdings einige Studien, die bei Personen mit Migräne Beeinträchtigungen der Feinmotorik (Scherer, Bauer, & Baum, 1997) und der mentalen Flexibilität (Mongini, Keller, Deregibus, Barbalonga, & Mongini, 2005) feststellen konnten. Leider waren bei den bisherigen Studien, welche die neuropsychologischen Leistungen von Migränepatienten untersuchten, komorbide psychiatrische Erkrankungen stets ein Ausschlusskriterium, sodass keine Befunde vorliegen,

---

ob das gleichzeitige Vorliegen von Migräne und der bipolaren Störung den negativen Effekt auf die kognitiven Leistungen der Patienten verstärkt.

Interessanterweise zeigte sich in der vorliegenden Studie keine Assoziation zwischen **Alkohol- oder Drogenabhängigkeit** (*lifetime*) und kognitiven Leistungseinbußen, obwohl dies aufgrund der vielfach nachgewiesenen hirnrorganischen Folgen von Alkoholmissbrauch zu erwarten wäre (Bernardin, Maheut-Bosser, & Paille, 2014). In die vorliegende Untersuchung wurden jedoch nur BP eingeschlossen, die seit einem Zeitraum von mindestens zwei Jahren nicht die Kriterien einer Alkoholabhängigkeit erfüllten, sodass wahrscheinlich keine Patienten mit alkoholbedingten hirnrorganischen Veränderungen untersucht wurden. In der Literatur findet man diesbezüglich ebenfalls diskrepante Ergebnisse: Einige Autoren berichten, dass BP mit Alkoholmissbrauch oder -abhängigkeit mehr kognitive Defizite in der Remission aufweisen (Chang et al., 2012; Levy, Manove, & Weiss, 2012; van der Werf-Eldering, Burger, Holthausen, Aleman, & Nolen, 2010), andere stellten keinen Zusammenhang zwischen Alkoholismus und kognitiven Einbußen bei der bipolaren Störung fest (Powers et al., 2013). Um eine klare Aussage diesbezüglich zu erzielen, müsste vermutlich besser berücksichtigt werden, wie viel und wie lange Alkohol missbräuchlich konsumiert wurde.

Zusammenfassend sprechen unsere Ergebnisse dafür, dass das Vorliegen komorbider Störungen wie Angststörungen, ADHS und Migräne kognitive Dysfunktionen wahrscheinlicher machen und deshalb in der Behandlung dieser Patienten individuell angepasste Interventionen notwendig sind. Der Einfluss von komorbiden Störungen auf die kognitiven Leistungen von Patienten mit affektiven Störungen sollte in zukünftigen Studien weiter verfolgt werden, indem die kognitive Leistung von BP mit und ohne die jeweilige komorbide Störung direkt verglichen wird.

### 6.2.2.5. Einfluss der medikamentösen Behandlung auf die kognitiven Leistungen

In der vorliegenden Arbeit wurde ein möglicher Einfluss der medikamentösen Behandlung auf kognitive Störungen bei der bipolaren Erkrankung erfasst. Es zeigte sich jedoch keine Assoziation zwischen der kognitiven Leistungsfähigkeit und der Einnahme von Antipsychotika, *Mood Stabilizern* oder Antidepressiva. Lediglich die Performanz im Test zur kognitiven Flexibilität war schlechter, je mehr Medikamente ein Patient einnahm. Möglicherweise potenzieren sich unter Polypharmazie die extrapyramidalen, anticholinergen und sedierenden Effekte der einzelnen Medikamente. In einer Zwischenauswertung der hier untersuchten bipolaren Stichprobe (aus Teil I und Teil II) fanden wir ebenfalls diesen Zusammenhang zwischen kognitiver Flexibilität und Polypharmazie; damals konnten wir jedoch zusätzlich einen Zusammenhang zwischen Defiziten im verbalem Gedächtnis und der Einnahme von Antipsychotika feststellen (Volkert et al., 2014). Dieser negative Effekt von Antipsychotika bestätigte sich jedoch nicht mehr bei der weiteren Rekrutierung und damit der Vergrößerung der Stichprobe. Demnach scheint mit der medikamentösen Erhaltungstherapie ein Aspekt vorzuliegen, der zu kognitiven Störungen beitragen kann; die kognitiven Defizite der BP lassen sich jedoch nicht durch die Therapie mit Psychopharmaka erklären. Die Literatur ist hierzu ebenfalls widersprüchlich: Viele Studien und Metaanalysen zeigen, dass kognitive Beeinträchtigungen unabhängig von der medikamentösen Behandlung vorliegen (Burdick et al., 2010; Osher, Dobron, Belmaker, Bersudsky, & Dwolatzky, 2011). Zudem liegen kognitive Störungen auch bei euthymen BP vor, die nicht medikamentös behandelt sind (Bourne et al., 2013; Goswami et al., 2009). Andererseits berichten einige Autoren, dass die Therapie mit Antipsychotika (Jamrozinski et al., 2009; Torrent et al., 2011) und Lithium (Dias et al., 2012; Goldberg & Chengappa, 2009) einen negativen Effekt auf die kognitive Leistungsfähigkeit hat. Die inkonsistente Studienlage lässt vermuten, dass konfundierende Variablen den Zusammenhang zwischen Psychopharmaka und Kognition moderieren. Es wäre beispielsweise denkbar, dass die Schwere der Erkrankung oder das Vorliegen von Residualsymptomen dazu führt, dass Patienten eher mit Antipsychotika und multiplen Medikamenten behandelt werden. Die kognitiven Störungen sind dann nicht durch die Medikation an sich, sondern durch Variablen bedingt, die zur Verschreibung der Medikamente führten. Zudem ist bisher nicht untersucht worden, inwiefern kognitive Nebenwirkungen dosisabhängig sind.

#### 6.2.2.6. Exekutive Funktionen als Trait-Merkmale der bipolaren Störung?

Sowohl die Ergebnisse von Teil I der vorliegenden Arbeit als auch die Ergebnisse der deutlich größeren bipolaren Stichprobe aus Teil II ergaben, dass die Defizite in den exekutiven Funktionen deutlich weniger von Residualsymptomen beeinflusst sind als die Aufmerksamkeits- und Gedächtnisfunktionen. Exekutive Funktionen sind ein Kernsymptom von psychotischen Störungen, wobei die BP qualitativ vergleichbare Beeinträchtigungen aufweisen wie schizophrene Patienten, allerdings weniger stark ausgeprägt (Bearden et al., 2011; Brandt et al., 2014). Eine Studie von Simonsen et al. (2011) zeigt entsprechend, dass psychotische Symptome in der Vergangenheit ein stärkerer Prädiktor für neurokognitive Dysfunktionen bei der bipolaren und der schizophrenen Störung sind als die Diagnose selbst. Außerdem zeigte sich in früheren Untersuchungen ein Zusammenhang zwischen frontal-exekutiven Leistungen und psychotischen Symptomen (Aminoff et al., 2013; Bora et al., 2011). Es gibt zahlreiche Hinweise, dass Störungen der exekutiven Funktionen gehäuft bei Erkrankungen aus dem psychotischen Spektrum auftreten und möglicherweise mit spezifischen neuronalen Korrelaten einhergehen (Strakowski, DelBello, Adler, Cecil, & Sax, 2000). Diese Assoziation konnten wir teilweise bestätigen: In Teil I der vorliegenden Arbeit war bei remittierten BP das Arbeitsgedächtnis und das problemlösende Denken mit psychotischen Symptomen assoziiert, was jedoch in Teil II, d.h. der größeren Stichprobe euthymer BP, nicht bestätigt werden konnte. Hier ergab sich hingegen ein Zusammenhang zwischen der Interferenzleistung (Stroop Test Benennen) und einer Psychoseerfahrung der euthymen Patienten. Außerdem hatten BP mit kognitiven Defiziten marginal häufiger psychotische Symptome als die Patienten der Nondefizit-Subgruppe, was jedoch nicht statistisch signifikant wurde.

Demnach lässt sich festhalten, dass die exekutiven Funktionen weniger mit Residualsymptomen, dafür stärker mit einer (früheren) psychotischen Symptomatik zusammenhängen. Sie könnten daher als stabile Trait-Merkmale für eine Subgruppe bipolarer Patienten mit Psychoseerfahrung in Frage kommen. In Zusammenschau mit Befunden aus der Schizophrenieforschung ist ein Zusammenhang zwischen psychotischen Symptomen und frontalen Exekutivsymptomen durchaus wahrscheinlich (Eisenberg & Berman, 2010). Depressive Symptome scheinen hingegen eher mit Dysfunktionen der Aufmerksamkeits- und Gedächtnisleistung zusammenzuhängen (Marazziti, Consoli, Picchetti, Carlini, & Faravelli, 2010). Bei depressiven Patienten lassen sich zwar auch Beeinträchtigungen der frontal-exekutiven Funktionen feststellen, diese sind jedoch schwächer ausgeprägt als bei psychiatrischen Störungen aus dem psychotischen Spektrum (Snyder, 2013). Zudem könnten bei depressiven Patienten exekutive Defizite durch die Störungen der eher basalen kognitiven Funktionen (Verarbeitungsgeschwindigkeit und Aufmerksamkeit) verursacht sein (Elgamal, McKinnon, Ramakrishnan, Joffe, & MacQueen, 2007). Dafür spricht auch, dass unipolar depressive Patienten mit psychotischen Symptome, stärkere Defizite der exekutiven Funktionen aufweisen als Patienten ohne psychotische Symptome (Gomez et al., 2006) und der melancholische Subtyp der Depression scheint stärkere Einschränkungen der Aufmerksamkeitsfunktionen und der

kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit als andere Formen der Depression zu haben (Austin et al., 1999). Aufgrund der kleinen Stichprobe und der eher explorativen Auswertung in den vorliegenden Untersuchungen ist diese Interpretation jedoch spekulativ und muss in zukünftigen Studien weiter untersucht werden. Vermutlich sind die divergierenden Befunde in diesem Feld durch die Interaktion verschiedener Variablen bedingt, die nur schwer isoliert voneinander untersucht werden können. Zudem ist zu beachten, dass insbesondere bei jungen BP eine Änderung der Diagnose nicht selten ist. Laut Schwartz et al. (2000) kommt es bei ca. 20 % der BP innerhalb der ersten 24 Monate zu einer Änderung der Diagnose hin zum Schizophrenie-Spektrum. Diese Patienten zeigen erwartungsgemäß ein anderes kognitives Profil, sodass wiederum sehr divergierende Befunde entstehen, die sich nur durch die Betrachtung von Subgruppen innerhalb der BP verhindern lassen.

### **6.2.3. Psychosoziale Folgen von kognitiven Störungen und Residualsymptomen**

In Übereinstimmung mit bisherigen Studien zeigte die gesamte bipolare Stichprobe psychosoziale Aktivitäts- und Partizipationsstörungen. Anhand der subjektiven Angaben der BP ergab sich jedoch keine signifikant reduzierte Lebensqualität; auch die subjektiv wahrgenommenen kognitiven Defizite lagen am oberen Rand des Normbereichs. Es zeigte sich jedoch ein Zusammenhang zwischen kognitiver Testleistung, dem psychosozialen Funktionsniveau (GAF) sowie den subjektiv wahrgenommenen Gedächtnisproblemen (FLEI Fragebogen). Die kognitive Defizit-Subgruppe hatte im Vergleich zur Nondefizit-Subgruppe ein signifikant reduziertes psychosoziales Funktionsniveau, ein marginal reduziertes psychisches Wohlbefinden im Fragebogen zur Lebensqualität, zudem berichtete sie im Fragebogen zur kognitiven Leistungsfähigkeit häufiger von Gedächtnisproblemen. Diese Ergebnisse zeigen, dass kognitive Störungen mit psychosozialen Funktionsstörungen assoziiert sind. Sie unterstreichen damit die Bedeutung dieses Symptombereichs für den funktionellen Outcome der Patienten.

Von der Tatsache, dass die objektiv erfassten kognitiven Defizite nicht unbedingt von den Patienten wahrgenommen werden, wurde schon in früheren Untersuchungen berichtet (Burdick et al., 2005; Martinez-Aran et al., 2005). Bekannt ist, dass bei psychischen Störungen das subjektive Erleben neuropsychologischer Defizite von den objektiven Testleistungen abweicht (Lahr, Beblo, & Hartje, 2007; Naismith, Longley, Scott, & Hickie, 2007). Es ist allerdings unklar, worauf diese Diskrepanz zwischen Testresultaten und subjektiven Angaben über kognitive Einschränkungen zurückzuführen ist. Möglicherweise ist die Selbstwahrnehmung der Patienten verzerrt (Reid & Maclullich, 2006) oder im Alltag liegen mehr ablenkende Reize vor, worauf Patienten mit psychischen Erkrankungen noch sensibler reagieren als gesunde Personen (Beblo & Exner, 2010). Außerdem sind die Anforderungen im Alltag meistens deutlich komplexer, betreffen soziale und emotionale Situationen und erfordern mehr Fähigkeiten zur Strukturierung als das standardisierte neuropsychologische Testsetting (Lange, 2010).

---

In der Literatur gibt es Hinweise, dass auch subsyndromal depressive Symptome mit einem schlechteren psychosozialen Outcome der BP assoziiert sind (Gilbert & Marwaha, 2013). In Übereinstimmung zeigte sich in der vorliegenden Studie ein Zusammenhang zwischen subdepressiven Symptomen (BDI-II) und dem psychosozialen Funktionsniveau (GAF-Score). Die Mediatoranalyse ergab jedoch, dass kognitive Defizite auch einen direkten Einfluss auf das Funktionsniveau haben. Möglicherweise ist die Assoziation zwischen Residualsymptomen und Funktionsniveau durch die kognitiven Dysfunktionen moderiert, die mit Residualsymptomen einhergehen. Denkbar ist, dass ein Teufelskreis entsteht: Durch das Persistieren von residualen Symptomen und kognitiven Einschränkungen sinkt die Selbstwirksamkeitserwartung der Patienten, was zu einer Reduktion von positiven Aktivitäten führt. Die Inaktivität fördert wiederum eine dysthyme Stimmungslage und reduziert die Motivation zu körperlicher sowie geistiger Tätigkeit, wodurch die kognitiven Leistungen weiter abbauen.

### **6.3. Teil III der Studie: Kognitives Remediationsprogramm**

#### **6.3.1. Zusammenfassung der Ergebnisse Teil III**

Das kognitive Remediationsprogramm bestand aus computerisierten Übungen und einem kognitiven Skills-Training, welches Achtsamkeitsübungen, Psychoedukation und Vermittlung von Strategien zur Verbesserung kognitiver Funktionen enthielt. An dem Trainingsprogramm nahmen bipolare und unipolare Patienten mit kognitiven Defiziten teil, die zuvor mit einer ausführlichen neuropsychologischen Diagnostik untersucht wurden. Zusätzlich wurde eine Kontrollgruppe bipolarer Patienten eingeschlossen, die statt einem Training die normale Standardbehandlung erhielt. Die Ergebnisse der Prä-Post Messungen zeigen, dass die BP nach dem Training signifikant bessere Leistungen im langfristigen verbalen Gedächtnisses, dem Arbeitsgedächtnis und dem problemlösenden Denken erbrachten. Die unipolaren Patienten verbesserten sich ebenfalls, und zwar in den Bereichen Verarbeitungsgeschwindigkeit, Arbeitsgedächtnis, kognitive Flexibilität, Interferenzneigung und dem problemlösendem Denken. Die bipolare Kontrollgruppe zeigte bei der Wiederholungsmessung nach drei Monaten in keinem der erhobenen Testmaße signifikante Leistungssteigerungen. Zudem zeigten die Trainingsteilnehmer im Vergleich zur Kontrollgruppe eine Reduktion der depressiven Residualsymptomatik (MADRS) und eine Verbesserung des psychosozialen Funktionsniveaus. Diese Ergebnisse belegen, dass Patienten mit affektiven Störungen von einem kognitiven Trainingsprogramm profitieren können und es zu objektiv feststellbaren Verbesserungen der neurokognitiven Funktionen und zu einer Verbesserung des Befindens, also einem Transfereffekt, kommt. Entgegen der Hypothesen konnte nach dem Training allerdings keine Veränderung der Hirnaktivierung festgestellt werden, die mittels dem bildgebenden Verfahren fNIRS erfasst wurde.

#### **6.3.2. Verbesserung der neuropsychologischen Leistungen**

Es liegen zum jetzigen Zeitpunkt wenige Studien vor, die sowohl mit bipolaren als auch mit unipolaren Patienten ein kognitives Remediationsprogramm durchgeführt haben, da sich der Großteil der Studien mit der Effektivität von KR bei schizophrenen Patienten beschäftigte. In Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen, zeigen jedoch andere Autoren, dass Patienten mit affektiven Störungen nach einem KR-Training einen signifikanten Leistungszuwachs im verbalen Gedächtnis, dem Arbeitsgedächtnis und den exekutiven Funktionen erreichen können (Meusel, et al. 2013; Naismith et al., 2010; Preiss et al., 2013). Lediglich die Ergebnisse der multizentrischen Studie von Torrent et al. (2013) zeigen trotz der großen Stichprobe keine signifikanten Verbesserungen in der neuropsychologischen Testleistung nach dem Training. Hier ist allerdings zu beachten, dass das KR-Programm dieser Studie den Fokus stärker auf Strategievermittlung legte und anstatt computerisierter Übungsaufgaben nur Paper-Pencil-Gehirnjoggingaufgaben einsetzte. Es scheint demnach durchaus hilfreich zu sein, den Patienten mit kognitiven Beeinträchtigungen wissenschaftlich evaluierte Computertrainings anzubieten.

### **6.3.3. Veränderung des psychosozialen Funktionsniveaus**

Außerdem zeigen einige Untersuchungen, dass KR zu Verbesserungen des psychosozialen Funktionsniveaus führen (Deckersbach et al., 2010; Sole et al., 2014; Torrent et al., 2013). Dies können wir ebenfalls belegen, da sowohl die bipolare als auch die unipolare Trainingsgruppe nach dem Training ein signifikant höheres psychosoziales Funktionsniveau (GAF-Score) aufwies. Zu beachten ist jedoch, dass diese Verbesserung des Funktionsniveaus auch bei der Kontrollgruppe, die kein Training erhielt, festzustellen war. Dieses Ergebnis kann möglicherweise durch eine mangelhafte Interrater-Reliabilität erklärt werden, da bei der Wiederholungsmessung eine andere Person die klinischen Ratings durchführte als vor dem Training. Die Fragebögen zur Lebensqualität und der subjektiv wahrgenommene kognitiven Leistungsfähigkeit ergaben keine veränderten Werte nach der Teilnahme am KR-Programm, d.h. das Training hat nicht zu einer Verbesserung der allgemeinen Lebensqualität oder zu einer subjektiven Verbesserung der Kognition geführt. Im Gegensatz dazu, stehen die Aussagen der Patienten im freien Gespräch nach dem Training: Hier berichteten die Patienten durchaus, dass sie sich z.B. wacher und aufmerksamer erleben und das ihnen das Training viel gebracht habe. Leider wurden diese Bewertungen nicht strukturiert erfasst. Möglicherweise spiegelte sich dieses positive Empfinden der Trainingsteilnehmer nicht im Fragebogen zur kognitiven Leistungsfähigkeit wieder, weil die Patienten durch das Training bezüglich kognitiver Beeinträchtigungen sensibilisiert wurden. Dies wurde in den Therapiesitzungen insofern deutlich, indem die Patienten begannen, in diversen Alltagssituationen Defizite ihrer Konzentration und des Gedächtnisses zu entdecken, die als normal einzuschätzen waren, sodass diese Sorgen häufig entpathologisiert werden mussten (z.B. sporadisch auftretende Wortfindungsstörungen oder der Entfall von Personennamen).

### **6.3.4. Verbesserung subdepressiver Symptome**

Bei der Interpretation der vorliegenden Ergebnisse muss zudem berücksichtigt werden, dass im Gegensatz zur Kontrollgruppe bei beiden Trainingsgruppen eine Reduktion der depressiven Restsymptomatik (MADRS Wert) nach dem Training festgestellt wurde. Die unipolare Depressionsgruppe berichtete nach dem Training zusätzlich von weniger Schlafstörungen als vor dem Training, d.h. die Verbesserung der neurokognitiven Leistungen ist möglicherweise mitverursacht durch eine leichte Reduktion der Residualsymptomatik. Dieses Ergebnis ist auf den ersten Blick überraschend, da das KR-Programm nicht für eine Verbesserung der depressiven Symptomatik konzipiert war. Eine Verbesserung der Stimmungslage nach der Teilnahme an einem kognitiven Training wurde allerdings bisher von fast allen Studien in der Literatur berichtet und ist im Rahmen eines therapeutischen Konzepts ein willkommener Transfereffekt (Anaya et al., 2012; Deckersbach et al., 2010; Preiss et al., 2013; Sole et al., 2014).

Es ist zu vermuten, dass das kognitive Training zu Erfolgserlebnissen und einer allgemeinen Aktivierung im Alltag führte, was die Stimmung der Teilnehmer verbessert haben könnte. Zudem enthielt das kognitive Skillstraining Interventionen, die auch in der Depressionsbehandlung eingesetzt werden, wie z.B. die Anwendung von Selbstinstruktionen, positive (Selbst-) Verstärkung, metakognitive Techniken, Kommunikationsstrategien und Strategien zur Verbesserung der Problemlösefähigkeit (Hautzinger, 2003). Es ist bekannt, dass die Stärkung der Selbstwirksamkeit maßgeblich zu einer Verbesserung von depressiven Symptomen beiträgt (Maciejewski, Prigerson, & Mazure, 2000). Zudem wurden Achtsamkeitsübungen eingesetzt, die zum einen die Aufmerksamkeit und Awareness der Patienten verbessern, zum anderen dafür bekannt sind Stress, Angst und negative Affekte reduzieren zu können (Chiesa, Mandelli, & Serretti, 2012; Creswell, Way, Eisenberger, & Lieberman, 2007). Weiterhin wurde in der vorliegenden Arbeit eine Gruppenkonzept durchgeführt, dass womöglich zusätzlich durch die Dynamik der Gruppe, die regelmäßigen sozialen Kontakte und das Modell der Gruppe bzw. des Therapeuten zu einer Verbesserung der Befindlichkeit der Teilnehmer beigetragen hat (Medalia, 2009). Außerdem profitierten die Patienten voneinander, da sie Copingstrategien austauschen konnten und erfahren haben, dass Mitpatienten ähnlich Probleme haben. Dies wurde auch bei der Durchführung der Trainings deutlich, da sich die Gruppenteilnehmer z.T. anfreundeten und sich auch außerhalb und nach Beendigung des Trainings trafen. Die Verbesserung der Stimmungslage wurde jedoch nur in dem Fremdbeurteilungsverfahren MADRS deutlich, in dem Fragebogen BDI-II ergab sich keine signifikante Prä-Post Veränderung der Symptomatik, was möglicherweise einem Bodeneffekt in der Selbstbeurteilung zuzuschreiben ist. Wenn man jedoch bedenkt, dass die Trainingsgruppen vor Beginn des Trainings über mindestens drei Monate in stabiler euthymer Stimmungslage sein sollten (Einschlusskriterium), ist selbst eine nicht-signifikante Verbesserung im BDI-II um 1,6 Punkte bei der bipolaren Trainingsgruppe (Cohens  $d= 0.34$ ) und 2,8 Punkte bei der unipolaren Trainingsgruppe (Cohens  $d= 0.5$ ) als klinisch relevant und Erfolg anzusehen. Zudem gibt es Befunde, dass depressive Residualsymptome nicht nur einseitig einen negativen Effekt auf die kognitiven Funktionen ausüben; vielmehr scheinen sich Depression und Kognition zirkulär zu beeinflussen (Bonnin et al., 2012; Weinstock & Miller, 2010). Es ist demnach durchaus möglich, dass eine Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit zu einer Reduktion subdepressiver Stimmung beitragen kann.

Die Ergebnisse der Prä-Post Messungen nach dem KR-Programm zeigen demnach zusammenfassend, dass Patienten mit affektiven Störungen von einem kognitiven Training profitieren. Es verbessern sich nicht nur die objektiven Testmaße und das psychosoziale Funktionsniveau der Patienten, sondern auch die Befindlichkeit, sodass von einem positiven Effekt auf die Residualsymptomatik der Patienten ausgegangen werden kann.

### 6.3.5. Neurobiologische Veränderungen

Entgegen der Erwartungen zeigten sich in der vorliegenden Studie keine Veränderungen der präfrontalen Hirnaktivierung (fNIRS) bei den Teilnehmern des kognitiven Remediationsprogramms. Das Aktivierungsmuster der drei Gruppen war sowohl vor als auch nach dem Training sehr unsystematisch und mit Artefakten behaftet. Im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen zeigt sich eine starke präfrontale Deaktivierung (Kopf et al., in Vorbereitung). Lediglich das Aktivierungsmuster der unipolar depressiven Trainingsgruppe veränderte sich nach dem Training in Richtung einer charakteristischen dorso-präfrontalen Aktivierung, welche man während der Bearbeitung der CogShift Aufgabe erwarten würde. Es konnte kein Unterschied der hämodynamischen Reaktion zwischen der bipolaren Trainingsgruppe und der bipolaren Kontrollgruppe festgestellt werden. Zudem zeigten sich keine diagnosespezifischen Unterschiede zwischen der unipolaren und bipolaren Trainingsgruppe. Möglicherweise ist die hier gewählte fNIRS-Methode nicht geeignet, um die subtilen Veränderungen durch das Trainingsprogramm messen zu können. Andererseits muss betont werden, dass die Varianz der Bildgebungsdaten sehr hoch war und die Stichprobe zu klein, sodass wahrscheinlich zu wenig Power in den Daten zur Verfügung stand, um eine Veränderung der präfrontalen Durchblutung zu detektieren.

Während der Messung mit der fNIRS-Methode bearbeiteten die Studienteilnehmer die für diese Methode etablierte CogShift-Aufgabe zur Erfassung der kognitiven Flexibilität. Hier zeigte sich bei den BP keine Prä-Post Veränderung in den Reaktionszeiten und Fehlerzahlen. Dieses Ergebnis steht in Einklang mit den Befunden von Teil I und II der vorliegenden Arbeit, bei dem zwar ein anderer Test zur Erfassung der kognitiven Flexibilität durchgeführt wurde (Subtest aus der TAP), die Aufgabenstellung jedoch ähnlich war. In dieser Aufgabe konnten keine Defizite der BP im Vergleich zur gesunden Kontrollstichprobe festgestellt werden. Möglicherweise ist die kognitive Flexibilität bei der bipolaren Störung nicht beeinträchtigt oder die Aufgabe ist nicht sensitiv genug, um die Defizite zu objektivieren. Im Gegensatz zu den BP, zeigte die unipolar depressive Stichprobe nach dem Training eine Verbesserung in der CogShift Aufgabe. Sie reagierte nach dem KR-Programm signifikant schneller als davor, zeigten aber keine Reduktion der Fehlerzahlen. Dies steht ebenfalls in Einklang mit den Ergebnissen der neuropsychologischen Testungen vor und nach dem Training (s. Punkt 5.3.2.2). Auch hier verbesserten sich die UP im Gegensatz zu den BP nach dem Training in der psychomotorischen Geschwindigkeit (Stroop Test). Die UP profitierten demnach vom KR-Programm bezüglich der Verarbeitungsgeschwindigkeit, wohingegen die BP eher in den exekutiven Maßen Leistungssteigerungen zeigten. Dies kann als weiterer Beleg für den oben diskutierten Zusammenhang zwischen Stimmung und Aufmerksamkeitsprozessen und der Kopplung von psychotischen Symptomen und exekutive Prozessen gedeutet werden (s. Punkt 6.2.2.6.).

---

Die Verbesserung in den Reaktionszeiten stand jedoch auch bei der unipolar depressiven Trainingsgruppe nicht mit einer Veränderung der präfrontalen Hirnaktivierung in Zusammenhang. Die fehlende Assoziation zwischen der Verbesserung der kognitiven Leistung und einer Veränderung der Hirnaktivierung kann durch methodische Mängel und fehlende Power der Daten begründet werden. Die Erforschung von Veränderungen der Hirnaktivierung durch kognitives Training sollte in Zukunft an größeren Patientstichproben untersucht werden, da bisherige Untersuchungen belegen das mentale Training sowohl bei gesunden Personen als auch schizophrenen Patienten zu objektivierbaren neuroplastischen Veränderungen auf zellulärer Ebene führt (s. Darstellung der Befunde in Punkt 2.4.2.). Die bisher einzige Bildgebungsstudie in der Literatur, die bei Patienten mit einer affektiven Störung ein kognitives Training durchführte und davor und danach die Hirnaktivierung mithilfe fMRT untersuchte, stammt von (Meusel et al., 2013). Die Autoren stellten bei 28 bipolaren und unipolaren Patienten nach dem Training eine erhöhte präfrontale Aktivierung (lateral und medial) und eine höhere Aktivierung im linken Hippocampus fest, wobei diese jedoch nicht mit der Verbesserung der Verhaltensdaten (neuropsychologische Testleistung) assoziiert war. Leider wurde in dieser Studie die Hirnaktivierung der Trainingsteilnehmer nicht mit einer Kontrollgruppe verglichen, die kein kognitives Training durchführte, sodass die Interpretation der Ergebnisse der Prä-Post-Messung nur eingeschränkt möglich ist. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass in Zukunft mehr Bildgebungsstudien an größeren Stichproben notwendig sind, um zu beurteilen inwiefern kognitives Training bei affektiven Störungen zu neurobiologischen Veränderungen führt. Diese Forschungsbemühungen könnten helfen die Wirkmechanismen von KR zu identifizieren und damit die Interventionen für Patienten mit kognitiven Dysfunktionen zu verbessern.

## 6.4. Interpretationseinschränkungen

Die Stärken der vorliegenden Arbeit liegen in der gut charakterisierten bipolaren Stichprobe, dem longitudinalen Ansatz und dem Einsatz von gesunden Kontrollpersonen, die nach Alter, Bildung und Geschlecht zu den Patienten gematcht waren. In keiner der bisher vorliegenden Studien wurden vergleichbar viele klinische Variablen erfasst und in Zusammenhang mit der kognitiven Leistung gesetzt. Zudem wurde eine ausführliche Testbatterie genutzt, die alle kognitiven Domänen abdeckt. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist allerdings zu berücksichtigen, dass alle klinischen Variablen retrospektiv anhand von Interviews mit den Patienten bzw. teilweise anhand der Patientenakten erhoben wurden. Diese Angaben sind demnach subjektiv und bergen das Risiko von Erinnerungsverzerrungen. Insbesondere die Angaben zu (hypo-) manischen Phasen oder psychotischen Symptomen wird von Patienten oft schlecht erinnert: Laut der Literatur lässt sich im Krankheitsverlauf von ca. 75 % der BP rückblickend mindestens ein psychotisches Symptom feststellen (Brissos et al., 2011). In der vorliegenden Arbeit lagen jedoch nur bei 12.7% der Patienten aus Teil I und bei 36.7 % der Patienten aus Teil II Informationen zu psychotischen Symptomen in der Vergangenheit vor, was die Problematik der retrospektiven Datenerhebung verdeutlicht.

### 6.4.1. Limitationen Teil I (Akutmessungen)

Das naturalistische Längsschnittdesign des ersten Teils dieser Studie brachte einige methodische Probleme mit sich. Es war leider nicht möglich, die Wiederholungsmessung bei allen Patienten in der Remission durchzuführen. Die Akutmessungen wurden bei 55 BP durchgeführt, wovon nur 29 Patienten im Anschluss in der Remission getestet werden konnten, sodass aufgrund der kleinen Stichprobe die statistische Power reduziert war. Die meisten Patienten, welche nicht wiederholt gemessen wurden, waren im Studienzeitraum nicht remittiert oder hatten einen Rückfall. Dementsprechend liegt hier eine selektive Auswahl bipolarer Patienten vor: Die Analyse der Unterschiede zwischen den Studienabbrechern und Studienteilnehmern zeigte interessanterweise, dass die Studienabbrecher einen schwereren Verlauf der Erkrankung aufwiesen (s. Drop-Out Analyse, Punkt 5.1.2.). Sie hatten mehr depressive Phasen in der Vergangenheit und höhere MADRS-Werte bei der Akutmessung im Vergleich zu den Studienteilnehmern. Es ist demnach nicht auszuschließen, dass die Daten der Wiederholungsmessung die kognitiven Leistungen einer bipolaren Subgruppe widerspiegeln, die einen leichteren Verlauf der Erkrankung haben. Die Veränderung der medikamentösen Behandlung bei ca. der Hälfte der BP bei der Wiederholungsmessung stellt eine weitere Schwierigkeit dar, welche die Interpretation der kognitiven Veränderungen von T1 zu T2 einschränkt, dies konnte jedoch aufgrund des naturalistischen Designs dieser Studie nicht verhindert werden. Darüber hinaus ist zu berücksichtigen, dass 14.5 % der akut kranken BP und 8.7 % der remittierten BP mit Benzodiazepinen behandelt waren, was nachweislich zu deutlichen kognitiven Einbußen führt (Stewart, 2005). Aufgrund der Wiederholungsmessung könnte es zudem von T1 zu T2 zu Übungs- und Lerneffekten gekommen

sein. Die Auswertung der Testleistung der gesunden Kontrollstichprobe zeigt allerdings ausreichend gute Test-Retest-Reliabilitäten der einzelnen Tests; zudem wurden beide Gruppen (Patienten und Kontrollen) wiederholt gemessen, sodass die Gruppenunterschiede dennoch interpretiert werden können (s. Punkt 5.1.6.).

#### **6.4.2. Limitationen Teil II (Identifikation kognitiver Subgruppen)**

Bei **Teil II der vorliegenden Arbeit** wurden euthyme BP rekrutiert, indem sie direkt kontaktiert (ehemalige stationäre Patienten), über Anzeigen bei niedergelassenen Ärzten oder durch Aufrufe im Internet gesucht wurden. Demensprechend meldeten sich viele BP, die sich von dem Thema Konzentrations- oder Gedächtnisproblemen angesprochen fühlten oder unter kognitiven Störungen litten. Somit ist nicht auszuschließen, dass die bipolare Stichprobe eine selektive Auswahl von Patienten darstellt, die mehr kognitive Beeinträchtigungen aufweist als die restliche Population. Eine weitere Problemstellung war dadurch bedingt, dass der Einfluss und insbesondere die Dosis der Medikation auf die kognitiven Leistungen nicht ausreichend kontrolliert werden konnte. Zudem konnten die Unterschiede in der Motivation bei der Bearbeitung der neuropsychologischen Aufgaben nicht kontrolliert werden. Eine weitere Schwierigkeit in der Interpretation neuropsychologischer Tests liegt an der hierarchischen Organisation der kognitiven Prozesse. Störungen der basalen Aufmerksamkeitsfunktionen und der Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung beeinflussen die sekundären Prozesse wie z.B. Gedächtnis und die Frontalhirnfunktionen. Daher können bei Vorliegen von Aufmerksamkeitsstörungen eigentlich keine reliablen Aussagen über die höheren kognitiven Funktionen getroffen werden (Elgamal et al., 2007).

#### **6.4.3. Limitationen Teil III (KR-Programm)**

Eine Stärke des vorliegenden KR-Programms war die Durchführung eines an die Defizite der Patienten angepassten (personalisierten) Trainings, welches laut der neuropsychologischen Forschung die bessere Erfolge bringt als ein Standardtraining (Wykes & Spaulding, 2011). Ein weiterer Vorteil war die getrennte Betrachtung des Trainingseffekts bei BP und UP, da bisherige Studien alle affektiven Störung in eine Gruppe zusammenfassten, sodass keine Aussagen über differentielle Wirkweisen bei den einzelnen Störungsbildern möglich war. Außerdem war im Gegensatz zu den bisherigen Untersuchungen sichergestellt, dass es während des Trainings zu keiner Veränderung der Medikation kommt, da dies als Ausschlusskriterium definiert war und zum Drop-Out führte.

---

Das gewählte Studiendesign brachte allerdings einige Einschränkungen mit, welche bei der Interpretation der Daten berücksichtigt werden müssen. Zum einen kann nicht ausgeschlossen werden, dass es bei der Trainingsgruppe zu Lern- und Übungseffekte kam. Die Übungen des Programms waren zwar völlig anders gestaltet als die neuropsychologischen Tests, das intensive Computertraining könnte jedoch zu einer höheren Vertrautheit mit Reaktions- und Gedächtnistests geführt haben. Hierfür wäre es hilfreich eine „aktive“ Kontrollgruppe einzusetzen, die ebenfalls Übungen oder Spiele am PC durchführt und dadurch mit diesem Medium vertrauter wird, jedoch im Gegensatz zur Trainingsgruppe keine kognitiv förderlichen Aufgaben bearbeitet. Aufgrund der kleinen Stichprobe war in der vorliegenden Arbeit keine Randomisierung bei der Gruppeneinteilung (Training vs. Kontrolle) möglich und es war schwierig genügend Teilnehmer für das Training und die Kontrollgruppe zu finden. Eine weitere Schwierigkeit waren die vielen Drop-Outs: Die Intent-to-treat Stichprobe umfasste 39 Patienten für die Trainingsgruppe (26 BP und 13 UP) und 12 BP für die Kontrollgruppe. Im Laufe des Trainings mussten jedoch die Daten von 36% der Patienten von der Auswertung ausgeschlossen werden (Gründe: Rezidiv, Medikamentenumstellung, körperliche Erkrankung, mangelnde Motivation, s. auch Punkt 4.1.). In der Literatur zu kognitiver Remediation findet man jedoch ähnlich hohe Drop-Out Raten: Torrent et al. (2013) berichtet von 28.6% Studienabbruchern und Preiss et al. (2013) sogar von 48%. Da bei den Studienabbruchern keine Zweitmessung durchgeführt wurde, weil die Patienten z.B. akut erkrankt waren, konnte keine „Intention-to-treat“ Analyse durchgeführt werden. Da in der vorliegenden Studie nur eine Wiederholungsmessung direkt nach dem Training stattfand, können zudem keine Schlussfolgerungen über die Langzeiteffekte des KR-Programms gezogen werden. Außerdem ist keine Aussage möglich, welche Elemente des kognitiven Trainings am wirkungsvollsten waren: Da das Computertraining und das Skills-Training kombiniert wurden, ist nicht klar, welchen Anteil die beiden Komponenten jeweils an der Verbesserung der Kognition hatten. Es wäre von Vorteil wenn zukünftige Studien zusätzlich zwei Gruppen untersuchen würden, die nur ein reines Computertraining bzw. nur ein Skills-Training erhalten. Leider war dies in der vorliegenden Arbeit aufgrund der kleinen Stichprobe nicht umsetzbar.

## 6.5. Schlussfolgerungen und Ausblick

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit geben einige Impulse für zukünftige Forschungsarbeiten im Bereich der kognitiven Dysfunktionen bei BP und anderen psychiatrischen Störungen. Zum einen sollten mögliche Moderatorvariablen, wie z.B. Schlafstörungen, subdepressive Symptome, komorbide Störungen und der Einfluss der medikamentösen Behandlung stärker berücksichtigt werden. Damit würde die Differenzierung zwischen State- und Trait-Merkmalen gelingen, um homogenere Subgruppen innerhalb der bipolaren Störungen identifizieren zu können. Es könnte gelingen, Endophänotypen auszumachen, die helfen die genetischen und neurobiologischen Mechanismen der Störung besser zu verstehen. Dazu werden Langzeitstudien benötigt, die Patienten über mehrere Jahre begleiten und wiederholt untersuchen. Es sollte zudem erfasst werden, inwiefern sich die kognitiven Beeinträchtigungen der Patienten durch eine Optimierung der antidepressiven Therapie, eine Schlafregulation und eine Therapie der komorbiden Störungen verbessern lassen. Insgesamt sollte bei der bipolaren Störung berücksichtigt werden, dass Residualsymptome überdauernd bestehen können und es sollte untersucht werden, durch welche Variablen sich Patienten auszeichnen, die nicht vollständig remittieren, sodass Interventionen gezielt eingesetzt werden können.

Zukünftige Studien sollten außerdem die Wirkmechanismen und die Spezifität von KR untersuchen. Es sollte geklärt werden, welche Interventionen zu einer maximalen Verbesserung der kognitiven Funktionen führen und welche Mediator- bzw. Moderatorvariablen beim Erfolg von KR beteiligt sind. Dazu muss jedoch ein Konsens gefunden werden, welche KR-Programme genutzt werden. Insbesondere im deutschen Sprachraum gibt es derzeit kein validiertes Therapieprogramm und die Ergebnisse von Studien sind letztlich nicht vergleichbar, weil jede Untersuchung andere Programme und Gruppenkonzepte einsetzt. Des Weiteren sollten in Zukunft die zugrundeliegenden neurobiologischen Veränderungen durch kognitives Training untersucht werden, um Rückschlüsse auf die Wirkungsweise zu erhalten und die Trainingsprogramme weiter verbessern zu können. Bisher ist beispielsweise nicht geklärt, ob KR zu einer Wiederherstellung kognitiver Funktionen führt, oder ob es lediglich zu einer Kompensation kommt. Denkbar wäre für die Zukunft auch die Kombination eines kognitiven Trainings mit repetitiver transkranieller Magnetstimulation oder Gleichstromstimulation, da es Hinweise gibt, dass diese Interventionen erfolgreich zur Reduktion kognitiver Beeinträchtigungen eingesetzt werden können (Kuo, Paulus, & Nitsche, 2014; Tortella et al. 2014). Auch die Methode Neurofeedback, die derzeit bei Personen mit ADHS untersucht wird, könnte eine Option für zukünftige Trainingsformen darstellen (Heinrich, Gevensleben, & Strehl, 2007; Monastra, 2005). Zudem gibt es Forschungsgruppen, die die Anwendung eines KR-Programms mit einem medikamentösen „Enhancer“ wie z.B. einem NMDA-Antagonisten kombinieren (Breitborde et al., 2014). Zukünftige Studien lassen demnach auf erfolgsversprechende Ergebnisse hoffen, um individualisierte Therapieoptionen im Bereich der kognitiven Störungen bei psychischen Erkrankungen zur Verfügung zu stellen.

## 7. Literaturverzeichnis

- Adler, C. M., DelBello, M. P., & Strakowski, S. M. (2006). Brain network dysfunction in bipolar disorder. *CNS Spectr*, *11*(4), 312-320; quiz 323-314.
- Alda, M. (1997). Bipolar disorder: from families to genes. *Can J Psychiatry*, *42*(4), 378-387.
- Altshuler, L., Tekell, J., Biswas, K., Kilbourne, A. M., Evans, D., Tang, D., & Bauer, M. S. (2007). Executive function and employment status among veterans with bipolar disorder. *Psychiatr Serv*, *58*(11), 1441-1447. doi: 10.1176/appi.ps.58.11.1441
- Altshuler, L. L., Ventura, J., van Gorp, W. G., Green, M. F., Theberge, D. C., & Mintz, J. (2004). Neurocognitive function in clinically stable men with bipolar I disorder or schizophrenia and normal control subjects. *Biol Psychiatry*, *56*(8), 560-569. doi: 10.1016/j.biopsych.2004.08.002
- Amado-Bocara, I., Gougoulis, N., Poirier Littre, M. F., Galinowski, A., & Loo, H. (1995). Effects of antidepressants on cognitive functions: a review. *Neurosci Biobehav Rev*, *19*(3), 479-493.
- Aminoff, S. R., Hellvin, T., Lagerberg, T. V., Berg, A. O., Andreassen, O. A., & Melle, I. (2013). Neurocognitive features in subgroups of bipolar disorder. *Bipolar Disord*, *15*(3), 272-283. doi: 10.1111/bdi.12061
- Anaya, C., Martinez Aran, A., Ayuso-Mateos, J. L., Wykes, T., Vieta, E., & Scott, J. (2012). A systematic review of cognitive remediation for schizo-affective and affective disorders. *J Affect Disord*, *142*(1-3), 13-21. doi: 10.1016/j.jad.2012.04.020
- Ancin, I., Cabranes, J. A., Santos, J. L., Sanchez-Morla, E., & Barabash, A. (2013). Executive deficits: a continuum schizophrenia-bipolar disorder or specific to schizophrenia? *J Psychiatr Res*, *47*(11), 1564-1571. doi: 10.1016/j.jpsychires.2013.07.008
- Angermeyer, M. C., Kilian, R., Matschinger, H. (2000). *Handbuch für die deutschsprachige Version de WHO Instrumente zur Erfassung der Lebensqualität (WHOQOL-100 und WHOQOL-BREF)*. Göttingen: Hogrefe Verlag.
- APA. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: Dsm-5*. Washington DC: American Psychiatric Association.
- Arts, B., Jabben, N., Krabbendam, L., & van Os, J. (2008). Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives. *Psychol Med*, *38*(6), 771-785. doi: 10.1017/S0033291707001675
- Arts, B., Jabben, N., Krabbendam, L., & van Os, J. (2011). A 2-year naturalistic study on cognitive functioning in bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand*, *123*(3), 190-205. doi: 10.1111/j.1600-0447.2010.01601.x
- Aschenbrenner, S., Tucha, O., Lange K. W. (2000). *Regensburger Wortflüssigkeitstest. Handanweisung*. Göttingen: Hogrefe Verlag.
- Austin, M. P., Mitchell, P., Wilhelm, K., Parker, G., Hickie, I., Brodaty, H., . . . Hadzi-Pavlovic, D. (1999). Cognitive function in depression: a distinct pattern of frontal impairment in melancholia? *Psychol Med*, *29*(1), 73-85.
- Baddeley, A. D., Hitch, G. J. (1974). *Working memory* (Vol. 8). New York: Academic Press.
- Balanza-Martinez, V., Rubio, C., Selva-Vera, G., Martinez-Aran, A., Sanchez-Moreno, J., Salazar-Fraile, J., . . . Tabares-Seisdedos, R. (2008). Neurocognitive endophenotypes (endophenocognitypes) from studies of relatives of bipolar disorder subjects: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*, *32*(8), 1426-1438. doi: 10.1016/j.neubiorev.2008.05.019
- Basso, M. R., Lowery, N., Neel, J., Purdie, R., & Bornstein, R. A. (2002). Neuropsychological impairment among manic, depressed, and mixed-episode inpatients with bipolar disorder. *Neuropsychology*, *16*(1), 84-91.

- Bearden, C. E., Shih, V. H., Green, M. F., Gitlin, M., Sokolski, K. N., Levander, E., . . . Altshuler, L. L. (2011). The impact of neurocognitive impairment on occupational recovery of clinically stable patients with bipolar disorder: a prospective study. *Bipolar Disord*, *13*(4), 323-333. doi: 10.1111/j.1399-5618.2011.00928.x
- Beblo, T., & Exner, C. (2010). [Regarding the search for a specific neuropsychological profile in depression: limits and perspectives]. *Neuropsychiatr*, *24*(4), 234-242.
- Beblo, T., Kunz, M., Brokate, B., Scheurich, A., Weber, B., Albert, A., Richter, P., Lautenbacher, S. (2010). Entwicklung eines Fragebogens zur subjektiven Einschätzung der geistigen Leistungsfähigkeit (FLei) bei Patienten mit psychischen Störungen. *Zeitschrift für Neuropsychologie*, *21*, 143-151.
- Beck, A. T., Steer, R. A., Ball, R., & Ranieri, W. (1996). Comparison of Beck Depression Inventories - IA and -II in psychiatric outpatients. *J Pers Assess*, *67*(3), 588-597. doi: 10.1207/s15327752jpa6703\_13
- Ben-Yishay, Y., & Diller, L. (1993). Cognitive remediation in traumatic brain injury: update and issues. *Arch Phys Med Rehabil*, *74*(2), 204-213.
- Benabarre, A., Vieta, E., Martinez-Aran, A., Garcia-Garcia, M., Martin, F., Lomena, F., . . . Valdes, M. (2005). Neuropsychological disturbances and cerebral blood flow in bipolar disorder. *Aust N Z J Psychiatry*, *39*(4), 227-234. doi: 10.1111/j.1440-1614.2004.01558.x
- Benazzi, F. (2001). Prevalence and clinical correlates of residual depressive symptoms in bipolar II disorder. *Psychother Psychosom*, *70*(5), 232-238. doi: 56260
- Bernardi, S., Cortese, S., Solanto, M., Hollander, E., & Pallanti, S. (2010). Bipolar disorder and comorbid attention deficit hyperactivity disorder. A distinct clinical phenotype? Clinical characteristics and temperamental traits. *World J Biol Psychiatry*, *11*(4), 656-666. doi: 10.3109/15622971003653238
- Bernardin, F., Maheut-Bosser, A., & Paille, F. (2014). Cognitive impairments in alcohol-dependent subjects. *Front Psychiatry*, *5*, 78. doi: 10.3389/fpsy.2014.00078
- Biederman, J., Petty, C. R., Wozniak, J., Wilens, T. E., Fried, R., Doyle, A., . . . Faraone, S. V. (2011). Impact of executive function deficits in youth with bipolar I disorder: a controlled study. *Psychiatry Res*, *186*(1), 58-64. doi: 10.1016/j.psychres.2010.08.029
- Boland, E. M., & Alloy, L. B. (2013). Sleep disturbance and cognitive deficits in bipolar disorder: toward an integrated examination of disorder maintenance and functional impairment. *Clin Psychol Rev*, *33*(1), 33-44. doi: 10.1016/j.cpr.2012.10.001
- Bombin, I., Mayoral, M., Castro-Fornieles, J., Gonzalez-Pinto, A., de la Serna, E., Rapado-Castro, M., . . . Arango, C. (2013). Neuropsychological evidence for abnormal neurodevelopment associated with early-onset psychoses. *Psychol Med*, *43*(4), 757-768. doi: 10.1017/S0033291712001535
- Bonnin, C. M., Martinez-Aran, A., Torrent, C., Pacchiarotti, I., Rosa, A. R., Franco, C., . . . Vieta, E. (2010). Clinical and neurocognitive predictors of functional outcome in bipolar euthymic patients: a long-term, follow-up study. *J Affect Disord*, *121*(1-2), 156-160. doi: 10.1016/j.jad.2009.05.014
- Bonnin, C. M., Sanchez-Moreno, J., Martinez-Aran, A., Sole, B., Reinares, M., Rosa, A. R., . . . Torrent, C. (2012). Subthreshold symptoms in bipolar disorder: impact on neurocognition, quality of life and disability. *J Affect Disord*, *136*(3), 650-659. doi: 10.1016/j.jad.2011.10.012
- Bora, E. (2014). Developmental trajectory of cognitive impairment in bipolar disorder: Comparison with schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol*. doi: 10.1016/j.euroneuro.2014.09.007
- Bora, E., Yucel, M., & Pantelis, C. (2009). Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: a meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. *J Affect Disord*, *113*(1-2), 1-20. doi: 10.1016/j.jad.2008.06.009

- 
- Bora, E., Yucel, M., & Pantelis, C. (2010). Cognitive impairment in affective psychoses: a meta-analysis. *Schizophr Bull*, *36*(1), 112-125. doi: 10.1093/schbul/sbp093
- Bora, E., Yucel, M., Pantelis, C., & Berk, M. (2011). Meta-analytic review of neurocognition in bipolar II disorder. *Acta Psychiatr Scand*, *123*(3), 165-174. doi: 10.1111/j.1600-0447.2010.01638.x
- Borkowska, A., & Rybakowski, J. K. (2001). Neuropsychological frontal lobe tests indicate that bipolar depressed patients are more impaired than unipolar. *Bipolar Disord*, *3*(2), 88-94.
- Bourne, C., Aydemir, O., Balanza-Martinez, V., Bora, E., Brissos, S., Cavanagh, J. T., . . . Goodwin, G. M. (2013). Neuropsychological testing of cognitive impairment in euthymic bipolar disorder: an individual patient data meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*, *128*(3), 149-162. doi: 10.1111/acps.12133
- Brandt, C. L., Eichele, T., Melle, I., Sundet, K., Server, A., Agartz, I., . . . Andreassen, O. A. (2014). Working memory networks and activation patterns in schizophrenia and bipolar disorder: comparison with healthy controls. *Br J Psychiatry*, *204*, 290-298. doi: 10.1192/bjp.bp.113.129254
- Braw, Y., Erez, G., Sela, T., Gvirts, H. Z., Hare, E. V., Bloch, Y., & Levkovitz, Y. (2013). A longitudinal study of cognition in asymptomatic and mildly symptomatic bipolar disorder patients. *Psychiatry Res*, *210*(3), 842-849. doi: 10.1016/j.psychres.2013.01.003
- Breitborde, N. J., Dawson, S. C., Woolverton, C., Dawley, D., Bell, E. K., Norman, K., . . . Moreno, F. (2014). A randomized controlled trial of cognitive remediation and d-cycloserine for individuals with bipolar disorder. *BMC Psychol*, *2*(1), 41. doi: 10.1186/s40359-014-0041-4
- Brill, S., Penagaluri, P., Roberts, R. J., Gao, Y., & El-Mallakh, R. S. (2011). Sleep disturbances in euthymic bipolar patients. *Ann Clin Psychiatry*, *23*(2), 113-116.
- Brissos, S., Dias, V. V., & Kapczinski, F. (2008). Cognitive performance and quality of life in bipolar disorder. *Can J Psychiatry*, *53*(8), 517-524.
- Brissos, S., Dias, V. V., Soeiro-de-Souza, M. G., Balanza-Martinez, V., & Kapczinski, F. (2011). The impact of a history of psychotic symptoms on cognitive function in euthymic bipolar patients: a comparison with schizophrenic patients and healthy controls. *Rev Bras Psiquiatr*, *33*(4), 353-361.
- Burdick, K. E., Braga, R. J., Nnadi, C. U., Shaya, Y., Stearns, W. H., & Malhotra, A. K. (2012). Placebo-controlled adjunctive trial of pramipexole in patients with bipolar disorder: targeting cognitive dysfunction. *J Clin Psychiatry*, *73*(1), 103-112. doi: 10.4088/JCP.11m07299
- Burdick, K. E., Endick, C. J., & Goldberg, J. F. (2005). Assessing cognitive deficits in bipolar disorder: are self-reports valid? *Psychiatry Res*, *136*(1), 43-50. doi: 10.1016/j.psychres.2004.12.009
- Burdick, K. E., Goldberg, J. F., & Harrow, M. (2010). Neurocognitive dysfunction and psychosocial outcome in patients with bipolar I disorder at 15-year follow-up. *Acta Psychiatr Scand*, *122*(6), 499-506. doi: 10.1111/j.1600-0447.2010.01590.x
- Carvalho, A. F., Dimellis, D., Gonda, X., Vieta, E., McLntyre, R. S., & Fountoulakis, K. N. (2014). Rapid cycling in bipolar disorder: a systematic review. *J Clin Psychiatry*, *75*(6), e578-586. doi: 10.4088/JCP.13r08905
- Cerullo, M. A., & Strakowski, S. M. (2007). The prevalence and significance of substance use disorders in bipolar type I and II disorder. *Subst Abuse Treat Prev Policy*, *2*, 29. doi: 10.1186/1747-597X-2-29
- Chance, B. (1991). Optical method. *Annu Rev Biophys Biophys Chem*, *20*, 1-28. doi: 10.1146/annurev.bb.20.060191.000245
- Chang, Y. H., Chen, S. L., Lee, S. Y., Hsu, Y. W., Wu, J. Y., Chen, S. H., . . . Lu, R. B. (2012). Neuropsychological functions in bipolar disorders I and II with and without comorbid alcohol dependence. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, *37*(2), 211-216. doi: 10.1016/j.pnpbp.2012.01.015

- 
- Chaves, O. C., Lombardo, L. E., Bearden, C. E., Woolsey, M. D., Martinez, D. M., Barrett, J. A., . . . Glahn, D. C. (2011). Association of clinical symptoms and neurocognitive performance in bipolar disorder: a longitudinal study. *Bipolar Disord*, *13*(1), 118-123. doi: 10.1111/j.1399-5618.2011.00888.x
- Chen, Y. W., & Dilsaver, S. C. (1995a). Comorbidity for obsessive-compulsive disorder in bipolar and unipolar disorders. *Psychiatry Res*, *59*(1-2), 57-64.
- Chen, Y. W., & Dilsaver, S. C. (1995b). Comorbidity of panic disorder in bipolar illness: evidence from the Epidemiologic Catchment Area Survey. *Am J Psychiatry*, *152*(2), 280-282.
- Chiesa, A., Mandelli, L., & Serretti, A. (2012). Mindfulness-based cognitive therapy versus psychoeducation for patients with major depression who did not achieve remission following antidepressant treatment: a preliminary analysis. *J Altern Complement Med*, *18*(8), 756-760. doi: 10.1089/acm.2011.0407
- Clark, L., & Goodwin, G. M. (2004). State- and trait-related deficits in sustained attention in bipolar disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, *254*(2), 61-68. doi: 10.1007/s00406-004-0460-y
- Clark, L., Iversen, S. D., & Goodwin, G. M. (2001). A neuropsychological investigation of prefrontal cortex involvement in acute mania. *Am J Psychiatry*, *158*(10), 1605-1611.
- Colom, F., & Vieta, E. (2009). The road to DSM-V. Bipolar disorder episode and course specifiers. *Psychopathology*, *42*(4), 209-218. doi: 10.1159/000218518
- Creswell, J. D., Way, B. M., Eisenberger, N. I., & Lieberman, M. D. (2007). Neural correlates of dispositional mindfulness during affect labeling. *Psychosom Med*, *69*(6), 560-565. doi: 10.1097/PSY.0b013e3180f6171f
- Croisile, B. (2011). *Unser Gedächtnis: Erinnern und Vergessen*. Darmstadt Primus Verlag.
- Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics, C. (2013). Identification of risk loci with shared effects on five major psychiatric disorders: a genome-wide analysis. *Lancet*, *381*(9875), 1371-1379. doi: 10.1016/S0140-6736(12)62129-1
- Daban, C., Mathieu, F., Raust, A., Cochet, B., Scott, J., Etain, B., . . . Bellivier, F. (2012). Is processing speed a valid cognitive endophenotype for bipolar disorder? *J Affect Disord*, *139*(1), 98-101. doi: 10.1016/j.jad.2012.02.028
- Davidson, M., Galderisi, S., Weiser, M., Werbeloff, N., Fleischhacker, W. W., Keefe, R. S., . . . Kahn, R. S. (2009). Cognitive effects of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: a randomized, open-label clinical trial (EUFEST). *Am J Psychiatry*, *166*(6), 675-682. doi: 10.1176/appi.ajp.2008.08060806
- Deckersbach, T., Nierenberg, A. A., Kessler, R., Lund, H. G., Ametrano, R. M., Sachs, G., . . . Dougherty, D. (2010). RESEARCH: Cognitive rehabilitation for bipolar disorder: An open trial for employed patients with residual depressive symptoms. *CNS Neurosci Ther*, *16*(5), 298-307. doi: 10.1111/j.1755-5949.2009.00110.x
- Delaloye, C., Moy, G., de Bilbao, F., Weber, K., Baudois, S., Haller, S., . . . Giannakopoulos, P. (2011). Longitudinal analysis of cognitive performances and structural brain changes in late-life bipolar disorder. *Int J Geriatr Psychiatry*, *26*(12), 1309-1318. doi: 10.1002/gps.2683
- Demyttenaere, K., & De Fruyt, J. (2003). Getting what you ask for: on the selectivity of depression rating scales. *Psychother Psychosom*, *72*(2), 61-70. doi: 68690
- Depp, C. A., Mausbach, B. T., Bowie, C., Wolyniec, P., Thornquist, M. H., Luke, J. R., . . . Patterson, T. L. (2012). Determinants of occupational and residential functioning in bipolar disorder. *J Affect Disord*, *136*(3), 812-818. doi: 10.1016/j.jad.2011.09.035
- Depp, C. A., Savla, G. N., Moore, D. J., Palmer, B. W., Stricker, J. L., Lebowitz, B. D., & Jeste, D. V. (2008). Short-term course of neuropsychological abilities in middle-aged and older adults with bipolar disorder. *Bipolar Disord*, *10*(6), 684-690. doi: 10.1111/j.1399-5618.2008.00601.x

- Dias, V. V., Balanza-Martinez, V., Soeiro-de-Souza, M. G., Moreno, R. A., Figueira, M. L., Machado-Vieira, R., & Vieta, E. (2012). Pharmacological approaches in bipolar disorders and the impact on cognition: a critical overview. *Acta Psychiatr Scand*, *126*(5), 315-331. doi: 10.1111/j.1600-0447.2012.01910.x
- Diniz, B. S., Machado-Vieira, R., & Forlenza, O. V. (2013). Lithium and neuroprotection: translational evidence and implications for the treatment of neuropsychiatric disorders. *Neuropsychiatr Dis Treat*, *9*, 493-500. doi: 10.2147/NDT.S33086
- Dittmann, S., Hennig-Fast, K., Gerber, S., Seemuller, F., Riedel, M., Emanuel Severus, W., . . . Grunze, H. C. (2008). Cognitive functioning in euthymic bipolar I and bipolar II patients. *Bipolar Disord*, *10*(8), 877-887. doi: 10.1111/j.1399-5618.2008.00640.x
- Domschke, K., & Reif, A. (2012). Behavioral genetics of affective and anxiety disorders. *Curr Top Behav Neurosci*, *12*, 463-502. doi: 10.1007/7854\_2011\_185
- Drummond, S. P., & Brown, G. G. (2001). The effects of total sleep deprivation on cerebral responses to cognitive performance. *Neuropsychopharmacology*, *25*(5 Suppl), S68-73. doi: 10.1016/S0893-133X(01)00325-6
- Durmer, J. S., & Dinges, D. F. (2005). Neurocognitive consequences of sleep deprivation. *Semin Neurol*, *25*(1), 117-129. doi: 10.1055/s-2005-867080
- Eisenberg, D. P., & Berman, K. F. (2010). Executive function, neural circuitry, and genetic mechanisms in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, *35*(1), 258-277. doi: 10.1038/npp.2009.111
- Elgamal, S., McKinnon, M. C., Ramakrishnan, K., Joffe, R. T., & MacQueen, G. (2007). Successful computer-assisted cognitive remediation therapy in patients with unipolar depression: a proof of principle study. *Psychol Med*, *37*(9), 1229-1238. doi: 10.1017/S0033291707001110
- Fakhry, H., El Ghonemy, S. H., & Salem, A. (2013). Cognitive functions and cognitive styles in young euthymic patients with bipolar I disorder. *J Affect Disord*, *151*(1), 369-377. doi: 10.1016/j.jad.2013.05.095
- Fleck, D. E., Shear, P. K., Madore, M., & Strakowski, S. M. (2008). Wisconsin Card Sorting Test performance in bipolar disorder: effects of mood state and early course. *Bipolar Disord*, *10*(4), 539-545. doi: 10.1111/j.1399-5618.2008.00582.x
- Fleck, D. E., Shear, P. K., Zimmerman, M. E., Getz, G. E., Corey, K. B., Jak, A., . . . Strakowski, S. M. (2003). Verbal memory in mania: effects of clinical state and task requirements. *Bipolar Disord*, *5*(5), 375-380.
- Fornaro, M., De Berardis, D., De Pasquale, C., Indelicato, L., Pollice, R., Valchera, A., . . . Oedegaard, K. J. (2015). Prevalence and clinical features associated to bipolar disorder-migraine comorbidity: a systematic review. *Compr Psychiatry*, *56C*, 1-16. doi: 10.1016/j.comppsy.2014.09.020
- Friston, K. J., Holmes, A. P., Poline, J. B., Grasby, P. J., Williams, S. C., Frackowiak, R. S., & Turner, R. (1995). Analysis of fMRI time-series revisited. *Neuroimage*, *2*(1), 45-53. doi: 10.1006/nimg.1995.1007
- Funke, J., F., P.A. (2006). *Handbuch der Allgemeinen Psychologie- Kognition*. Göttingen: Hogrefe Verlag.
- Gallagher, P., Gray, J. M., Watson, S., Young, A. H., & Ferrier, I. N. (2014). Neurocognitive functioning in bipolar depression: a component structure analysis. *Psychol Med*, *44*(5), 961-974. doi: 10.1017/S0033291713001487
- Giglio, L. M., Andreatza, A. C., Andersen, M., Cereser, K. M., Walz, J. C., Sterz, L., & Kapczinski, F. (2009). Sleep in bipolar patients. *Sleep Breath*, *13*(2), 169-173. doi: 10.1007/s11325-008-0215-5
- Gilbert, E., & Marwaha, S. (2013). Predictors of employment in bipolar disorder: a systematic review. *J Affect Disord*, *145*(2), 156-164. doi: 10.1016/j.jad.2012.07.009

- 
- Gildengers, A. G., Mulsant, B. H., Begley, A., Mazumdar, S., Hyams, A. V., Reynolds Iii, C. F., . . . Butters, M. A. (2009). The longitudinal course of cognition in older adults with bipolar disorder. *Bipolar Disord*, *11*(7), 744-752. doi: 10.1111/j.1399-5618.2009.00739.x
- Glahn, D. C., Almasy, L., Barguil, M., Hare, E., Peralta, J. M., Kent, J. W., Jr., . . . Escamilla, M. A. (2010). Neurocognitive endophenotypes for bipolar disorder identified in multiplex multigenerational families. *Arch Gen Psychiatry*, *67*(2), 168-177. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2009.184
- Godard, J., Grondin, S., Baruch, P., & Lafleur, M. F. (2011). Psychosocial and neurocognitive profiles in depressed patients with major depressive disorder and bipolar disorder. *Psychiatry Res*, *190*(2-3), 244-252. doi: 10.1016/j.psychres.2011.06.014
- Goldberg, J. F., & Chengappa, K. N. (2009). Identifying and treating cognitive impairment in bipolar disorder. *Bipolar Disord*, *11 Suppl 2*, 123-137. doi: 10.1111/j.1399-5618.2009.00716.x
- Gomez, R. G., Fleming, S. H., Keller, J., Flores, B., Kenna, H., DeBattista, C., . . . Schatzberg, A. F. (2006). The neuropsychological profile of psychotic major depression and its relation to cortisol. *Biol Psychiatry*, *60*(5), 472-478. doi: 10.1016/j.biopsych.2005.11.010
- Goswami, U., Sharma, A., Varma, A., Gulrajani, C., Ferrier, I. N., Young, A. H., . . . Moore, P. B. (2009). The neurocognitive performance of drug-free and medicated euthymic bipolar patients do not differ. *Acta Psychiatr Scand*, *120*(6), 456-463. doi: 10.1111/j.1600-0447.2009.01390.x
- Gottesman, II, & Gould, T. D. (2003). The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry*, *160*(4), 636-645. doi: 10.1176/appi.ajp.160.4.636
- Grunze, A., Meisenzahl, E., & Grunze, H. (2013). [Neuroimaging of bipolar disorders]. *Fortschr Neurol Psychiatr*, *81 Suppl 1*, S17-21. doi: 10.1055/s-0033-1335378
- Ha, T. H., Chang, J. S., Oh, S. H., Kim, J. S., Cho, H. S., & Ha, K. (2014). Differential patterns of neuropsychological performance in the euthymic and depressive phases of bipolar disorders. *Psychiatry Clin Neurosci*, *68*(7), 515-523. doi: 10.1111/pcn.12158
- Hall, R. C. (1995). Global assessment of functioning. A modified scale. *Psychosomatics*, *36*(3), 267-275. doi: 10.1016/S0033-3182(95)71666-8
- Harvey, P. D., Wingo, A. P., Burdick, K. E., & Baldessarini, R. J. (2010). Cognition and disability in bipolar disorder: lessons from schizophrenia research. *Bipolar Disord*, *12*(4), 364-375. doi: 10.1111/j.1399-5618.2010.00831.x
- Hasler, G. (2006). Evaluating endophenotypes for psychiatric disorders. *Rev Bras Psiquiatr*, *28*(2), 91-92. doi: /S1516-44462006000200003
- Hautzinger, M. (2003). *Kognitive Verhaltenstherapie bei Depressionen: Behandlungsanleitungen und Materialien*. Weinheim: Beltz.
- Hegerl, U., Bottner, A. C., Holtschmidt-Taschner, B., Born, C., Seemuller, F., Scheunemann, W., . . . Angst, J. (2008). Onset of depressive episodes is faster in patients with bipolar versus unipolar depressive disorder: evidence from a retrospective comparative study. *J Clin Psychiatry*, *69*(7), 1075-1080.
- Heinrich, H., Gevensleben, H., & Strehl, U. (2007). Annotation: neurofeedback - train your brain to train behaviour. *J Child Psychol Psychiatry*, *48*(1), 3-16. doi: 10.1111/j.1469-7610.2006.01665.x
- Hellvin, T., Sundet, K., Simonsen, C., Aminoff, S. R., Lagerberg, T. V., Andreassen, O. A., & Melle, I. (2012). Neurocognitive functioning in patients recently diagnosed with bipolar disorder. *Bipolar Disord*, *14*(3), 227-238. doi: 10.1111/j.1399-5618.2012.01004.x
- Henry, C., & Etain, B. (2010). New ways to classify bipolar disorders: going from categorical groups to symptom clusters or dimensions. *Curr Psychiatry Rep*, *12*(6), 505-511. doi: 10.1007/s11920-010-0156-0

- 
- Huber, G. (2005). *Psychiatrie: Lehrbuch für Studium und Weiterbildung*. Stuttgart: Schattauer Verlag.
- Iosifescu, D. V. (2012). The relation between mood, cognition and psychosocial functioning in psychiatric disorders. *Eur Neuropsychopharmacol*, 22 Suppl 3, S499-504. doi: 10.1016/j.euroneuro.2012.08.002
- Iosifescu, D. V., Moore, C. M., Deckersbach, T., Tilley, C. A., Ostacher, M. J., Sachs, G. S., & Nierenberg, A. A. (2009). Galantamine-ER for cognitive dysfunction in bipolar disorder and correlation with hippocampal neuronal viability: a proof-of-concept study. *CNS Neurosci Ther*, 15(4), 309-319. doi: 10.1111/j.1755-5949.2009.00090.x
- IsHak, W. W., Brown, K., Aye, S. S., Kahloon, M., Mobaraki, S., & Hanna, R. (2012). Health-related quality of life in bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 14(1), 6-18. doi: 10.1111/j.1399-5618.2011.00969.x
- Iverson, G. L., Brooks, B. L., Langenecker, S. A., & Young, A. H. (2011). Identifying a cognitive impairment subgroup in adults with mood disorders. *J Affect Disord*, 132(3), 360-367. doi: 10.1016/j.jad.2011.03.001
- Jacobsen, F. M., & Comas-Diaz, L. (1999). Donepezil for psychotropic-induced memory loss. *J Clin Psychiatry*, 60(10), 698-704.
- Jamrozinski, K., Gruber, O., Kemmer, C., Falkai, P., & Scherk, H. (2009). Neurocognitive functions in euthymic bipolar patients. *Acta Psychiatr Scand*, 119(5), 365-374. doi: 10.1111/j.1600-0447.2008.01320.x
- Jasper, H. H. (1958). The ten-twenty electrode system of the International Federation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 10, 371-375.
- Jensen, A. R., & Rohwer, W. D., Jr. (1966). The Stroop color-word test: a review. *Acta Psychol (Amst)*, 25(1), 36-93.
- Keefe, R. S., Bilder, R. M., Davis, S. M., Harvey, P. D., Palmer, B. W., Gold, J. M., . . . Lieberman, J. A. (2007). Neurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia in the CATIE Trial. *Arch Gen Psychiatry*, 64(6), 633-647. doi: 10.1001/archpsyc.64.6.633
- Kieseppa, T., Tuulio-Henriksson, A., Haukka, J., Van Erp, T., Glahn, D., Cannon, T. D., . . . Lonnqvist, J. (2005). Memory and verbal learning functions in twins with bipolar-I disorder, and the role of information-processing speed. *Psychol Med*, 35(2), 205-215.
- Klassen, L. J., Katzman, M. A., & Chokka, P. (2010). Adult ADHD and its comorbidities, with a focus on bipolar disorder. *J Affect Disord*, 124(1-2), 1-8. doi: 10.1016/j.jad.2009.06.036
- Klimes-Dougan, B., Ronsaville, D., Wiggs, E. A., & Martinez, P. E. (2006). Neuropsychological functioning in adolescent children of mothers with a history of bipolar or major depressive disorders. *Biol Psychiatry*, 60(9), 957-965. doi: 10.1016/j.biopsych.2006.03.031
- Kraepelin, E. (1899). *Psychiatrie : ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte*. Leipzig: Verlag von Johann-Ambrosius Verlag.
- Kravariti, E., Schulze, K., Kane, F., Kalidindi, S., Bramon, E., Walshe, M., . . . Murray, R. M. (2009). Stroop-test interference in bipolar disorder. *Br J Psychiatry*, 194(3), 285-286. doi: 10.1192/bjp.bp.108.052639
- Kronmuller, K. T., Backenstrass, M., Kocherscheidt, K., Hunt, A., Fiedler, P., & Mundt, C. (2005). Dimensions of the Typus melancholicus personality type. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 255(5), 341-349. doi: 10.1007/s00406-005-0572-z
- Kumar, C. T., & Frangou, S. (2010). Clinical implications of cognitive function in bipolar disorder. *Ther Adv Chronic Dis*, 1(3), 85-93. doi: 10.1177/2040622310374678

- 
- Kuo, M. F., Paulus, W., & Nitsche, M. A. (2014). Therapeutic effects of non-invasive brain stimulation with direct currents (tDCS) in neuropsychiatric diseases. *Neuroimage*, *85 Pt 3*, 948-960. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.05.117
- Kurtz, M. M., & Gerraty, R. T. (2009). A meta-analytic investigation of neurocognitive deficits in bipolar illness: profile and effects of clinical state. *Neuropsychology*, *23*(5), 551-562. doi: 10.1037/a0016277
- Lahr, D., Beblo, T., & Hartje, W. (2007). Cognitive performance and subjective complaints before and after remission of major depression. *Cogn Neuropsychiatry*, *12*(1), 25-45. doi: 10.1080/13546800600714791
- Lange, K. W., Tucha, O. (2010). *Neurorehabilitation*. Heidelberg: Springer Verlag.
- Lehrl, S., Triebig, G., & Fischer, B. (1995). Multiple choice vocabulary test MWT as a valid and short test to estimate premorbid intelligence. *Acta Neurol Scand*, *91*(5), 335-345.
- Levy, B. (2013). Autonomic nervous system arousal and cognitive functioning in bipolar disorder. *Bipolar Disord*, *15*(1), 70-79. doi: 10.1111/bdi.12028
- Levy, B., Manove, E., & Weiss, R. D. (2012). Recovery of cognitive functioning in patients with co-occurring bipolar disorder and alcohol dependence during early remission from an acute mood episode. *Ann Clin Psychiatry*, *24*(2), 143-154.
- Levy, B., Medina, A. M., & Weiss, R. D. (2013). Cognitive and psychosocial functioning in bipolar disorder with and without psychosis during early remission from an acute mood episode: a comparative longitudinal study. *Compr Psychiatry*, *54*(6), 618-626. doi: 10.1016/j.comppsy.2012.12.018
- Lewandowski, K. E., Cohen, B. M., & Ongur, D. (2011). Evolution of neuropsychological dysfunction during the course of schizophrenia and bipolar disorder. *Psychol Med*, *41*(2), 225-241. doi: 10.1017/S0033291710001042
- Linden, M., Baron, S., Muschalla, B. (2009). *Mini-ICF-Rating für Aktivitäts- und Partizipationsstörungen bei psychiatrischen Erkrankungen (Mini-ICF-APP)*. Bern: Verlag Hans Huber , Hogrefe AG.
- Logan, L. (2013). The problem with how to treat bipolar disorder. from New York Times Magazine [http://www.nytimes.com/2013/04/28/magazine/the-problem-with-how-we-treat-bipolar-disorder.html?pagewanted=all&\\_r=0](http://www.nytimes.com/2013/04/28/magazine/the-problem-with-how-we-treat-bipolar-disorder.html?pagewanted=all&_r=0)
- Logothetis, N. K., & Wandell, B. A. (2004). Interpreting the BOLD signal. *Annu Rev Physiol*, *66*, 735-769. doi: 10.1146/annurev.physiol.66.082602.092845
- Lopez-Jaramillo, C., Lopera-Vasquez, J., Gallo, A., Ospina-Duque, J., Bell, V., Torrent, C., . . . Vieta, E. (2010). Effects of recurrence on the cognitive performance of patients with bipolar I disorder: implications for relapse prevention and treatment adherence. *Bipolar Disord*, *12*(5), 557-567. doi: 10.1111/j.1399-5618.2010.00835.x
- Low, N. C., Du Fort, G. G., & Cervantes, P. (2003). Prevalence, clinical correlates, and treatment of migraine in bipolar disorder. *Headache*, *43*(9), 940-949.
- Lupien, S. J., Maheu, F., Tu, M., Fiocco, A., & Schramek, T. E. (2007). The effects of stress and stress hormones on human cognition: Implications for the field of brain and cognition. *Brain Cogn*, *65*(3), 209-237. doi: 10.1016/j.bandc.2007.02.007
- Maciejewski, P. K., Prigerson, H. G., & Mazure, C. M. (2000). Self-efficacy as a mediator between stressful life events and depressive symptoms. Differences based on history of prior depression. *Br J Psychiatry*, *176*, 373-378.
- Malhi, G. S., Ivanovski, B., Hadzi-Pavlovic, D., Mitchell, P. B., Vieta, E., & Sachdev, P. (2007). Neuropsychological deficits and functional impairment in bipolar depression, hypomania and euthymia. *Bipolar Disord*, *9*(1-2), 114-125. doi: 10.1111/j.1399-5618.2007.00324.x

- 
- Manji, H. K., & Lenox, R. H. (2000). Signaling: cellular insights into the pathophysiology of bipolar disorder. *Biol Psychiatry*, *48*(6), 518-530.
- Mann-Wrobel, M. C., Carreno, J. T., & Dickinson, D. (2011). Meta-analysis of neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: an update and investigation of moderator variables. *Bipolar Disord*, *13*(4), 334-342. doi: 10.1111/j.1399-5618.2011.00935.x
- Marangell, L. B. (2004). The importance of subsyndromal symptoms in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*, *65 Suppl 10*, 24-27.
- Marazziti, D., Consoli, G., Picchetti, M., Carlini, M., & Faravelli, L. (2010). Cognitive impairment in major depression. *Eur J Pharmacol*, *626*(1), 83-86. doi: 10.1016/j.ejphar.2009.08.046
- Martinez-Aran, A., Torrent, C., Sole, B., Bonnin, C. M., Rosa, A. R., Sanchez-Moreno, J., & Vieta, E. (2011). Functional remediation for bipolar disorder. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*, *7*, 112-116. doi: 10.2174/1745017901107010112
- Martinez-Aran, A., Vieta, E., Colom, F., Torrent, C., Reinares, M., Goikolea, J. M., . . . Sanchez-Moreno, J. (2005). Do cognitive complaints in euthymic bipolar patients reflect objective cognitive impairment? *Psychother Psychosom*, *74*(5), 295-302. doi: 10.1159/000086320
- Martinez-Aran, A., Vieta, E., Reinares, M., Colom, F., Torrent, C., Sanchez-Moreno, J., . . . Salamero, M. (2004). Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. *Am J Psychiatry*, *161*(2), 262-270.
- Martinez-Aran, A., Vieta, E., Torrent, C., Sanchez-Moreno, J., Goikolea, J. M., Salamero, M., . . . Ayuso-Mateos, J. L. (2007). Functional outcome in bipolar disorder: the role of clinical and cognitive factors. *Bipolar Disord*, *9*(1-2), 103-113. doi: 10.1111/j.1399-5618.2007.00327.x
- Martino, D. J., Igoa, A., Marengo, E., Scapola, M., Ais, E. D., & Strejilevich, S. A. (2008). Cognitive and motor features in elderly people with bipolar disorder. *J Affect Disord*, *105*(1-3), 291-295. doi: 10.1016/j.jad.2007.05.014
- Martino, D. J., Strejilevich, S. A., Marengo, E., Igoa, A., Fassi, G., Teitelbaum, J., & Caravotta, P. (2013). Relationship between neurocognitive functioning and episode recurrences in bipolar disorder. *J Affect Disord*, *147*(1-3), 345-351. doi: 10.1016/j.jad.2012.11.037
- Martino, D. J., Strejilevich, S. A., Scapola, M., Igoa, A., Marengo, E., Ais, E. D., & Perinot, L. (2008). Heterogeneity in cognitive functioning among patients with bipolar disorder. *J Affect Disord*, *109*(1-2), 149-156. doi: 10.1016/j.jad.2007.12.232
- Maziade, M., Rouleau, N., Gingras, N., Boutin, P., Paradis, M. E., Jomphe, V., . . . Roy, M. A. (2009). Shared neurocognitive dysfunctions in young offspring at extreme risk for schizophrenia or bipolar disorder in eastern quebec multigenerational families. *Schizophr Bull*, *35*(5), 919-930. doi: 10.1093/schbul/sbn058
- McElroy, S. L., Altshuler, L. L., Suppes, T., Keck, P. E., Jr., Frye, M. A., Denicoff, K. D., . . . Post, R. M. (2001). Axis I psychiatric comorbidity and its relationship to historical illness variables in 288 patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry*, *158*(3), 420-426.
- McGrath, J., Scheldt, S., Welham, J., & Clair, A. (1997). Performance on tests sensitive to impaired executive ability in schizophrenia, mania and well controls: acute and subacute phases. *Schizophr Res*, *26*(2-3), 127-137.
- McGurk, S. R., Twamley, E. W., Sitzer, D. I., McHugo, G. J., & Mueser, K. T. (2007). A meta-analysis of cognitive remediation in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, *164*(12), 1791-1802. doi: 10.1176/appi.ajp.2007.07060906
- McKay, A. P., Tarbuck, A. F., Shapleske, J., & McKenna, P. J. (1995). Neuropsychological function in manic-depressive psychosis. Evidence for persistent deficits in patients with chronic, severe illness. *Br J Psychiatry*, *167*(1), 51-57.
- McKenna, B. S., & Eyler, L. T. (2012). Overlapping prefrontal systems involved in cognitive and emotional processing in euthymic bipolar disorder and following sleep deprivation: a review of

- functional neuroimaging studies. *Clin Psychol Rev*, 32(7), 650-663. doi: 10.1016/j.cpr.2012.07.003
- Medalia, A., Revheim, N., Herlands, T. (2009). *Cognitive Remediation for Psychological Disorders: Therapist guide*. New York: Oxford University Press.
- Merikangas, K. R., Akiskal, H. S., Angst, J., Greenberg, P. E., Hirschfeld, R. M., Petukhova, M., & Kessler, R. C. (2007). Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Arch Gen Psychiatry*, 64(5), 543-552. doi: 10.1001/archpsyc.64.5.543
- Meusel, L. A., Hall, G. B., Fougere, P., McKinnon, M. C., & MacQueen, G. M. (2013). Neural correlates of cognitive remediation in patients with mood disorders. *Psychiatry Res*, 214(2), 142-152. doi: 10.1016/j.psychres.2013.06.007
- Meyer, T. D., Hautzinger, M. (2013). *Bipolare Störungen: Ein Kognitiv-verhaltenstherapeutisches Behandlungsmanual*. Weinheim: Beltz Verlag.
- Millan, M. J., Agid, Y., Brune, M., Bullmore, E. T., Carter, C. S., Clayton, N. S., . . . Young, L. J. (2012). Cognitive dysfunction in psychiatric disorders: characteristics, causes and the quest for improved therapy. *Nat Rev Drug Discov*, 11(2), 141-168. doi: 10.1038/nrd3628
- Monastra, V. J. (2005). Overcoming the barriers to effective treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder: a neuro-educational approach. *Int J Psychophysiol*, 58(1), 71-80. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2005.03.010
- Mongini, F., Keller, R., Deregibus, A., Barbalonga, E., & Mongini, T. (2005). Frontal lobe dysfunction in patients with chronic migraine: a clinical-neuropsychological study. *Psychiatry Res*, 133(1), 101-106. doi: 10.1016/j.psychres.2003.12.028
- Montgomery, S. A., & Asberg, M. (1979). A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry*, 134, 382-389.
- Mora, E., Portella, M. J., Forcada, I., Vieta, E., & Mur, M. (2013). Persistence of cognitive impairment and its negative impact on psychosocial functioning in lithium-treated, euthymic bipolar patients: a 6-year follow-up study. *Psychol Med*, 43(6), 1187-1196. doi: 10.1017/S0033291712001948
- Morselli, P. L., Elgie, R., & Cesana, B. M. (2004). GAMIAN-Europe/BEAM survey II: cross-national analysis of unemployment, family history, treatment satisfaction and impact of the bipolar disorder on life style. *Bipolar Disord*, 6(6), 487-497. doi: 10.1111/j.1399-5618.2004.00160.x
- Muller-Oerlinghausen, B., Berghofer, A., & Bauer, M. (2002). Bipolar disorder. *Lancet*, 359(9302), 241-247. doi: 10.1016/S0140-6736(02)07450-0
- Murray, G., & Harvey, A. (2010). Circadian rhythms and sleep in bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 12(5), 459-472. doi: 10.1111/j.1399-5618.2010.00843.x
- Murray, R. M., & Lewis, S. W. (1987). Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder? *Br Med J (Clin Res Ed)*, 295(6600), 681-682.
- Naismith, S. L., Longley, W. A., Scott, E. M., & Hickie, I. B. (2007). Disability in major depression related to self-rated and objectively-measured cognitive deficits: a preliminary study. *BMC Psychiatry*, 7, 32. doi: 10.1186/1471-244X-7-32
- Naismith, S. L., Redoblado-Hodge, M. A., Lewis, S. J., Scott, E. M., & Hickie, I. B. (2010). Cognitive training in affective disorders improves memory: a preliminary study using the NEAR approach. *J Affect Disord*, 121(3), 258-262. doi: 10.1016/j.jad.2009.06.028
- Niemann, H., Sturm, W., Thöne-Otto A. I. T. & Wilmes, K. (2011). *Tower of London- Freiburger Version 21*. Mödling: Schuhfried GmbH.
- Niemann, H., Sturm, W., Thöne-Otto A. I. T., Wilmes, K. (2011). *California Verbal Learning Test, Version 21*. Mödling: Schuhfried GmbH.

- 
- Nierenberg, A. A., Miyahara, S., Spencer, T., Wisniewski, S. R., Otto, M. W., Simon, N., . . . Investigators, S.-B. (2005). Clinical and diagnostic implications of lifetime attention-deficit/hyperactivity disorder comorbidity in adults with bipolar disorder: data from the first 1000 STEP-BD participants. *Biol Psychiatry*, *57*(11), 1467-1473. doi: 10.1016/j.biopsych.2005.01.036
- Obrig, H., & Villringer, A. (2003). Beyond the visible--imaging the human brain with light. *J Cereb Blood Flow Metab*, *23*(1), 1-18.
- Olvet, D. M., Stearns, W. H., McLaughlin, D., Auther, A. M., Correll, C. U., & Cornblatt, B. A. (2010). Comparing clinical and neurocognitive features of the schizophrenia prodrome to the bipolar prodrome. *Schizophr Res*, *123*(1), 59-63. doi: 10.1016/j.schres.2010.07.005
- Osher, Y., Dobron, A., Belmaker, R. H., Bersudsky, Y., & Dwolatzky, T. (2011). Computerized testing of neurocognitive function in euthymic bipolar patients compared to those with mild cognitive impairment and cognitively healthy controls. *Psychother Psychosom*, *80*(5), 298-303. doi: 10.1159/000324508
- Palsson, E., Figueras, C., Johansson, A. G., Ekman, C. J., Hultman, B., Ostlind, J., & Landen, M. (2013). Neurocognitive function in bipolar disorder: a comparison between bipolar I and II disorder and matched controls. *BMC Psychiatry*, *13*, 165. doi: 10.1186/1471-244X-13-165
- Parboosing, R., Bao, Y., Shen, L., Schaefer, C. A., & Brown, A. S. (2013). Gestational influenza and bipolar disorder in adult offspring. *JAMA Psychiatry*, *70*(7), 677-685. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2013.896
- Penades, R., Boget, T., Lomena, F., Mateos, J. J., Catalan, R., Gasto, C., & Salamero, M. (2002). Could the hypofrontality pattern in schizophrenia be modified through neuropsychological rehabilitation? *Acta Psychiatr Scand*, *105*(3), 202-208.
- Pfennig, A., Bschor, T., Baghai, T., Braunig, P., Brieger, P., Falkai, P., . . . Bauer, M. (2012). [S3 guidelines on diagnostics and therapy of bipolar disorders: development process and essential recommendations]. *Nervenarzt*, *83*(5), 568-586. doi: 10.1007/s00115-011-3415-3
- Plichta, M. M., Herrmann, M. J., Baehne, C. G., Ehlis, A. C., Richter, M. M., Pauli, P., & Fallgatter, A. J. (2006). Event-related functional near-infrared spectroscopy (fNIRS): are the measurements reliable? *Neuroimage*, *31*(1), 116-124. doi: 10.1016/j.neuroimage.2005.12.008
- Powers, R. L., Russo, M., Mahon, K., Brand, J., Braga, R. J., Malhotra, A. K., & Burdick, K. E. (2013). Impulsivity in bipolar disorder: relationships with neurocognitive dysfunction and substance use history. *Bipolar Disord*, *15*(8), 876-884. doi: 10.1111/bdi.12124
- Preiss, M., Shatil, E., Cermakova, R., Cimermanova, D., & Ram, I. (2013). Personalized cognitive training in unipolar and bipolar disorder: a study of cognitive functioning. *Front Hum Neurosci*, *7*, 108. doi: 10.3389/fnhum.2013.00108
- Puhr, U., Wagner, M. (2011). *Interferenztest nach Stroop. Version 24- Rev. 1*. Mödling: Schuhfried GmbH.
- Raust, A., Daban, C., Cochet, B., Henry, C., Bellivier, F., & Scott, J. (2014). Neurocognitive performance as an endophenotype for bipolar disorder. *Front Biosci (Elite Ed)*, *6*, 89-103.
- Raz, A., & Buhle, J. (2006). Typologies of attentional networks. *Nat Rev Neurosci*, *7*(5), 367-379. doi: 10.1038/nrn1903
- Reid, L. M., & MacLullich, A. M. (2006). Subjective memory complaints and cognitive impairment in older people. *Dement Geriatr Cogn Disord*, *22*(5-6), 471-485. doi: 10.1159/000096295
- Rist, P. M., Kang, J. H., Buring, J. E., Glymour, M. M., Grodstein, F., & Kurth, T. (2012). Migraine and cognitive decline among women: prospective cohort study. *BMJ*, *345*, e5027. doi: 10.1136/bmj.e5027

- 
- Rubinsztein, J. S., Michael, A., Underwood, B. R., Tempest, M., & Sahakian, B. J. (2006). Impaired cognition and decision-making in bipolar depression but no 'affective bias' evident. *Psychol Med*, *36*(5), 629-639. doi: 10.1017/S0033291705006689
- Rucklidge, J. J. (2006). Impact of ADHD on the neurocognitive functioning of adolescents with bipolar disorder. *Biol Psychiatry*, *60*(9), 921-928. doi: 10.1016/j.biopsych.2006.03.067
- Ryan, K. A., Vederman, A. C., McFadden, E. M., Weldon, A. L., Kamali, M., Langenecker, S. A., & McInnis, M. G. (2012). Differential executive functioning performance by phase of bipolar disorder. *Bipolar Disord*, *14*(5), 527-536. doi: 10.1111/j.1399-5618.2012.01032.x
- Sanches, M., Keshavan, M. S., Brambilla, P., & Soares, J. C. (2008). Neurodevelopmental basis of bipolar disorder: a critical appraisal. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, *32*(7), 1617-1627. doi: 10.1016/j.pnpbp.2008.04.017
- Sax, K. W., Strakowski, S. M., Zimmerman, M. E., DelBello, M. P., Keck, P. E., Jr., & Hawkins, J. M. (1999). Frontosubcortical neuroanatomy and the continuous performance test in mania. *Am J Psychiatry*, *156*(1), 139-141.
- Scherer, P., Bauer, H., & Baum, K. (1997). Alternate finger tapping test in patients with migraine. *Acta Neurol Scand*, *96*(6), 392-396.
- Schwartz, J. E., Fennig, S., Tanenberg-Karant, M., Carlson, G., Craig, T., Galambos, N., . . . Bromet, E. J. (2000). Congruence of diagnoses 2 years after a first-admission diagnosis of psychosis. *Arch Gen Psychiatry*, *57*(6), 593-600.
- Scott, J. (2011). Clinical parameters of circadian rhythms in affective disorders. *Eur Neuropsychopharmacol*, *21 Suppl 4*, S671-675. doi: 10.1016/j.euroneuro.2011.07.006
- Sheehan, D. V., Lecrubier, Y., Sheehan, K. H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., . . . Dunbar, G. C. (1998). The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry*, *59 Suppl 20*, 22-33;quiz 34-57.
- Simonsen, C., Sundet, K., Vaskinn, A., Birkenaes, A. B., Engh, J. A., Faerden, A., . . . Andreassen, O. A. (2011). Neurocognitive dysfunction in bipolar and schizophrenia spectrum disorders depends on history of psychosis rather than diagnostic group. *Schizophr Bull*, *37*(1), 73-83. doi: 10.1093/schbul/sbp034
- Snyder, H. R. (2013). Major depressive disorder is associated with broad impairments on neuropsychological measures of executive function: a meta-analysis and review. *Psychol Bull*, *139*(1), 81-132. doi: 10.1037/a0028727
- Sole, B., Bonnin, C. M., Mayoral, M., Amann, B. L., Torres, I., Gonzalez-Pinto, A., . . . the, C. F. R. G. (2014). Functional remediation for patients with bipolar II disorder: Improvement of functioning and subsyndromal symptoms. *Eur Neuropsychopharmacol*. doi: 10.1016/j.euroneuro.2014.05.010
- Stewart, S. A. (2005). The effects of benzodiazepines on cognition. *J Clin Psychiatry*, *66 Suppl 2*, 9-13.
- Strakowski, S. M., Adler, C. M., Almeida, J., Altshuler, L. L., Blumberg, H. P., Chang, K. D., . . . Townsend, J. D. (2012). The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a consensus model. *Bipolar Disord*, *14*(4), 313-325. doi: 10.1111/j.1399-5618.2012.01022.x
- Strakowski, S. M., DelBello, M. P., Adler, C., Cecil, D. M., & Sax, K. W. (2000). Neuroimaging in bipolar disorder. *Bipolar Disord*, *2*(3 Pt 1), 148-164.
- Strangman, G., Boas, D. A., & Sutton, J. P. (2002). Non-invasive neuroimaging using near-infrared light. *Biol Psychiatry*, *52*(7), 679-693.
- Strejilevich, S. A., & Martino, D. J. (2013). Cognitive function in adulthood and elderly euthymic bipolar patients: a comparison to test models of cognitive evolution. *J Affect Disord*, *150*(3), 1188-1191. doi: 10.1016/j.jad.2013.05.012

- Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *J Exp Psychol*, *18*(6), 643-662.
- Strzelecki, D., Tabaszewska, A., Barszcz, Z., Jozefowicz, O., Kropiwnicki, P., & Rabe-Jablonska, J. (2013). A 10-week memantine treatment in bipolar depression: a case report. Focus on depressive symptomatology, cognitive parameters and quality of life. *Psychiatry Investig*, *10*(4), 421-424. doi: 10.4306/pi.2013.10.4.421
- Subramaniam, K., Luks, T. L., Fisher, M., Simpson, G. V., Nagarajan, S., & Vinogradov, S. (2012). Computerized cognitive training restores neural activity within the reality monitoring network in schizophrenia. *Neuron*, *73*(4), 842-853. doi: 10.1016/j.neuron.2011.12.024
- Suhr, J. A., & Seng, E. K. (2012). Neuropsychological functioning in migraine: clinical and research implications. *Cephalalgia*, *32*(1), 39-54. doi: 10.1177/0333102411430265
- Svanborg, P., & Asberg, M. (2001). A comparison between the Beck Depression Inventory (BDI) and the self-rating version of the Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS). *J Affect Disord*, *64*(2-3), 203-216.
- Swan, G. E., & Carmelli, D. (2002). Evidence for genetic mediation of executive control: a study of aging male twins. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*, *57*(2), P133-143.
- Swan, G. E., Reed, T., Jack, L. M., Miller, B. L., Markee, T., Wolf, P. A., . . . Carmelli, D. (1999). Differential genetic influence for components of memory in aging adult twins. *Arch Neurol*, *56*(9), 1127-1132.
- Swann, A. C., Pazzaglia, P., Nicholls, A., Dougherty, D. M., & Moeller, F. G. (2003). Impulsivity and phase of illness in bipolar disorder. *J Affect Disord*, *73*(1-2), 105-111.
- Sweeney, J. A., Kmiec, J. A., & Kupfer, D. J. (2000). Neuropsychologic impairments in bipolar and unipolar mood disorders on the CANTAB neurocognitive battery. *Biol Psychiatry*, *48*(7), 674-684.
- Sylvia, L. G., Dupuy, J. M., Ostacher, M. J., Cowperthwait, C. M., Hay, A. C., Sachs, G. S., . . . Perlis, R. H. (2012). Sleep disturbance in euthymic bipolar patients. *J Psychopharmacol*, *26*(8), 1108-1112. doi: 10.1177/0269881111421973
- Taylor Tavares, J. V., Clark, L., Cannon, D. M., Erickson, K., Drevets, W. C., & Sahakian, B. J. (2007). Distinct profiles of neurocognitive function in unmedicated unipolar depression and bipolar II depression. *Biol Psychiatry*, *62*(8), 917-924. doi: 10.1016/j.biopsych.2007.05.034
- Thompson, J. M., Gallagher, P., Hughes, J. H., Watson, S., Gray, J. M., Ferrier, I. N., & Young, A. H. (2005). Neurocognitive impairment in euthymic patients with bipolar affective disorder. *Br J Psychiatry*, *186*, 32-40. doi: 10.1192/bjp.186.1.32
- Thorsen, A. L., Johansson, K., & Loberg, E. M. (2014). Neurobiology of cognitive remediation therapy for schizophrenia: a systematic review. *Front Psychiatry*, *5*, 103. doi: 10.3389/fpsy.2014.00103
- Torrent, C., Bonnin Cdel, M., Martinez-Aran, A., Valle, J., Amann, B. L., Gonzalez-Pinto, A., . . . Vieta, E. (2013). Efficacy of functional remediation in bipolar disorder: a multicenter randomized controlled study. *Am J Psychiatry*, *170*(8), 852-859. doi: 10.1176/appi.ajp.2012.12070971
- Torrent, C., Martinez-Aran, A., Daban, C., Amann, B., Balanza-Martinez, V., del Mar Bonnin, C., . . . Vieta, E. (2011). Effects of atypical antipsychotics on neurocognition in euthymic bipolar patients. *Compr Psychiatry*, *52*(6), 613-622. doi: 10.1016/j.comppsy.2010.12.009
- Torrent, C., Martinez-Aran, A., Daban, C., Sanchez-Moreno, J., Comes, M., Goikolea, J. M., . . . Vieta, E. (2006). Cognitive impairment in bipolar II disorder. *Br J Psychiatry*, *189*, 254-259. doi: 10.1192/bjp.bp.105.017269
- Torrent, C., Martinez-Aran, A., del Mar Bonnin, C., Reinares, M., Daban, C., Sole, B., . . . Vieta, E. (2012). Long-term outcome of cognitive impairment in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*, *73*(7), e899-905. doi: 10.4088/JCP.11m07471

- 
- Torres, I. J., Boudreau, V. G., & Yatham, L. N. (2007). Neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand Suppl(434)*, 17-26. doi: 10.1111/j.1600-0447.2007.01055.x
- Torres, I. J., DeFreitas, V. G., DeFreitas, C. M., Kauer-Sant'Anna, M., Bond, D. J., Honer, W. G., . . . Yatham, L. N. (2010). Neurocognitive functioning in patients with bipolar I disorder recently recovered from a first manic episode. *J Clin Psychiatry*, *71*(9), 1234-1242. doi: 10.4088/JCP.08m04997yel
- Torres, I. J., Kozicky, J., Popuri, S., Bond, D. J., Honer, W. G., Lam, R. W., & Yatham, L. N. (2014). 12-month longitudinal cognitive functioning in patients recently diagnosed with bipolar disorder. *Bipolar Disord*, *16*(2), 159-171. doi: 10.1111/bdi.12154
- Tortella, G., Selingardi, P. M., Moreno, M. L., Veronezi, B. P., & Brunoni, A. R. (2014). Does non-invasive brain stimulation improve cognition in major depressive disorder? A systematic review. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, *13*(10), 1759-1769.
- Valenzuela, M., & Sachdev, P. (2009). Can cognitive exercise prevent the onset of dementia? Systematic review of randomized clinical trials with longitudinal follow-up. *Am J Geriatr Psychiatry*, *17*(3), 179-187. doi: 10.1097/JGP.0b013e3181953b57
- van der Werf-Eldering, M. J., Burger, H., Holthausen, E. A., Aleman, A., & Nolen, W. A. (2010). Cognitive functioning in patients with bipolar disorder: association with depressive symptoms and alcohol use. *PLoS One*, *5*(9). doi: 10.1371/journal.pone.0013032
- Vauth, R., Dietl, M., Stieglitz, R. D., & Olbrich, H. M. (2000). [Cognitive remediation. A new chance in rehabilitation of schizophrenic disorders?]. *Nervenarzt*, *71*(1), 19-29.
- Vieta, E., de Arce, R., Jimenez-Arriero, M. A., Rodriguez, A., Balanza, V., & Cobaleda, S. (2010). Detection of subclinical depression in bipolar disorder: a cross-sectional, 4-month prospective follow-up study at community mental health services (SIN-DEPRES). *J Clin Psychiatry*, *71*(11), 1465-1474. doi: 10.4088/JCP.09m05177gre
- Vieta, E., Sanchez-Moreno, J., Lahuerta, J., & Zaragoza, S. (2008). Subsyndromal depressive symptoms in patients with bipolar and unipolar disorder during clinical remission. *J Affect Disord*, *107*(1-3), 169-174. doi: 10.1016/j.jad.2007.08.007
- Vinogradov, S., Fisher, M., & de Villers-Sidani, E. (2012). Cognitive training for impaired neural systems in neuropsychiatric illness. *Neuropsychopharmacology*, *37*(1), 43-76. doi: 10.1038/npp.2011.251
- Vohringer, P. A., Barroilhet, S. A., Amerio, A., Reale, M. L., Alvear, K., Vergne, D., & Ghaemi, S. N. (2013). Cognitive impairment in bipolar disorder and schizophrenia: a systematic review. *Front Psychiatry*, *4*, 87. doi: 10.3389/fpsy.2013.00087
- Volkert, J., Kopf, J., Kazmaier, J., Glaser, F., Zierhut, K. C., Schiele, M. A., . . . Reif, A. (2014). Evidence for cognitive subgroups in bipolar disorder and the influence of subclinical depression and sleep disturbances. *Eur Neuropsychopharmacol*. doi: 10.1016/j.euroneuro.2014.07.017
- Watson, D., Clark, L. A., & Tellegen, A. (1988). Development and validation of brief measures of positive and negative affect: the PANAS scales. *J Pers Soc Psychol*, *54*(6), 1063-1070.
- Weinstock, L. M., & Miller, I. W. (2010). Psychosocial predictors of mood symptoms 1 year after acute phase treatment of bipolar I disorder. *Compr Psychiatry*, *51*(5), 497-503. doi: 10.1016/j.comppsy.2010.02.001
- Wessa, M., Kanske, P., & Linke, J. (2014). Bipolar disorder: a neural network perspective on a disorder of emotion and motivation. *Restor Neurol Neurosci*, *32*(1), 51-62. doi: 10.3233/RNN-139007
- WHO. (1992). *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: Clinical descriptions and diagnostic guidelines*. Geneva: World Health Organization.

- 
- Wittchen, H. U. (2000). Epidemiological research in mental disorders: lessons for the next decade of research--the NAPE Lecture 1999. *Nordic Association for Psychiatric Epidemiology. Acta Psychiatr Scand*, *101*(1), 2-10.
- Wolfe, J., Granholm, E., Butters, N., Saunders, E., & Janowsky, D. (1987). Verbal memory deficits associated with major affective disorders: a comparison of unipolar and bipolar patients. *J Affect Disord*, *13*(1), 83-92.
- Wu, H. I., Chang, Y. H., Lai, C. C., Wu, J. Y., Chen, S. L., Chu, C. H., . . . Lu, R. B. (2011). The effect of comorbid anxiety disorder on neuropsychological function in bipolar II disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, *35*(8), 1841-1845. doi: 10.1016/j.pnpbp.2011.07.013
- Wykes, T., Brammer, M., Mellers, J., Bray, P., Reeder, C., Williams, C., & Corner, J. (2002). Effects on the brain of a psychological treatment: cognitive remediation therapy: functional magnetic resonance imaging in schizophrenia. *Br J Psychiatry*, *181*, 144-152.
- Wykes, T., Huddy, V., Cellard, C., McGurk, S. R., & Czobor, P. (2011). A meta-analysis of cognitive remediation for schizophrenia: methodology and effect sizes. *Am J Psychiatry*, *168*(5), 472-485. doi: 10.1176/appi.ajp.2010.10060855
- Wykes, T., & Spaulding, W. D. (2011). Thinking about the future cognitive remediation therapy--what works and could we do better? *Schizophr Bull*, *37 Suppl 2*, S80-90. doi: 10.1093/schbul/sbr064
- Xu, G., Lin, K., Rao, D., Dang, Y., Ouyang, H., Guo, Y., . . . Chen, J. (2012). Neuropsychological performance in bipolar I, bipolar II and unipolar depression patients: a longitudinal, naturalistic study. *J Affect Disord*, *136*(3), 328-339. doi: 10.1016/j.jad.2011.11.029
- Yen, C. F., Cheng, C. P., Huang, C. F., Ko, C. H., Yen, J. Y., Chang, Y. P., & Chen, C. S. (2009). Relationship between psychosocial adjustment and executive function in patients with bipolar disorder and schizophrenia in remission: the mediating and moderating effects of insight. *Bipolar Disord*, *11*(2), 190-197. doi: 10.1111/j.1399-5618.2008.00650.x
- Young, R. C., Biggs, J. T., Ziegler, V. E., & Meyer, D. A. (1978). A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry*, *133*, 429-435.
- Zhao, Q., Ma, Y. T., Lui, S. S., Liu, W. H., Xu, T., Yu, X., . . . Chan, R. C. (2013). Neurological soft signs discriminate schizophrenia from major depression but not bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, *43*, 72-78. doi: 10.1016/j.pnpbp.2012.12.006
- Zimmermann, P. F., B. (2011). *Testbattery of Attentional Performance, Version 2.2*. Herzogenrath: Psytest.
- Zobel, A., & Maier, W. (2004). [Endophenotype--a new concept for biological characterization of psychiatric disorders]. *Nervenarzt*, *75*(3), 205-214. doi: 10.1007/s00115-003-1642-y

---

## 8. Anhang

**Anhang A:** Überblick über die eingesetzten Fragebögen und Testverfahren zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten.

**Anhang B:** Posthoc-Tests für die Unterschiede zwischen akut kranken bipolaren Patienten und den Kontrollpersonen zu T1 (Tabelle A1)

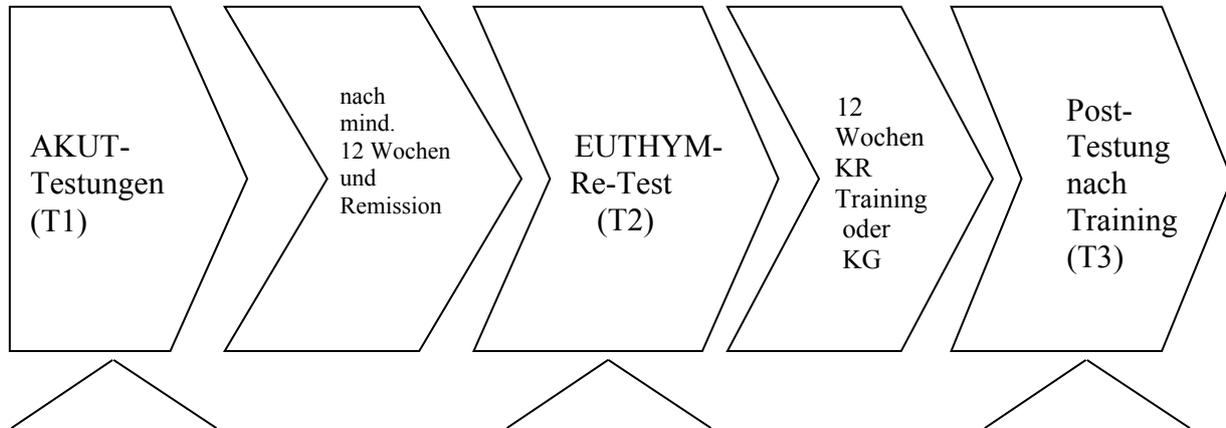
**Anhang C:** Neuropsychologische Unterschiede zwischen der bipolaren Trainings- und Kontrollgruppe (Prä-Post) (Tabelle A2 und A3)

**Anhang D:** Neuropsychologische Unterschiede zwischen der unipolaren und bipolaren Trainingsgruppe (Prä-Post) (Tabelle A4 und A5)

**Anhang E:** Post-Hoc Tests der CogShift-Aufgabe bei der bipolaren und unipolaren Trainingsgruppe und der bipolaren Kontrollgruppe (Prä-Post) und Ergebnisse der Varianzanalyse der Bildgebungsdaten (Tabelle A6, A7 und A8)

**Anhang F:** Manual des kognitiven Remediationsprogramms

**Anhang A:** Überblick über die eingesetzten Fragebögen und Testverfahren zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten. (Die Aufzählung der Tests entspricht der Reihenfolge der Tests bei den Untersuchungen.)



Erfassung von demographischen und krankheitsrelevanten Variablen	Erfassung von demographischen und krankheitsrelevanten Variablen	----
Erfassung affektive Symptomatik: BDI-II, MADRS, YMRS	Erfassung affektive Symptomatik: BDI-II, MADRS, YMRS	Erfassung affektive Symptomatik: BDI-II, MADRS, YMRS
	Erfassung psychosoziales Funktionsniveau: GAF-Skala, Mini-ICF-App	Erfassung psychosoziales Funktionsniveau: GAF-Skala, Mini-ICF-App
Schätzung Intelligenzniveau: MWT-B	Schätzung Intelligenzniveau: MWT-B	----
Erfassung momentanes Befinden: PANAS	Erfassung momentanes Befinden: PANAS	Erfassung momentanes Befinden: PANAS
TAP: geteilte Aufmerksamkeit	TAP: geteilte Aufmerksamkeit	TAP: geteilte Aufmerksamkeit
TAP: Arbeitsgedächtnis	TAP: Arbeitsgedächtnis	TAP: Arbeitsgedächtnis
TAP: Flexibilität	TAP: Flexibilität	TAP: Flexibilität
RWT (S-Worte)	RWT (P-Worte)	RWT (M-Worte)
Pause (5-10 min)	Pause (5-10 min)	Pause (5-10 min)
CVLT (S1) Lernen und Abruf	CVLT (S2) Lernen und Abruf	CVLT (S3) Lernen und Abruf
Stroop-Test (S7)	Stroop-Test (S7)	Stroop-Test (S7)
TOL (1)	TOL (2)	TOL (3)
CVLT (S1) Abruf	CVLT (S2) Abruf	CVLT (S3) Abruf
----	Fragebögen zu Lebensqualität und subjektiver kognitiver Leistungsfähigkeit: WHOQOL-BREF und FLEI	Fragebögen zu Lebensqualität und subjektiver kognitiver Leistungsfähigkeit: WHOQOL-BREF und FLEI

**Anhang B:** Posthoc-Tests für die Unterschiede zwischen akut kranken bipolaren Patienten und den Kontrollpersonen zu T1

*Tabelle A1. Unterschiede zwischen akut kranken bipolaren Patienten und Kontrollen zu T1*

	<b>Mann-Whitney-U Test</b>	<b>p Wert</b>
<b>Depressive vs. Manische BP</b>		
Stroop RT Lesen	293.1	.400
Stroop RT Benennen	257	.104
Geteilte Aufmerksamkeit (Auslassungen)	292	.380
CVLT (Lernsumme)	305.5	.436
CVLT (Abruf kurzfristig)	341.5	.881
CVLT (Abruf langfristig)	324	.646
Wortflüssigkeit	265	.136
Arbeitsgedächtnis(Auslassungen)	261.5	.118
Kognitive Flexibilität (Fehler)	277	.320
Stroop Interferenz Lesen	292	.390
Stroop Interferenz Benennen	222	<b>.035*</b>
Tower of London	280.5	.220
<b>Depressive vs. Kontrollen</b>		
Stroop RT Lesen	623.5	<b>.002**</b>
Stroop RT Benennen	536.5	<b>&lt;.000***</b>
Geteilte Aufmerksamkeit (Auslassungen)	784.5	<b>.055</b>
CVLT (Lernsumme)	1000	.905
CVLT (Abruf kurzfristig)	693.5	<b>.010**</b>
CVLT (Abruf langfristig)	765	<b>.045*</b>
Wortflüssigkeit	960	.486
Arbeitsgedächtnis(Auslassungen)	753.5	<b>.019**</b>
Kognitive Flexibilität (Fehler)	809	.253
Stroop Interferenz Lesen	622.5	<b>.002**</b>
Stroop Interferenz Benennen	1016	.975
Tower of London	891.5	.215
<b>Manische BP vs. Kontrollen</b>		
Stroop RT Lesen	428	<b>.056</b>
Stroop RT Benennen	481.5	.188
Geteilte Aufmerksamkeit (Auslassungen)	345	<b>.003**</b>
CVLT (Lernsumme)	467.5	.197
CVLT (Abruf kurzfristig)	421	.066
CVLT (Abruf langfristig)	392	<b>.030*</b>
Wortflüssigkeit	474	.160
Arbeitsgedächtnis(Auslassungen)	320.5	<b>.001**</b>
Kognitive Flexibilität (Fehler)	390.5	<b>.031*</b>
Stroop Interferenz Lesen	443	<b>.081</b>
Stroop Interferenz Benennen	303	<b>.016*</b>
Tower of London	376.5	<b>.012*</b>

BP= bipolare Patienten, CVLT= California Verbal Learning Test, RT= Reaktionszeiten

### Anhang C: Neuropsychologische Unterschiede zwischen der bipolaren Trainings- und Kontrollgruppe (Prä-Post)

Tabelle A2. Wilcoxon-U- Tests für die Unterschiede zwischen den Prä- und Post-Messungen bei der bipolaren Trainingsgruppe und der bipolaren Kontrollgruppe

Prä vs. Post-Testung	BP Trainingsgruppe		BP Kontrollgruppe	
	Wilcoxon-U Test	p Wert	Wilcoxon-U Test	p Wert
Stroop RT Lesen	-1.59	.112	-0.47	.635
Stroop RT Benennen	-1.14	.256	-0.29	.767
Geteilte Aufmerksamkeit (Auslassungen)	-1.84	<b>.065</b>	-0.86	.389
CVLT (Lernsumme)	-2.69	<b>.007**</b>	-1.75	<b>.080</b>
CVLT (Abruf kurzfristig)	-1.54	.123	-1.05	.293
CVLT (Abruf langfristig)	-2.83	<b>.005**</b>	-1.36	.176
Arbeitsgedächtnis(Auslassungen)	-2.03	<b>.043*</b>	-0.30	.762
Kognitive Flexibilität (Fehler)	-1.68	<b>.094</b>	-0.17	.864
Stroop Interferenz Lesen	-1.53	.125	-1.54	.123
Stroop Interferenz Benennen	-1.90	<b>.057</b>	-0.18	.859
Tower of London	-2.16	<b>.031*</b>	-0.57	.572

BP= bipolare Patienten, CVLT= California Verbal Learning Test, RT= Reaktionszeiten

Tabelle A3. Mann-Whitney-U- Tests für die Unterschiede zwischen der bipolaren Trainingsgruppe und der bipolaren Kontrollgruppe vor und nach dem Training

BP Trainings- vs. Kontrollgruppe	Prä-Testung		Post-Testung	
	Mann-Whitney-U Test	p Wert	Mann-Whitney-U Test	p Wert
Stroop RT Lesen	65.5	.452	70.0	.934
Stroop RT Benennen	76.5	.856	61.5	.559
Geteilte Aufmerksamkeit (Auslassungen)	64.5	.421	65.0	.452
CVLT (Lernsumme)	69.0	.586	46.5	.291
CVLT (Abruf kurzfristig)	77.0	.897	51.5	.452
CVLT (Abruf langfristig)	76.0	.856	59.5	.787
Arbeitsgedächtnis(Auslassungen)	56.0	.220	22.0	<b>.002**</b>
Kognitive Flexibilität (Fehler)	76.5	.856	39.0	<b>.048*</b>
Stroop Interferenz Lesen	39.5	<b>.031*</b>	57.5	.419
Stroop Interferenz Benennen	67.5	.517	43.5	.108
Tower of London	59.0	.286	26.5	<b>.008**</b>

BP= bipolare Patienten, CVLT= California Verbal Learning Test, RT= Reaktionszeiten

### Anhang D: Neuropsychologische Unterschiede zwischen der unipolaren und bipolaren Trainingsgruppe (Prä-Post)

Tabelle A4. Wilcoxon-U- Tests für die Unterschiede zwischen der Prä- und Post-Messungen bei der unipolaren Trainingsgruppe

Prä vs. Post-Testung	UP Trainingsgruppe	
	Wilcoxon- U Test	p Wert
Stroop RT Lesen	-2.03	<b>.043*</b>
Stroop RT Benennen	-1.86	<b>.063</b>
Geteilte Aufmerksamkeit (Auslassungen)	-1.20	.230
CVLT (Lernsumme)	-0.70	.481
CVLT (Abruf kurzfristig)	-0.57	.570
CVLT (Abruf langfristig)	-1.69	.091
Arbeitsgedächtnis(Auslassungen)	-2.39	<b>.017*</b>
Kognitive Flexibilität (Fehler)	-1.87	<b>.062</b>
Stroop Interferenz Lesen	-2.03	<b>.043*</b>
Stroop Interferenz Benennen	-1.52	.128
Tower of London	-2.21	<b>.027*</b>

UP= unipolare Patienten, CVLT= California Verbal Learning Test, RT= Reaktionszeiten

Tabelle A5. Mann-Whitney-U- Tests für die Unterschiede zwischen der bipolaren und unipolaren Trainingsgruppe vor und nach dem Training

	Prä-Testung		Post-Testung	
	Mann- Whitney- U Test	p Wert	Mann- Whitney-U Test	p Wert
<b>BP vs. UP Trainingsgruppe</b>				
Stroop RT Lesen	64.0	.677	59.0	.787
Stroop RT Benennen	69.0	.890	55.0	.610
Geteilte Aufmerksamkeit (Auslassungen)	66.0	.760	62.0	.598
CVLT (Lernsumme)	61.5	.559	47.0	.169
CVLT (Abruf kurzfristig)	56.0	.388	62.0	.598
CVLT (Abruf langfristig)	63.5	.637	65.0	.718
Arbeitsgedächtnis(Auslassungen)	50.5	.229	64.0	.861
Kognitive Flexibilität (Fehler)	53.0	.301	46.5	.184
Stroop Interferenz Lesen	28.0	<b>.012*</b>	33.5	<b>.062</b>
Stroop Interferenz Benennen	50.0	.229	49.0	.388
Tower of London	71.5	.978	45.5	.264

BP= bipolare Patienten, UP = unipolar depressive Patienten, CVLT= California Verbal Learning Test, RT= Reaktionszeiten

**Anhang E:** Post-Hoc Tests der CogShift-Aufgabe bei der bipolaren und unipolaren Trainingsgruppe und der bipolaren Kontrollgruppe (Prä-Post) und Ergebnisse der Varianzanalyse der Bildgebungsdaten

*Tabelle A6. Unterschiede zwischen den Prä- und Post-Messungen (CogShift- Reaktionszeiten und Fehlerzahlen) bei der bipolaren und unipolaren Trainingsgruppe und der bipolaren Kontrollgruppe*

	BP Trainingsgruppe		BP Kontrollgruppe		UP Trainingsgruppe	
	<i>t</i>	<i>p</i>	<i>t</i>	<i>p</i>	<i>t</i>	<i>p</i>
<b>Prä vs. Post-Testung</b>						
Reaktionszeit Shift	0.07	.946	0.86	.416	2.70	<b>.027*</b>
Reaktionszeit No-Shift	-0.86	.408	1.27	.246	2.32	<b>.049*</b>
	<i>Wilcoxon-U-Test</i>	<i>p</i>	<i>Wilcoxon-U-Test</i>	<i>p</i>	<i>Wilcoxon-U-Test</i>	<i>p</i>
Fehlerzahl Shift	-1.65	<b>.100</b>	-0.11	.914	-0.79	.429
Fehlerzahl No-Shift	-1.52	.129	-0.82	.414	-0.33	.739

*Tabelle A7. Unterschiede zwischen der bipolaren und unipolaren Trainingsgruppe und der bipolaren Trainings- und Kontrollgruppe in der CogShift- Aufgabe (Prä- Post)*

	BP Training vs. BP Kontrolle		BP Training vs. UP Training	
	<i>t</i>	<i>p</i>	<i>t</i>	<i>p</i>
Prä_Reaktionszeit Shift	-1.67	.300	-0.04	.970
Post_Reaktionszeit Shift	-0.35	.731	2.09	<b>.048*</b>
Prä_Reaktionszeit No-Shift	-0.68	.505	2.89	.776
Post_Reaktionszeit No-Shift	0.65	.521	2.05	<b>.054</b>
	Mann-Whitney-U-Test	<i>p</i>	Mann-Whitney-U-Test	<i>p</i>
Prä_Fehlerzahl Shift	38.0	.238	41.0	.179
Post_Fehlerzahl Shift	54.0	.920	47.0	.336
Prä_Fehlerzahl No-Shift	51.5	.764	49.5	.403
Post_Fehlerzahl No-Shift	50.0	.714	49.0	.403

*Tabelle A8. Ergebnisse der 2x2x2 Varianzanalyse im oxygenierten Hämoglobin während der CogShift-Aufgabe*

	BP Trainingsgruppe vs. BP Kontrollgruppe		UP Trainingsgruppe vs. BP Trainingsgruppe	
	<i>F</i> (1, 20)	<i>p</i>	<i>F</i> (1,20)	<i>p</i>
Zeit (Prä- Post)	1.14	.299	0.09	.191
Gruppe	0.18	.675	0.20	.656
Bedingung (shift vs. no-shift)	1.09	.310	0.71	.408
Zeit*Gruppe	0.10	.752	0.00	.966
Zeit*Bedingung	0.84	.370	0.00	.966
Gruppe*Bedingung	0.29	.595	0.09	.768
Zeit*Gruppe*Bedingung	0.85	.367	2.73	.114

**Anhang F:** Manual des kognitiven Remediationsprogramms

## Kognitiv-Skills-Gruppe

(12 Sitzungen à 90 Minuten)

**Index****Modul I:****Einführung in kognitive Skills und kognitives Training**

1. Kognitive Skills
2. Strategien kognitive Skills zu verbessern und persönlicher Lernstil

**Modul II:****Konzentration und Achtsamkeit**

3. Verbesserung der Konzentrationsfähigkeit
4. Achtsamkeit

**Modul III:****Gedächtnis**

5. Gedächtnismodell und externe Gedächtnishilfen
6. Strategien zur Verbesserung der Merkfähigkeit
7. Personengedächtnis
8. Zahlengedächtnis

**Modul IV:****Probleme lösen und Organisieren**

9. Logisches Denken
10. Planen und Organisieren

**Modul V:**

11. Effektive Kommunikation
12. Gesunde Lebensführung und Abschluss des Programms

**Modul I :****Einführung in kognitive Skills und kognitives Training****1. Kognitive Skills**Begrüßung und VorstellungVorstellungsrunde der TeilnehmerOrganisatorisches:

- Termin (wann, wo)
- Aufbau des Trainings

(Gruppensitzungen: 60 Minuten Skills + 30 Minuten Computertraining,  
Einzeltraining zu Hause 2x pro Woche 30 Minuten)

Einführung: *Was ist Kognition? (Denkfähigkeiten)*

## Karteikarten:

Jeder zieht eine Karteikarte und überlegt sich eine Beschreibung für diesen Begriff.  
Der Rest der Gruppe soll erraten, welcher kognitive Skill damit gemeint ist.

Arbeitsgedächtnis (Kurzzeitgedächtnis)	Aufmerksamkeit
Probleme lösen	Konzentration
Gedächtnis Zeitmanagement	
Planen	Multi-Tasking

Zu jedem Begriff sollen mehrere Beispiele gefunden werden, sodass alle TN eine Idee haben, wo man welche kognitiven Fähigkeiten benötigt.

*In welchen alltäglichen Situationen könnten Sie diese Skills benötigen?*  
Beispiele für Arbeitsstelle/ Studium etc.:

sich an den Arbeitsauftrag des Chefs erinnern (Gedächtnis), pünktlich da sein (Planen), in Besprechungen zuhören (Konzentration) usw.

Beispiele für selbstständiges Leben im Alltag:  
Rechnungen rechtzeitig bezahlen (Organisation), Einkaufen, damit der Kühlschrank nicht leer ist (Gedächtnis und Planen), Konzentration (sich z.B. beim Einkaufen nicht von dem ganzen Angebot ablenken lassen), Probleme lösen (z.B. was tun, wenn ein Lebensmittel nicht da ist) usw.

*Wer spürt von Ihnen Defizite in einem oder mehreren der erarbeiteten Bereiche?*

Wir treffen uns hier jede Woche für die nächsten 3 Monate, um unsere kognitiven Skills zu trainieren. So, wie man Sport treiben muss, um fit zu bleiben und Muskulatur aufzubauen, muss man Gehirntraining machen, um kognitiv fit zu werden.

Sammlung an der Flipchart:

Anliegen der Teilnehmer sammeln  
Wo liegen Defizite, was soll besser werden?

Einführung Computertraining

- Lernplan  
(6 Wochen für alle gleich, dann nach Leistungsstand individuelle Anpassung der Trainings an die jeweiligen Defizite)
- Inhalte der Patientenmappe durchgehen
- Scientific Brain Training (SBT) am Computer demonstrieren  
individuelle Login-Daten in der Mappe
- Jeder TN probiert SBT aus und gewinnt einen ersten Einblick

Hausaufgabe:

- Fragebogen „Bisherige Lernerfahrungen und Lernstil“
- Computerprogramm anschauen, sich vertraut machen und mindestens 3 Übungen (freie Auswahl) ausprobieren.

**Modul I:**  
**Einführung in kognitive Skills und kognitives Training**

## 2. Strategien kognitive Skills zu verbessern und persönlicher Lernstil

Begrüßung und Blitzlicht

*Wie kamen Sie mit dem Computerprogramm zurecht? Was halten Sie davon?*

Mögliche Probleme besprechen und Lernplan durchsprechen. Ab jetzt Übungen nach Lernplan durchführen.

Sammlung am Flipchart

*Es geht in den Gruppensitzungen um kognitive Skills, d.h. Strategien, um Konzentration, Gedächtnis und Denken zu verbessern/ erleichtern.*

*Was könnten gute Hilfsstrategien sein, um die eigenen Ziele für unser kognitives Training zu erreichen?*

Gedächtnis  
Kalender führen oder Alarm im Handy, um an die Gruppentermin zu erinnern;  
Trainingsprotokoll führen

Organisation  
nichts anderes während der Gruppe machen

Konzentration  
Schreibtisch aufräumen, eventuell Ohropax, um Ruhe bitten, gut lüften,  
Lichtverhältnisse, andere bitten ruhig zu sein

Probleme lösen  
Fragen stellen, in Ruhe überlegen

Nutzen des persönlichen Lernstils

Wir alle lernen und merken uns Information auf verschiedene Art und Weise.  
Beispiel: Manche lesen die Nachrichten gerne in der Zeitung, andere schauen die Tagesschau oder hören Radio.

*Was ist überhaupt ein Lernstil?*

„Individuelle Vorlieben Informationen aufzunehmen, zu verarbeiten, zu organisieren und zu lernen.“

Um beste Leistungen zu erreichen und effizient zu lernen/ üben, ist es wichtig, zu wissen, wie und wann man geistig fit ist. Was bei dem einen gut klappt, muss nicht bei Ihnen funktionieren. Es gibt nicht richtig oder falsch.

Fragebogen Lernstil einsammeln und besprechen. Eigene Erfahrungen mit Lernstil (aus Schule, Ausbildung...) berichten lassen.

Tageszeit:

Wann ist ihre beste Zeit? Wann sind sie ausgeruht und geistig fit?

Wie lange fühlen Sie sich aufmerksam? Ab wann brauchen Sie eine Pause?

Vielleicht an früher (Schulzeit) denken.

Sinneskanal:

lesen, hören, sehen oder (am besten) Kombination.

Organisationsstil:

erst groben Überblick schaffen, dann Details oder umgekehrt / erst mal ausprobieren oder genau planen usw.

Soziale Komponente:

sich etwas alleine beibringen und anlesen (unabhängig) oder sich Hilfe holen und erklären lassen / in der Gruppe lernen oder alleine

Umgebung:

beim Lernen bewegen oder ruhig sitzen

*Wie können Sie das im Alltag berücksichtigen?*

Hausaufgabe:

Arbeitsblatt „Strategien zur Verringerung von Ablenkbarkeit“ linke Spalt ausfüllen (Art der Ablenkung)

Computertraining:

2 Übungen für je 15 Minuten

(Transfer und Hilfsstrategien zur Lösung der Übungen in der Gruppe besprechen)

**Modul II:****Konzentration und Achtsamkeit****3. Verbesserung der Konzentrationsfähigkeit**Begrüßung und Blitzlicht

Wie hat das Computertraining geklappt?

Strategien zur Reduktion von Ablenkbarkeit

*Was behindert oft Aufmerksamkeitsprozesse?*

*Durch was lassen Sie sich leicht ablenken?*

*Was könnte helfen, die Gedanken besser zu sammeln?*

Arbeitsblatt:

*Was lenkt mich im Alltag oft ab? Was kann ich ändern, wie könnte ich damit in Zukunft umgehen?*

z.B. Telefonanrufe, Emails, Surfen im Internet, Beantworten von SMS, Radiohören, Fernsehen, Kinder, Grübeln, Hunger, Müdigkeit, etc.

Arbeitsblatt „Ideensammlung zur Verbesserung der Aufmerksamkeit“ austeilten

Hausaufgabe:

Arbeitsblatt Analyse Ablenkbarkeit vervollständigen

Computertraining:

2 Übungen für je 15 Minuten

(Transfer und Hilfsstrategien zur Lösung der Übungen in der Gruppe besprechen)

## **Modul II: Konzentration und Achtsamkeit**

### **4. Achtsamkeit**

#### Begrüßung und Blitzlicht

Wie hat das Computertraining geklappt?

Hausaufgabe: Strategien zur Verbesserung der Konzentrationsfähigkeit

Noch weitere Ideen?

#### Einführung Konzept Achtsamkeit

Erläuterung der Prinzipien, der Ziele und des Vorgehens bei Achtsamkeit

Informationsblätter zu Achtsamkeit ausgeben.

Achtsamkeitsübung: „Hören“

#### Hausaufgabe:

Informationsblatt Achtsamkeit durchlesen und Achtsamkeitsübung „Putzen“

#### Computertraining:

2 Übungen für je 15 Minuten

(Transfer und Hilfsstrategien zur Lösung der Übungen in der Gruppe besprechen)

## **Modul III: Gedächtnis**

### **5. Gedächtnismodell und externe Gedächtnishilfen**

#### Begrüßung und Blitzlicht

Wie hat das Computertraining geklappt?

Hausaufgabe: Achtsamkeitsübung „Putzen“

Was halten die TN davon? Auch sonst im Alltag ausprobiert, „achtsam“ zu sein?

#### Achtsamkeitsübung: „Atem zählen“

#### Einführung Gedächtnis

Grundlagen des Gedächtnis (Modell der Flip-Chart erarbeiten)

Informationsblatt ausgeben

Konsequenzen daraus ableiten: Wir müssen konzentriert sein, um Dinge überhaupt zu verarbeiten. Wir müssen Bedingungen schaffen, damit wir die Speicherung verbessern.

*Was könnte uns helfen, dass wir uns neue Dinge besser einprägen? (Flipchart und Arbeitsblatt „Wie bildet man Assoziationen?“)*

*- Wir merken uns Dinge besser, die emotional behaftet sind oder einen persönlichen Bezug zu uns haben. Ideen, wie man das einsetzen könnte?*

*- Wir merken uns Dinge besser, wenn wir verschiedene Sinneskanäle benutzen. Ideen?*

*- Zusammenhänge prägen sich besser ein wie Einzelinformationen. Ideen? (z.B. Geschichte ausdenken, statt einzelner Infos)*

*- Bildliche Vorstellungen können helfen, sich etwas zu merken. (z.B. Assoziationen zwischen Namen und Gesichtern „Herr Grau hat graue Haare“ oder verknüpfen von Namen mit persönlichen Infos)*

Hausaufgabe:

- Informationsblatt durchlesen
- Arbeitsblatt „externe Gedächtnishilfen“ durchschauen und ankreuzen, welche Hilfen bisher schon genutzt werden.
- Nachrichten anschauen und (mit Arbeitsblatt) im Anschluss erinnern, welche Themen berichtet wurden. Eventuell die heute besprochenen Strategien anwenden.
- Achtsamkeit im Alltag ausprobieren

Computertraining:

2 Übungen für je 15 Minuten

(Transfer und Hilfsstrategien zur Lösung der Übungen in der Gruppe besprechen)

**Modul III:  
Gedächtnis****6. Strategien zur Verbesserung der Merkfähigkeit**Begrüßung und Blitzlicht

Wie hat das Computertraining geklappt?

Hausaufgaben besprechen: Nachrichten aus dem Gedächtnis rekonstruieren

Welche Gedächtnisstrategien haben sie ausprobiert? Was ist hilfreich?

Achtsamkeitsübung: „Füße“Strategien verbales Gedächtnis (Verknüpfungen bilden)

Assoziationen und Verknüpfungen bilden, um sich Dinge besser zu merken (Arbeitsblatt). Strategien auf Flipchart ergänzen.

Verknüpfungstechnik ausprobieren anhand einer Übung: Einkaufsliste vorgeben und einprägen lassen. Am Ende der Sitzung abfragen!!!!

*Einkaufsliste: Kopfsalat, Joghurt, Batterien, Duschgel, Marmelade, frische Tulpen, Wiener Würstchen*

Hausaufgabe:

- Gedächtnisstrategie ausprobieren: Arbeitsblatt „3 Begriffe Assoziationen bilden“
- Achtsamkeit im Alltag: Achtsamkeitsübungen für zu Hause

Computertraining:

2 Übungen für je 15 Minuten

(Transfer und Hilfsstrategien zur Lösung der Übungen in der Gruppe besprechen)

**!!!! Am Ende: Abfrage Einkaufsliste**

### Modul III: Gedächtnis

#### 7. Personengedächtnis

##### Begrüßung und Blitzlicht

Wie hat das Computertraining geklappt?

Hausaufgaben besprechen: Gedächtnisstrategie Arbeitsblatt „3 Begriffe Assoziationen bilden“

Achtsamkeit ausprobiert? Wie klappt es?

Achtsamkeitsübung: „Auszeit- Hände vors Gesicht“

##### Strategien zur Verbesserung des Personengedächtnis

Auch hier gilt es, möglichst ausgefallene Verknüpfungen zu bilden.

Übung: „Herr Fuchs“

Arbeitsblatt zum Personengedächtnis

Übung: in einer Runde die Vor- und Nachnamen der Teilnehmer merken lassen (erarbeiten von Eselsbrücken)

##### Hausaufgabe:

- Ausprobieren sich Personen mit Namen zu merken und Strategien ausprobieren
- Achtsamkeit im Alltag: Ideensammlung Achtsamkeit im Alltag

##### Computertraining:

2 Übungen für je 15 Minuten

(Transfer und Hilfsstrategien zur Lösung der Übungen in der Gruppe besprechen)

### Modul III: Gedächtnis

#### 8. Zahlengedächtnis

##### Begrüßung und Blitzlicht

Abfrage der Namen (jeder bekommt einen Zettel und soll die Vor- und Nachnamen der Gruppenteilnehmer aufschreiben)

Wie hat das Computertraining geklappt?

Hausaufgaben besprechen: Personengedächtnis

Achtsamkeit ausprobiert? Wie klappt es?

Achtsamkeitsübung: „Zitronenübung“

##### Strategien zur Verbesserung des Zahlengedächtnisses

Ideen zum Zahlenmerken?

Welche Eselsbrücken benutzen Sie bisher schon?

Ideen für Eselsbrücken?

Beispiel: Telefonnummer merken:

2893 = Wenn zwei nicht Acht geben, sind sie in 9 Monaten zu dritt!

Zahlen werden an ihre sichtbare, feste Bedeutung angebunden (z.B. 3 = Musketiere, 7 = Zwerge usw.)

##### Hausaufgabe:

- Arbeitsblatt „Zahlenreihen merken“
- Achtsamkeit im Alltag

##### Computertraining:

2 Übungen für je 15 Minuten

(Transfer und Hilfsstrategien zur Lösung der Übungen in der Gruppe besprechen)

## Modul IV: Probleme lösen und Organisieren

### 9. Logisches Denken

#### Begrüßung und Blitzlicht

Wie hat das Computertraining geklappt?  
Hausaufgaben besprechen: Übung „Zahlenreihen merken“ besprechen

Achtsamkeit? Wie klappt es?  
Achtsamkeitsübung: „Schokolade“

#### Logisches Denken und Problemlösen

*Heute werden gemeinsam als Gruppe an einem logischen Problem arbeiten. Es scheint vielleicht zunächst recht schwer, aber es gibt Problemlösestrategien, die helfen werden, das Problem zu lösen.*

Übung „Problem 1: Lieblingsfarben“ austeilen und bearbeiten lassen.  
Währenddessen Schema ans Flipchart zeichnen.  
Übung nachbesprechen: Wie sind sie vorgegangen? Ist es schwer gefallen?

Gemeinsames Lösen des „Problems 2: Lieblings-Snacks“  
TN sollen untereinander diskutieren und Lösungsstrategien verbalisieren!

#### **Strategien:**

- Verbalisieren
- Aufmerksam alle Hinweise mit einbeziehen
- Etwas bildlich darstellen
- Informationen beachten, die Hinweise geben bzw. Dinge ausschließen lassen

#### Hausaufgabe:

- Problem 3: „Charlies Date“
- Achtsamkeit im Alltag

#### Computertraining:

2 Übungen für je 15 Minuten

## Modul IV: Probleme lösen und Organisieren

### 10. Planen und Organisieren

#### Begrüßung und Blitzlicht

Wie hat das Computertraining geklappt?

Achtsamkeit? Wie klappt es?

Hausaufgaben besprechen:  
Problem 3: „Charlies Date“ besprechen (To-Do-Liste für Charlie am Flipchart anfertigen)

**Reihenfolge und Prioritäten** festlegen (Diskussion der TN)  
(Im Grunde ist es egal, mit was er anfängt, Hauptsache er hat einen Plan, um alles zu schaffen.)

Wie kann er **sicherstellen**, dass alles erledigt ist?  
(Liste anfertigen, Multi-Tasking)

Was ist das **Wichtigste**, was Charlie erledigen sollte?  
(Diskussion über Prioritäten setzen und Zeitmanagement)

Achtsamkeitsübung: „Hier und Jetzt“ – Wie kann ich jetzt besser für mich sorgen?

#### Organisationsstrategien

*Waren Sie schon mal in einer ähnlichen Situation wie Charlie? Wie sind sie damit umgegangen? Z.B. in Schule oder Beruf... Gab es Situationen, die neu, anders oder herausfordernd waren?*

Gemeinsames Lösen von Problemen # 4: Thorsten und Katja

Organisationsstrategien für den Alltag sammeln  
(Flipchart und Übersicht ausgeben)

Organisieren, Ziele und Prioritäten setzen

*Nun wollen wir uns überlegen, wie man im täglichen Leben gut organisiert bleibt.*

*Oft muss man an vieles denken und viele Dinge unter einen Hut bringen.*

*Wie würden Sie vorgehen?*

*Man könnte versuchen, Prioritäten zu setzen:*

Hohe Priorität ----- muss heute erledigt werden

Mittlere Priorität ----- in ein paar Tagen / Woche

Niedrige Priorität ----- in einem Monat

*Jetzt werden alle Punkte danach bewertet.*

*Was machen wir, wenn alles hohe Priorität hat???*

Arbeitsblatt „Organisieren, Ziele und Prioritäten setzen“

Hausaufgabe:

Arbeitsblatt „Organisieren, Ziele und Prioritäten setzen“

Achtsamkeit im Alltag

Computertraining:

2 Übungen für je 15 Minuten

(Transfer und Hilfsstrategien zur Lösung der Übungen in der Gruppe besprechen)

**Modul V:****Kommunikation und gesunde Lebensführung****11. Effektive Kommunikation**Begrüßung und Blitzlicht

Wie hat das Computertraining geklappt?

Achtsamkeit? Wie klappt es?

Hausaufgaben besprechen: Arbeitsblatt „Organisieren, Ziele und Prioritäten setzen“

Transfer in den Alltag: Wann anwenden und welche Strategie liegt mir am besten?

Achtsamkeitsübung: KörperreiseEffektive Kommunikation

*Hat jemand von Ihnen Schwierigkeiten damit zuzuhören, wenn jemand anderes spricht?*

Was könnte helfen, bei einem Gespräch aufmerksam zu bleiben? (Flipchart)

Wortfindungsstörungen

Ideen sammeln, was man bei Wortfindungsstörungen tun kann (Flipchart)

Übersicht „Kleine Hilfen bei Wortfindungsstörungen“

Hausaufgabe:

In einem Gespräch und einer Fernsehsendung Strategien ausprobieren.

Achtsamkeit im Alltag

Computertraining:

2 Übungen für je 15 Minuten

(Transfer und Hilfsstrategien zur Lösung der Übungen in der Gruppe besprechen)

---

**Modul V:  
Kommunikation und gesunde Lebensführung****12. Gesunde Lebensführung und Abschluss**Begrüßung und Blitzlicht

Wie hat das Computertraining geklappt?

Achtsamkeit? Wie klappt es?

Hausaufgaben besprechen: Strategien für konzentrierte Gesprächsführung

Gesunder Lebensstil

*Wie und warum könnte ein gesunder Lebensstil helfen, die kognitiven Fähigkeiten zu stärken?*

- genügend Schlaf (nicht zu viel- nicht zu wenig)
- körperlich fit bleiben (Bewegung)- dann bleibt auch der Kopf fit
- Work-Life-Balance, Stressreduktion
- Ernährung + genug trinken

Übersicht „Gesunder Lebensstil“ durchsprechen

Feedback und Abschluss

Was hat Ihnen das Training gebracht? Wo sehen Sie Verbesserungen?

Wie wollen Sie weitermachen?

Haben Sie ihre Ziele erreicht?

Verabschiedung

und Terminvereinbarung für die Wiederholungsmessungen.

## Danksagung

Ich danke Prof. Dr. Andreas Reif für die hervorragende Betreuung und Unterstützung in den vergangenen Jahren, die freundschaftliche Arbeitsatmosphäre und die Bereitschaft alles möglich zu machen. Besonders bedanken will ich mich auch für die Möglichkeit eine klinische Studie durchzuführen und das Vertrauen und die Freiheit, die er mir während der gesamten Promotionszeit entgegen brachte, was maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beitrug.

Weiterhin möchte ich mich bei Prof. Paul Pauli und Prof. Jürgen Deckert für die wertvollen Ratschläge und die Unterstützung bedanken.

Ich möchte Dr. Julie Kopf danken, die mir bei allen wissenschaftlichen und statistischen Problemstellungen zur Seite stand, mich bei der nervenaufreibende Auswertung der fNIRS-Daten unterstützte und mir eine gute Freundin geworden ist.

Mein Dank gilt den Kollegen aus der Arbeitsgruppe und dem Großraumbüro für die gute Zusammenarbeit und die vielen schönen und lustigen Momente im Arbeitsalltag. Insbesondere danken möchte ich Miriam Schiele und Dr. Kathrin Zierhut, mit denen ich konstruktive Gespräche führen konnte, welche mich auf neue Ideen brachten und mir durch diverse Korrekturarbeiten sehr weitergeholfen haben. Schließlich möchte ich mich bei Dr. Sarah Kittel-Schneider und dem Team der Station 3 West für die Unterstützung bei der Rekrutierung der Patienten bedanken.

Besonders danken möchte ich auch meiner Schwester Ramona für die zeitnahe und sorgfältige Durchsicht und Korrektur dieser Arbeit. Mein Dank gilt auch Thomas, der nicht nur jegliche „Computerprobleme“ lösen konnte, sondern mir in stressigen Zeiten beistand, mich unterstützte und aufmunterte. Weiterhin danke ich der besten Freundin Dr. Agnes Gajewska, durch die die Mittagspause mit Latte und Brezel stets ein Highlight war und mir damit aus jedem Motivationsloch geholfen hat.

Bei der Graduate School of Life Science bedanke ich mich für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit. Zudem möchte ich der Firma Psytest danken, die mir die Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung für drei Jahre kostenlos zur Verfügung gestellt hat. Herzlichen Dank auch an die Firma Neurobic GmbH, die mir beim Erwerb der Lizenzen des Trainingsprogramms *Scientific Brain Training PRO* sehr entgegengekommen ist.

Zu guter Letzt gilt mein Dank allen Patienten und Kontrollpersonen, die sich so motiviert und interessiert an der Studie beteiligt haben.

---

## **Curriculum Vitae**

**Eidesstattliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich an Eides statt, die Dissertation „Identifikation kognitiver Subgruppen bei der bipolaren Störung und Evaluation eines kognitiven Remediationsprogramms.“ eigenständig, d. h. insbesondere selbständig und ohne Hilfe eines kommerziellen Promotionsberaters, angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Ich erkläre außerdem, dass die Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits in einem anderen Prüfungsverfahren vorgelegen hat.

---

Ort, Datum

Unterschrift