

3 Methodik

3.1 Studienteilnehmer

3.1.1 Auswahl der Patienten

An der Studie haben 21 Patienten beiderlei Geschlechts teilgenommen, die sich aus der ehemaligen Lithium-Katamnese der Psychiatrischen Klinik der Freien Universität Berlin rekrutierten. Alle Patienten befanden sich zur Zeit der Testung in Remission einer bipolar-afektiven Störung (n=18) bzw. einer rezidivierenden depressiven Störung (n=3) nach DSM-IV.

Die Einschlusskriterien waren:

- Alter 25-75 Jahre
- Stabile Remission einer bipolar-afektiven Störung bzw. rezidivierenden depressiven Störung
- Kontrollierte Lithiumeinnahme ≥ 3 Jahre, d.h. durch regelmäßige Spiegelkontrollen beobachtete Medikation
- Einverständniserklärung des Patienten

Die Ausschlusskriterien waren:

- Lithiumeinnahme < 3 Jahre
- Vorliegen einer anderen Achse I Störung, wie z.B. Abhängigkeit oder Schizophrenie
- Vorliegen einer neurologischen Erkrankung
- Akute oder schwere chronische Erkrankungen (stabile chronische Erkrankungen, wie ein eingestellter arterieller Hypertonus oder ein nicht-insulinpflichtiger Diabetes mellitus führten nicht zum Ausschluss)
- Einnahme weiterer Psychopharmaka
- Nichtdurchführbarkeit einer MRT-Untersuchung aufgrund von Metallimplantaten bzw. metallischen Gegenständen im Körper, Klaustrophobie, etc.

Das auswertbare Patientenkollektiv umfasste 21 Patienten, wovon 11 weiblichen und 10 männlichen Geschlechts waren. Der Altersmittelwert betrug $54,24 \pm 8,87$ Jahre, mit einem Minimum von 36 und einem Maximum von 68 Jahren. Obwohl sich alle Patienten in einer remittierten Phase ihrer Erkrankung befanden, zeigten sich Unterschiede innerhalb der Hamilton

Depressionsskala (HAMD, 21-Items) (Hamilton, 1960), welche einen Wert zwischen 3 und 11 annahm. Tabelle 1 zeigt zusammenfassend die soziodemographischen bzw. die klinischen Daten aller Patienten.

	Mittelwert \pm Standardabweichung	Minimum	Maximum
Ausbildungsjahre (Jahre)	14,45 \pm 2,93	9	19
Alter bei Erkrankungsbeginn	29,52 \pm 9,10	17	49
Episoden gesamt (n)	9,19 \pm 5,86	2	26
depressive Episoden (n)	6,09 \pm 5,56	0	20
manische Episoden (n)	2,76 \pm 2,81	0	11
gemischte Episoden (n)	0,33 \pm 0,97	0	4
rezidivfrei (Jahre)	12,05 \pm 6,09	3	23
Dauer der Lithiumeinnahme (Jahre)	15,52 \pm 6,87	3	30
durchschnittlicher Lithiumspiegel (mmol/l)	0,69 \pm 0,14	0,42	1,00
durchschnittlicher Hamiltonwert	5,86 \pm 2,39	3	11

Tab. 1: Deskription des untersuchten Patientenkollektivs

3.1.2 Auswahl der Probanden

Die nach Alter, Geschlecht und Bildungsjahren zugeordneten Probanden wurden über Aushänge in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Charité-Universitätsmedizin Berlin-Campus Benjamin Franklin, über Aushänge im Universitätsklinikum Benjamin Franklin oder aus dem Bekanntenkreis der beteiligten Untersucher rekrutiert. Es nahmen ebenfalls Probanden teil, die bereits an anderen Studien der Klinik mitwirkten.

Die Einschlusskriterien waren:

- Einverständniserklärung des teilnehmenden Probanden

Die Ausschlusskriterien waren:

- Anamnestisch erfassbare oder akute psychiatrische Erkrankungen
- Lithiumeinnahme oder Einnahme anderer Psychopharmaka
- Vorliegen einer neurologischen Erkrankung
- Akute oder schwere chronische Erkrankungen (ein eingestellter arterieller Hypertonus führte ebenfalls nicht zum Ausschluss)

- Deutliche subjektive kognitive Beeinträchtigungen
- Nichtdurchführbarkeit einer MRT-Untersuchung

Es wurden 19 Probanden ausgewählt, wobei 10 weiblichen und 9 männlichen Geschlechts waren. Der Altersmittelwert betrug $54,63 \pm 9,14$ Jahre mit einem minimalen Alter von 36 und einem maximalen Alter von 69 Jahren. Zum Vergleich der soziodemographischen Daten der Patienten und Probanden siehe Tabelle 2.

Alle Probanden erhielten nach Durchführung aller Studientestungen eine finanzielle Aufwandsentschädigung.

	Patienten (n=21)	Probanden (n=19)	p-Wert
Geschlecht			
männlich	10	9	
weiblich	11	10	
Alter (Mittelwert \pm Standardabweichung) (Minimum / Maximum)	$54,24 \pm 8,87$ 36 / 68	$54,63 \pm 9,14$ 36 / 69	0,89
Ausbildungsjahre (Mittelwert \pm Standardabweichung) (Minimum / Maximum)	$14,45 \pm 2,93$ 9 / 19	$14,39 \pm 2,39$ 11,5 / 19	0,95

Tab. 2: Vergleich der soziodemographischen Daten von Patienten und Probanden

3.1.3 Aufklärung und ethische Aspekte

Sowohl Patienten als auch Probanden wurden vom studienbetreuenden Oberarzt über Inhalt und Ziele der laufenden Studie informiert. Nachdem die Einwilligung über die Teilnahme schriftlich erfolgte, wurde mit den Untersuchungen des ersten Tages begonnen.

Die Ethikkommission der Freien Universität Berlin stufte alle im Folgenden näher beschriebenen Teiluntersuchungen der Studie als unbedenklich ein.

3.2 Studienablauf

3.2.1 Allgemeiner Verlauf

Nach Aufklärung und schriftlicher Teilnahmeeinwilligung durch den Patienten bzw. Probanden wurde mit den Untersuchungen begonnen. Alle Untersuchungen erfolgten an zwei Tagen in einem Zeitraum von einer Woche.

Am ersten Tag wurde die neuropsychologische Testung durchgeführt. Diese erfolgte in einem Untersuchungsraum des Labors für Klinische Psychophysiologie der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Charité-Universitätsmedizin Berlin. Zuvor wurde mithilfe der Hamilton Depressionsskala das Vorliegen einer Remission der manisch-depressiven bzw. rezidivierenden depressiven Erkrankung festgestellt. Alle Probanden unterzogen sich zusätzlich einer neurologischen Untersuchung.

In den darauf folgenden drei Tagen wurde die Speichelsammlung zur Bestimmung des Cortisolspiegels durchgeführt. Dies konnte bei allen Teilnehmern zu Hause erfolgen, was mit einem geringeren Aufwand verbunden war. Alle Speichelproben sollten zu vorgegebenen Zeitpunkten des Tages entnommen werden: direkt nach dem Aufwachen, 30 Minuten nach dem Aufwachen, um 11.00 Uhr, um 15.00 Uhr sowie um 21.00 Uhr. In geringem Umfang konnte von diesen Vorgaben abgewichen werden, wenn die Teilnehmer den tatsächlichen Zeitpunkt notierten.

Zum Abschluss des Untersuchungsprocedures erfolgte innerhalb einer Woche nach Aufnahme in die Studie eine Magnetresonanztomographie bzw. -spektroskopie (MRT bzw. MRS). Diese fand in der Physikalisch-Technischen Bundesanstalt in Berlin statt.

3.2.2 Neuropsychologische Testung zur Darstellung der Gedächtnisleistung

Die neuropsychologische Testung zur Erfassung der hippocampalen Gedächtnisleistung, der Aufmerksamkeit und des allgemeinen Intelligenzniveaus umfasste eine Batterie von sieben Einzeltests und dauerte ca. eine Stunde. Sie fand in einem standardisierten Testraum der Klinik, welcher ruhig sowie schalldicht isoliert war, statt.

3.2.2.1 Rivermead Behavioural Memory Test- Item Geschichte

Der Rivermead Behavioural Memory Test (RBMT) wurde entwickelt, um Funktionsstörungen des Gedächtnisses zu entdecken, die das tägliche Leben beeinflussen. Dieser Test umfasst elf Untertests, die Situationen des Alltags widerspiegeln sollen. Unsere Testbatterie beinhaltete nur ein Item- die Geschichte. Dabei wurde der Testperson ein kurzer Text von etwa sechs Zeilen langsam vorgelesen. Die Testperson wurde instruiert, aufmerksam zuzuhören sowie nach Beendigung des Vorlesens alle Informationen dieser Geschichte wiederzugeben (sofortige Wiedergabe). Nach etwa 20 Minuten, in denen der Teilnehmer durch weitere Tests der Batterie abgelenkt war, wurde er nochmals aufgefordert, diesen kurzen Text zu wiederholen (verzögerte Wiedergabe).

Die gesamte Geschichte ist in 21 Items unterteilt. Bei wörtlicher Wiedergabe bzw. bei engem Synonym wurde 1 Punkt vergeben, bei unvollständiger oder ähnlicher Wiedergabe bekam die Testperson $\frac{1}{2}$ Punkt, sodass der maximal erreichbare Rohpunktwert bei 21 lag. Ein Vergleich der Werte der sofortigen und der verzögerten Wiedergabe gibt Hinweise auf eine Beeinträchtigung des sekundären Gedächtnisses.

Innerhalb der durchgeführten Testbatterie wurde dieser Test ein zweites Mal dargeboten. Dabei wurde eine Parallelversion angewendet, die im Umfang und der Durchführung mit der ersten Version vergleichbar war. Aus beiden Tests wurde der Mittelwert berechnet und zum Vergleich herangezogen.

Mithilfe der RBMT-Geschichte wird die verbale, semantische Gedächtnisfunktion getestet bzw. das Kurzzeit- und das Langzeitgedächtnis untersucht (Wilson et al., 1992).

Für den Gesamttest ergibt sich eine Parallelfom-Reliabilität z.B. zwischen Version A und B von $r=.84$ (Screening-Wert) und $r=.86$ (standardisierter Profilwert). Zur Gültigkeitsüberprüfung wurden die Ergebnisse des RBMT mit der Leistung in anderen standardisierten Gedächtnistests korreliert und liegen für den Screeningwert zwischen $r=.22$ und $r=.60$ sowie für den Profilwert zwischen $r=.20$ und $r=.63$ (Wilson et al., 1992).

3.2.2.2 Rey-Osterrieth Complex Figure Test

Der Rey-Osterrieth Complex Figure Test stellt ein Testverfahren dar, dass neben einer Vielzahl unterschiedlicher Fähigkeiten, wie z.B. Planen, Organisieren, Problemlösen auch Gedächtnisfunktionen untersucht. Im Vordergrund stehen hierbei das non-verbale und räumliche Gedächtnis (Spreeen und Strauss, 1998).

Der Testperson wird ein weißes Blatt Papier vorgelegt. Sie wird aufgefordert, eine möglichst genaue Kopie einer gezeigten komplexen Figur zu erstellen (Copy). Beim Abzeichnen dieser Figur sollte eine Zeit von fünf Minuten nicht überschritten werden, wobei eine akkurate Zeichnung aber wichtiger war. Radieren war erlaubt. Nach einem Intervall von drei Minuten, in dem die Vorlage und auch die Kopie für die Testperson nicht mehr sichtbar war, wurde der Teilnehmer gebeten, aus dem Gedächtnis heraus die Figur ein zweites Mal aufzuzeichnen (3-Minute Recall). Hierbei bestand keine Zeitbegrenzung. Beim Kopieren der Figur wurde nicht darauf hingewiesen, dass demnächst eine Zeichnung aus dem Gedächtnis gefordert wird. Nach einem weiteren Intervall von 25 Minuten, in dem andere Aufgaben der Testbatterie gelöst wurden, wurde die Testperson wiederholt gebeten, die komplexe Figur zu memorieren bzw. so genau wie möglich zu zeichnen (Delayed Recall).

Die Copy-Aufgabe zeigt räumliche und organisatorische Fähigkeiten auf, wohingegen der 3-Minuten-Recall den Umfang der Informationscodierung beschreibt. Der Delayed-Recall gibt Hinweise auf das Ausmaß der Informationseinspeicherung bzw. Wiedergabe aus dem Gedächtnis (Spreeen und Strauss, 1998).

Für das Bewerten der Zeichnung wurde die Figur in 18 Elemente unterteilt. Zwei Punkte wurden verteilt, wenn ein Element korrekt und an der richtigen Stelle gezeichnet wurde. Ein Punkt wurde vergeben, wenn das Element zwar korrekt gezeichnet, aber an der falschen Stelle platziert war bzw. wenn es am richtigen Ort, aber inkomplett gezeichnet wurde. War die komplexe Figur dagegen falsch oder ungenau gezeichnet und schlecht platziert, konnte nur $\frac{1}{2}$ Punkt vergeben werden. Die höchste zu erreichende Punktzahl betrug somit 36.

Die strengen Kriterien zur Bepunktung der Figur zeigen eine hohe ($r=.90$) Interrater-Reliabilität. Die mittels Testhalbierung und Alpha-Koeffizient ermittelten Reliabilitäten betragen für die Copy-Aufgabe $>r=.60$, für die Recall-Aufgabe $>r=.80$ (Spreeen und Strauss, 1998).

3.2.2.3 Brief Visuospatial Memory Test- Revised (BVMT-R)

Der BVMT-R ist ein Testverfahren, das das visuelle räumliche Gedächtnis untersucht (Benedict, 1988). Dabei wird die Testperson aufgefordert, sich sechs geometrischen Figuren, die auf einem Blatt in einer 2 x 3 Matrix angeordnet sind, anzuschauen und einzuprägen, sodass sie dann erinnert werden können. Dem Teilnehmer wird ein weißer Antwortbogen vorgelegt. Danach wird ihm das eben beschriebene Blatt für zehn Sekunden gezeigt. Nach diesen zehn Sekunden wird das Papier mit den Figuren entfernt und der Teilnehmer wird aufgefordert, die sechs Figuren so akkurat wie möglich an der richtigen Position auf dem weißen Antwortbogen zu zeichnen. Hierbei besteht keine Zeitbegrenzung; Radieren ist erlaubt. Nachdem er das Zeichnen beendet hat, wird dieselbe Aufgabe mit denselben Instruktionen ein zweites und ein drittes Mal wiederholt: Das Blatt mit den sechs geometrischen Figuren wird wiederum für zehn Sekunden gezeigt. Nach Entfernung desselben wird die Testperson nochmals aufgefordert, auf einem weiteren weißen Bogen, diese Figuren so exakt wie möglich an der richtigen Position zu zeichnen. Nach dem dritten Lerndurchgang wird der Proband darauf hingewiesen, diese Figuren nicht zu vergessen, da er sie zu einem späteren Zeitpunkt nochmals wiedergeben soll. Nach einem Intervall von 25 Minuten, in dem weitere Tests der Batterie durchgeführt wurden, sollte der Proband die sechs geometrischen Figuren memorieren und wiederum nach demselben Muster aufzeichnen (Delayed Recall). Unmittelbar nach dem Delayed Recall erfolgte der Recognition Trial. Dabei wurden der Testperson nacheinander 12 verschiedene Figuren gezeigt, unter denen die sechs zuvor gezeichneten zu finden waren. Der Teilnehmer sollte durch „Ja“ oder „Nein“ signalisieren, ob er die Figur wiedererkennt.

Die Bewertung der Zeichnungen folgt ähnlichen Kriterien wie beim Rey-Osterrieth Complex Figure Test. Für die korrekte Zeichnung und richtige Platzierung werden zwei Punkte pro Figur vergeben. Ein Punkt wurde gegeben, wenn die Figur zwar akkurat gezeichnet, aber an der falschen Stelle platziert war. Wenn sie an der richtigen Position aufgezeichnet, aber ungenau dargestellt wurde, konnte ebenfalls nur ein Punkt vergeben werden. Die höchste zu erreichende Punktzahl pro Durchgang war somit 12.

Die Addition der ersten drei Lerndurchgänge ergab den Total Recall (Punkte von 0 bis 36). Der Lernerfolg über die Durchgänge wurde durch den Learning score angegeben (höhere Punktzahl von Trial 2 oder 3 minus Punktzahl von Trial 1). Nach dem Delayed Recall konnte der Prozentwert der erinnerten Informationen berechnet werden (Percent Retained).

Nach Beendigung des Recognition Trial konnte hier mithilfe der „Hits“ (Treffer) und „False Alarms“ (Fehler) der Discrimination Index („Hits“ minus „False Alarms“) als Zeichen der Unterscheidung berechnet werden. Durch die Response Bias, die einen Wert zwischen 0,00 und 1,00 annehmen kann, wird eine mögliche Tendenz zum „Ja-Sagen“ beschrieben.

Die Interrater-Reliabilität für den BVMT-R wurde anhand von 282 Testpersonen untersucht. Die Reliabilitätskoeffizienten bewegen sich zwischen $r=.969$ und $r=.971$ für die drei Lerndurchgänge. Für den Total-Recall und den Delayed-Recall liegen sie bei $r=.979$ bzw. $r=.972$. Die Retest-Reliabilitätskoeffizienten variieren zwischen $r=.60$ für Lerndurchgang 1, $r=.70$ für Lerndurchgang 2 und $r=.84$ für Lerndurchgang 3.

Der BVMT-R korreliert besonders stark mit anderen Tests, die das visuelle Gedächtnis untersuchen, dahingegen weniger stark mit verbalen Gedächtnistests (Korrelation zwischen BVMT-R und Rey-Osterrieth Complex Figure Test- 3-Minute-Recall: $r=.75$; Korrelation zwischen BVMT-R und Boston Naming Test: $r=.46$).

3.2.2.4 Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP)

Eine Voraussetzung für das Vorhandensein einer ungestörten Gedächtnisleistung stellt die intakte Aufmerksamkeitsfunktion dar, da durch eine verminderte Konzentrationsfähigkeit und Wachsamkeit jegliche geistige und motorische Fähigkeiten und Fertigkeiten eingeschränkt sein können (Zimmermann und Fimm, 1992). Die TAP beinhaltet somit ein Testsystem von 12 Untertests, mit dessen Hilfe verschiedene Aufmerksamkeitsfunktionen überprüft werden können. Die Durchführung der TAP erfolgte an einem IBM-kompatiblen Personal-Computer auf MS-DOS-Ebene. Die Testperson wurde aufgefordert, sich in einem Abstand von etwa 60cm vor dem Computer zu platzieren und bei dargebotenem Reiz eine Drucktaste zu bedienen, mit deren Hilfe die jeweilige Reaktion aufgezeichnet wurde.

Um die Belastung sowohl für Patient als auch Proband möglichst gering zu halten, wurden aus den 12 Untertests der TAP zwei ausgewählt, die im Folgenden näher beschrieben werden.

(1) Geteilte Aufmerksamkeit

Der Test der Geteilten Aufmerksamkeit soll Situationen simulieren, in denen gleichzeitig zwei oder mehr Reizdarbietungen stattfinden, zwischen denen unterschieden werden muss. Solche

Situationen sind alltäglich und erfordern eine erhöhte Aufmerksamkeit und Konzentrationsfähigkeit.

Die Testperson wird aufgefordert gleichzeitig zwei Reizdarbietungen zu beachten: Zum einen wird ein optischer Reiz gesetzt, wobei der Teilnehmer aufgefordert wird, bei Erkennen eines Quadrates, das von mehreren Kreuzen gebildet wird, die vor ihm liegende Taste so schnell wie möglich zu bedienen. Des Weiteren muss er gleichzeitig eine akustische Aufgabe lösen, indem er aufgefordert wird, wiederum so schnell wie möglich die Taste zu drücken, wenn bei Darbietung eines hohen und eines tiefen Tons der gleiche Ton ein zweites Mal nacheinander ertönt. Während des gesamten Tests werden 100 optische Reize und 200 akustische Reize dargeboten. Bei richtiger Reaktion wird die Reaktionszeit in Millisekunden ausgegeben.

Nach vorheriger Eingabe von Alter, Geschlecht und Schulbildung wurden für alle Kennwerte ebenfalls Normwerte (als Prozentränge) ausgegeben.

Eine Reliabilität von .64 wird für die Anzahl der Fehler angegeben. Weitere Angaben werden von den Verfahrensentwicklern nicht gemacht. Außerdem werden von ihnen nur faktorielle Validitäten angegeben (Weeß et al., 2002).

(2) Alertness

Bei diesem Untertest der TAP soll die physische Alertness bestimmt werden, d.h. die Fähigkeit, in Erwartung eines Reizes das Aufmerksamkeitsniveau zu steigern (Posner und Peterson, 1990). Dabei wird die Reaktionszeit auf einen visuellen Reiz (ein Kreuz auf der Mitte des Bildschirms) mit oder ohne einen vorherigen Warnton gemessen. Dieser Test wird in vier Durchgängen zu je 20 Kreuzen dargeboten, wobei der erste und der letzte Durchgang aus dem visuellen Reiz mit dem davor ertönenden akustischen Reiz bestehen. Die Testperson wird aufgefordert, so schnell wie möglich die vor ihm liegende Taste zu bedienen, wenn ein Kreuz auf dem Bildschirm erscheint, unabhängig davon, ob ein Ton ertönt oder nicht. Das Intervall zwischen dem Ton und dem Erscheinen des Kreuzes variiert zufällig.

Vom Computer wird dabei die jeweilige einfache Reaktionszeit auf den visuellen Reiz gemessen. Die physische Alertnessreaktion wird dann als Differenz der mittleren Reaktionszeiten der Durchgänge mit und ohne Ton bestimmt (Zimmerman und Fimm, 1992).

Die Test-Retest Reliabilität beträgt $r=.81$, der Split-Half Koeffizient .905. Die Validität für das Gesamtprogramm der TAP wurde mittels Faktorenanalyse ermittelt (Weeß et al., 2002).

3.2.2.5 Testung der Intelligenz

Zur Messung des allgemeinen Intelligenzniveaus wurden das Leistungsprüfsystem nach Horn-Untertest 3 (LPS-3) sowie der Mehrfachwahl-Wortschatz-Test B (MWT-B) durchgeführt. Der Untertest 3 des LPS wird zur Messung der fluiden Intelligenz herangezogen. Mit dem Begriff der fluiden Intelligenz wird die Kapazität oder Fähigkeit bezeichnet, neue Probleme zu lösen bzw. an diese systematisch heranzugehen. Sie ist unabhängig von äußeren entwicklungsentscheidenden Einflüssen, wie z.B. Elternhaus oder Schule. Die kristalline Intelligenz dagegen, die mithilfe des MWT-B erfasst wird, beschreibt Fertigkeiten und Wissen, das erfahrungsabhängig ist und für die Gesellschaft und Kultur charakteristisch ist, in der das Individuum lebt.

(1) Leistungsprüfsystem- Untertest 3 (LPS-3)

Das LPS ist ein globaler Intelligenztest, der besonders bei Berufsberatungen, Berufsbewerbungen und in Schulen eingesetzt wird. Dieser Test ist aus 14 Untertests zusammengesetzt, die die einzelnen Primärfähigkeiten, wie z.B. Allgemeinbildung, kristalline Intelligenz, Wortflüssigkeit, räumliches Vorstellen etc. in unterschiedlichem Ausmaß testen (Horn, 1983).

Der LPS- Untertest 3 eignet sich besonders gut zur Erfassung der Denkfähigkeit, des Erkennens von Regeln und Gesetzmäßigkeiten sowie des logischen Denkens. Bei diesem Test wurde der Testperson ein Blatt Papier mit 40 Zeilen mit je acht Zeichen bzw. Symbolen vorgelegt. Diese acht Zeichen pro Zeile ergaben eine bestimmte Gesetzmäßigkeit, in die eines dieser Symbole nicht hineinpasste. Die Testperson wurde aufgefordert, dieses Symbol zu finden und zu markieren. Bei Nichterkennen der Lösung sollte sofort mit der nächsten Zeile begonnen werden. Zur Bearbeitung dieses Tests wurde den Teilnehmern fünf Minuten Zeit gegeben, in denen sie die Aufgaben, welche mit zunehmendem Schwierigkeitsgrad dargeboten wurden, lösten. Keiner der Testpersonen war es möglich, alle 40 Aufgabenzeilen in der vorgegebenen Zeit zu lösen.

Für das Gesamtergebnis liegt die Korrelation für die Test-Retest Reliabilität bei $r=.95$, der Gesamttest hat eine Split-Half Reliabilität von $r=.99$ (Heffner et al., 2005).

Zur Gültigkeitsprüfung wurden 48 Erwachsene mit dem Intelligenz-Strukturtest (IST) von Amthauer und mit dem LPS getestet. Die Korrelation für den Gesamttest lag bei $r=.86$. Die Untertests 3+4 korrelieren $r=.68$ mit dem IST-Gesamtwert (Horn, 1983).

(2) Mehrfachwahl-Wortschatz-Test-B (MWT-B)

Der MWT-B wurde zum Abschluss der neuropsychologischen Testung durchgeführt. Dabei wurden dem Teilnehmer zwei Blätter mit insgesamt 37 Wortzeilen aufsteigenden Schwierigkeitsgrades vorgelegt. In jeder dieser Wortzeilen befanden sich fünf Wörter, von denen jeweils nur eines einen Sinn ergab. Die übrigen vier Worte waren in der Schreibweise sowie Aussprache dem tatsächlich existierenden Wort sehr ähnlich, z.B. Rosto- Torso- Soro- Torgos- Tosor. Die Testperson wurde aufgefordert dieses ihm bekannte Wort zu markieren, wobei keine Zeitbegrenzung vorgegeben war. Wenn es dem Teilnehmer nicht möglich war, ein Wort zu unterstreichen, wurde er aufgefordert, entsprechend seines Sprachgefühls zu entscheiden. Am Ende des Tests sollte in jeder Zeile ein Wort angestrichen sein.

Die Auswertung dieses Tests erfolgt relativ einfach, indem jeder richtigen Lösung ein Punkt zugeteilt wird. Wird mehr als ein Wort durchgestrichen, kann diese Zeile nicht gewertet werden. Am Ende ergibt sich eine Rohpunktzahl zwischen 0 und 37. Mithilfe von Normwerten, die an 1952 erwachsenen BRD-Bürgern zwischen 20 und 64 Jahren erhoben wurden, kann die erreichte Gesamtpunktzahl dann verglichen werden, sie wird normiert. Bestimmten Rohwerten können dann bestimmte Prozentränge sowie IQ-Werte zugewiesen werden. So ergibt z.B. ein Rohwert zwischen 21 und 30 Punkte IQ-Werte zwischen 91 und 109, d.h. die Intelligenzstufe „durchschnittliche Intelligenz“ (Lehrl et al., 1989).

Der MWT-B misst das allgemeine Intelligenzniveau; der durchschnittliche Korrelationskoeffizient zwischen dem MWT-B und anderen globalen Intelligenztests ist relativ hoch ($r=.71$), zwischen MWT-B und Gesamt-IQ des HAWIEs konnte eine Korrelation von $r=.81$ gezeigt werden. Die Reliabilität ist ebenfalls hoch, die Korrelationen zwischen MWT-A und MWT-B liegt bei $r=.84$, die Retest-Reliabilität nach 14 Monaten bei $r=.87$ (Heffner et al., 2005).

3.2.3 Cortisolbestimmung

Die Bestimmung der Cortisol-Konzentrationen zur Erfassung der Aktivität des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems erfolgte während der gesamten Studie im Speichel. Dieses Verfahren stellte somit für Patienten und Probanden keinerlei Belastung sowie Invasivität dar.

3.2.3.1 Gewinnung der Proben

Nach der neuropsychologischen Testung bekamen die Patienten und Probanden Salivetten (Fa. Sarstedt, Rommelsdorf) für die Sammlung des Speichels mit nach Hause. In der Regel fand diese Probengewinnung in den drei darauf folgenden Tagen statt. Die Speichelgewinnung des ersten Tages wurden als Übungsphase für die teilnehmenden Personen betrachtet und dieser daraufhin verworfen, in die Auswertung sind somit die Cortisolwerte der Tage 2 und 3 eingegangen. Da die Bestimmung der Cortisol-Konzentration im Speichel etwas ungenauer als im Plasma ist, wurden zwei Tage gewählt, um eventuelle Abweichungen durch Mittelung zu minimieren. Alle teilnehmenden Personen wurden gebeten, den Zellstoff fünfmal täglich etwa 30 Sekunden lang zu kauen: direkt nach dem Aufwachen (ca. 07.00 Uhr), 30 Minuten nach dem Aufwachen (07.30 Uhr), um 11.00 Uhr, um 15.00 Uhr und um 21.00 Uhr. Sie sollten 30 Minuten vorher weder Kaffee noch Tee zu sich genommen haben. Auch Rauchen oder Zähneputzen sollte in dieser Zeit vermieden werden. Die Proben sollten dann bis zur weiteren Verarbeitung im Kühlschrank aufbewahrt werden.

Bei Abweichung der Abnahmezeiten von der Vorgabe wurden die tatsächlichen Uhrzeiten notiert, um dies später bei der Auswertung zu berücksichtigen. Einigen Teilnehmern war es nicht möglich, fünf Proben pro Tag zu entnehmen, was im Nachhinein ebenfalls beachtet wurde.

3.2.3.2 Labormethodik zur Messung der Cortisol-Konzentration

Nachdem die Salivetten bei Patienten sowie Probanden abgeholt wurden, erfolgte die Weiterverarbeitung im Labor. Die Proben wurden bei einer Temperatur von 4°C und einer Rotationsgeschwindigkeit von 3600 Umdrehungen pro Minute (U/min) für zehn Minuten zentrifugiert. Danach wurden sie bei -20°C aufbewahrt.

Die Analyse der Speichelproben erfolgte im Labor von Prof. Dr. Kirschbaum in Dresden. Nach dem Auftauen der Proben wurden diese für 5 Minuten bei einer Rotationsgeschwindigkeit von 3000 U/min zentrifugiert. Zur Bestimmung der Cortisol-Konzentration wurden 20 µl des klaren Überstandes entnommen. Die Messung des Cortisolspiegels erfolgte mithilfe eines kommerziellen Chemilumineszenzimmunoassays (CLIA, IBL-Hamburg). Bei chemischen Reaktionen kann die aufgenommene Energie zum einen in Form von Wärme, zum anderen auch

in Form von Licht (Photonen) wieder freigesetzt werden. Dieser Vorgang der Chemilumineszenz wird besonders bei Enzymimmunoassays eingesetzt (Dörner, 1999).

Die Intra- und Interassay- Variationskoeffizienten des Assays betragen jeweils weniger als 10% innerhalb des normalen Cortisol-Konzentrationsbereiches (0,5 – 17 ng/ml).

3.2.4 Bildgebung

3.2.4.1 Magnetresonanztomographie zur quantitativen Erfassung der Zellmetabolite

Die Magnetresonanztomographie (MRT) und –spektroskopie (MRS) wurde an der Physikalisch-Technischen Bundesanstalt (PTB) in Berlin durchgeführt. Die Untersuchung dauerte ca. 40 Minuten und erfolgte innerhalb einer Woche nach Aufnahme des Patienten bzw. Probanden in die Studie.

Die Untersuchung wurde an einem Ganzkörper-Tomographen mit einer Feldstärke von 3 Tesla (MEDSPEC 30/100, Bruker Biopsin MRI, Ettlingen, Deutschland) mit einer zirkular polarisierten Kopfspule durchgeführt. Nach automatisiertem globalen Shimmen wurden T_1 -gewichtete Bilder (MDEFT, $T_E = 3,8$ ms, 128 aufeinanderfolgende Schichten von 1,5 mm Dicke, 1 mm (x-y) Auflösung) zur Lokalisierung und Positionierung der Spektroskopie-Voxel sowie für die Gewebesegmentierung aufgenommen. Für die MRS wurde die benutzte PRESS (Point Resolved Spectroscopy) -Sequenz der Scanner-Software durch Implementierung eines Shinnar-LeRoux-optimierten 90° -Pulses sowie zweier refokussierender Mao-Pulse optimiert. Als optimale Repetitions- und Echozeit wurden 3 s und 80 ms verwendet. Da die Konzentration des Wassers im Gewebe sehr viel höher ist als die der interessierenden Metabolite, ist eine Unterdrückung des Wassersignals notwendig. Nach Bestimmung der für den 90° -Puls erforderlichen Hochfrequenz-(HF)-leistung wurden acht Blöcke von 16 gemittelten, phasencodierten Scans mit wasserunterdrückenden gaussförmigen CHESS-Pulsen (CHESS = Chemical Shift Selective) aufgenommen. Danach folgten (für die spätere Wirbelstromkorrektur) acht gemittelte Aufnahmen ohne wasserunterdrückende Pulse.

Die Spektren wurden aus zwei $2 \times 3 \times 2$ cm³ großen Voxeln bestimmt, welche den linken und rechten Hippocampus enthielten (Abb.2). Für die Spektrenauswertung wurden wasserunterdrückte Phantomspektren in einem Voxel derselben Größe im Zentrum von Metaboliten enthaltenden Phantomen gemessen. Diese Phantome waren sphärische Glaskolben mit 0,1 M Metabolit in 0,1 M Phosphatpuffer (pH 7,2, 37°C) (Sigma-Aldrich), welche in einem

weiteren ringförmigen Phantom lagen, das die typische Spulenbeladung durch einen menschlichen Kopf simuliert.

Unmittelbar vor oder nach der in-vivo-Messung wurde der Scanner für die Spektroskopie kalibriert. Zu diesem Zweck wurden für ein zentrales Voxel (Geometrie wie oben) in einem sphärischen Glaskolben (500 ml) mit Wasser (mit 0,5 g/l Kupfersulfat, $T_1 = 620$ ms, $T_2 = 510$ ms) die für den 90°-Puls erforderliche HF-Leistung gemessen und ein Spektrum aufgenommen.

Datenanalyse:

Die Metabolitenspektren (Abb. 3) wurden mithilfe eines Programmpaketes analysiert, das zum Fitten auf ein Zeit-Frequenz-Verfahren zurückgreift (Elster et al., 2000; Schubert et al., 2002). Vor dem Fitten wurden die Spektren automatisch wirbelstromkorrigiert. Durch eine phasenkohärente Frequenz-Shift-Korrektur wurden Bewegungs- und Frequenzdrift-Artefakte minimiert (Schubert et al., 2002).

Für den Fit der vorliegenden Spektren wurde ein Frequenzbereich von -150 Hz bis -400 Hz gewählt. Er enthält neben den relevanten Glutamatesonanzen die Singulettts von NAA, $tCr(CH_3)$ und $tCho$. Folgendes „Vorwissen“ (prior knowledge) wurde für den Fit verwendet (Schubert et al., 2004): (i) Phantomspektren für NAA, Glu und Gln, (ii) konstante Frequenzabstände für Glu, Gln und NAA, gleiche Linienbreite, gleiche Phase, (iii) Anpassung der Signallinien an eine Lorentzkurve. Für die Bestimmung der absoluten Metabolitenkonzentrationen (in mmol pro Liter des Voxels) wurden die Amplituden von Glu, Gln und NAA auf die der entsprechenden Metabolitphantome bezogen und mit der ermittelten HF-Leistung korrigiert (Prinzip der Reziprozität, Danielsen und Henriksen, 1994). Dagegen wurden die Amplituden von $tCho$ und tCr auf jene des Wasserspektrums bezogen und mit der hierfür erforderlichen HF-Leistung korrigiert. Die für die weitere Quantifizierung benötigten longitudinalen und transversalen Relaxationszeiten der Metaboliten wurden der Literatur entnommen (Schubert et al., 2004). Es wurde davon ausgegangen, dass die molare Konzentration des Wassers im Phantom 55,5 M betrug.

Um die in-vivo-Konzentrationen bezüglich der Menge der in den untersuchten Voxeln enthaltenen Liquorflüssigkeit zu korrigieren, wurde eine Segmentierung der T_1 -gewichteten Bilder mit *spm99* durchgeführt (Ashburner und Friston, 1997, 2000).

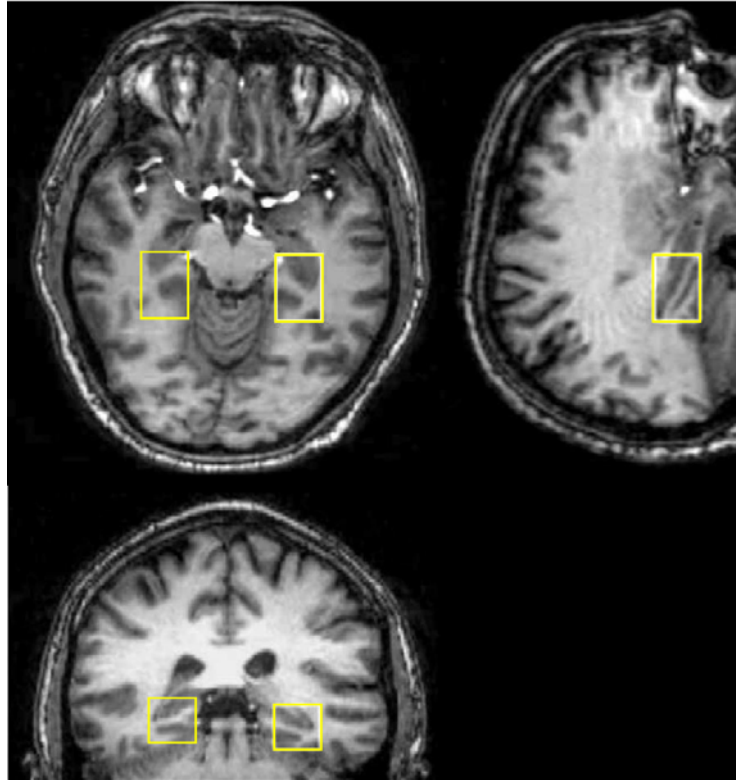


Abb. 2: Voxellage in axialer, sagittaler sowie coronarer Schicht

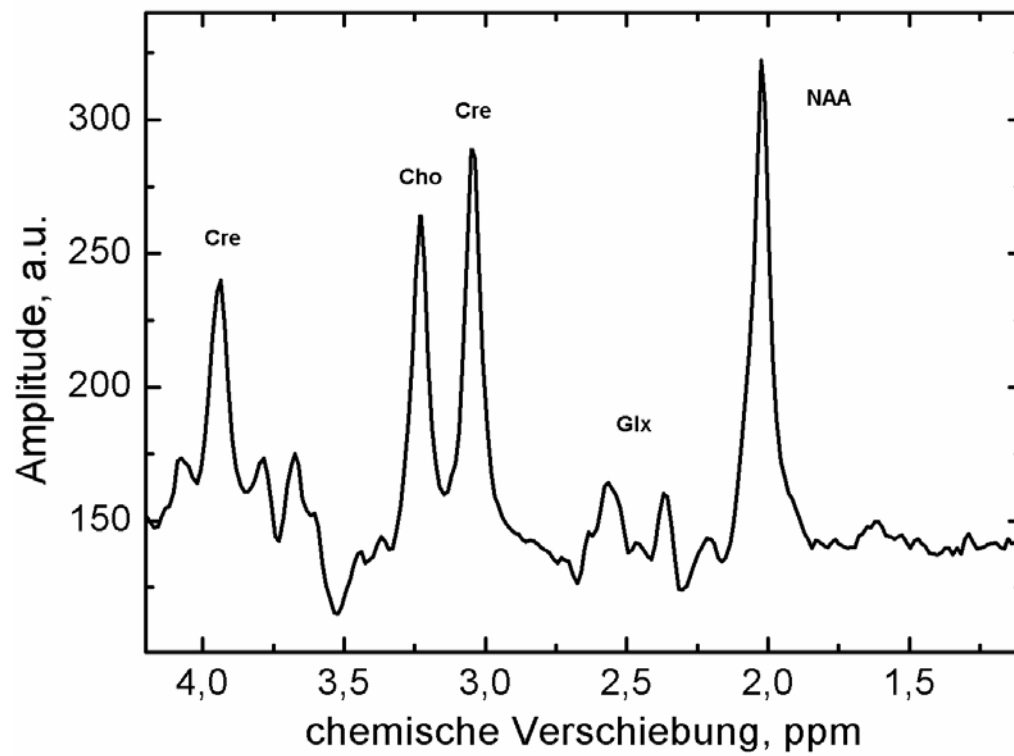


Abb. 3: Beispiel für ein ermitteltes Spektrum

NAA: N-Acetyl-Aspartat; Glx: Glutamat + Glutamin+GABA; Cho: Cholin; Cre: Kreatin

3.2.5 Statistische Auswertungen

Die statistische Datenanalyse erfolgte mithilfe des Programms StatView, Version 5.0 an einem Macintosh-Rechner.

Die statistische Analyse der unterschiedlichen Metabolitkonzentrationen der Patienten und der gesunden Probanden wurde mithilfe des ungepaarten t-student-Tests durchgeführt. Als Nullhypothese wurde dabei angenommen, dass sich die Konzentrationen von N-Acetyl-Aspartat (NAA), Glutamat (Glu), Cholin (Cho) und Creatin (Cr) bei Patienten hinsichtlich ihrer Ausprägung nicht von denen gesunder Probanden unterscheiden.

Um den Zusammenhang zwischen der unterschiedlichen Ausprägung der einzelnen Metabolitkonzentrationen und des jeweiligen Lithiumspiegels zu klären, wurde zur statistischen Datenauswertung eine einfache Regressionsanalyse durchgeführt. Als abhängige Variable wurde hierbei die jeweilige Metabolitenkonzentration, als unabhängige Variable der Lithiumspiegel bezeichnet.

Die statistische Analyse der Gedächtnis-, Aufmerksamkeits- und Intelligenzvariablen sowie der Cortisolwerte der remittierten affektiv-erkrankten Patienten und der gesunden Probanden wurde ebenfalls mithilfe des ungepaarten t-student-Tests durchgeführt. Als Nullhypothese wurde hier ebenfalls von einem fehlenden Unterschied der einzelnen Parameter zwischen Patienten und Probanden ausgegangen.

Zur Untersuchung eines Zusammenhangs der einzelnen Kognitions- und Aufmerksamkeitsparameter und des Lithiumspiegels bzw. des Cortisolspiegels wurden gleichfalls einfache Regressionsanalysen herangezogen. Als abhängige Variable wurden hierbei die Gedächtnis- sowie Aufmerksamkeitsvariablen gewählt, die unabhängige Variable stellt der Lithiumspiegel/ Cortisolspiegel dar.

Bei der Testung eines möglichen Zusammenhangs des Cortisolspiegels mit dem Lithiumspiegel wurde eine Z-Transformation durchgeführt. Hiermit konnten die verschiedenen Cortisol-Normalverteilungen der Patienten- und Probandengruppe in eine standardisierte Normalverteilung überführt und somit vergleichbar gemacht werden.

Um einen möglichen Einfluss des Hamiltonwertes bzw. Lithiumspiegels auf die Abnahme der verbalen Gedächtnisleistung mit steigendem Cortisolspiegel zu eruieren, wurde eine MANOVA-Analyse durchgeführt.

Als Schwelle des Signifikanzniveaus wurde für alle Berechnungen ein p-Wert $< 0,05$ angenommen.